

# Marcadores biológicos de inmunosupresión en trasplantados de órgano sólido

José M. Aguado, Mario Fernández Ruiz

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

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):3-16

## RESUMEN

Las complicaciones infecciosas siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad después del trasplante de órgano sólido y, en gran medida, dependerán del estado neto de inmunosupresión logrado con los regímenes de inmunosupresión actuales. La aplicación de estrategias de monitorización inmunológica en receptores de trasplante de órgano sólido permitiría adaptar las prácticas de inmunosupresión y profilaxis de acuerdo con el riesgo real de infección del individuo.

El control inmunológico puede ser específico del patógeno o no específico. El control inmune no específico puede basarse en la cuantificación en sangre periférica de biomarcadores que reflejan el estado de un brazo determinado de la respuesta inmune (inmunoglobulinas séricas y factores del complemento, subpoblaciones de linfocitos, forma soluble del CD30) o en la evaluación funcional de la capacidad de respuesta de las células T (liberación de trifosfato de adenosina intracelular después de un estímulo mitogénico).

Además, actualmente están disponibles varios métodos para monitorizar las respuestas específicas de patógenos, como la respuesta inmune mediada por células T específicas de citomegalovirus, basada en la liberación de interferón- $\gamma$ , tinción intracelular de citocinas o tecnología de tetrámeros complejos mayores de histocompatibilidad principal. Esta revisión resume la evidencia clínica, hasta la fecha, que apoya el uso de estos enfoques para evaluar el estado inmune posterior al trasplante, así

como sus potenciales limitaciones. Será necesario, en cualquier caso, realizar estudios de intervención que estén basados en estas estrategias de control inmunitario.

## MONITORIZACIÓN INMUNOLÓGICA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

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

La introducción en la práctica clínica de estrategias de monitorización inmunológica durante el seguimiento postrasplante podría conducir a la minimización de estos eventos adversos a través del ajuste individualizado del tratamien-

---

**Correspondencia:** José M. Aguado  
Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Centro de Actividades Ambulatorias.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Carretera de Andalucía, km 5.400. 28041 Madrid.  
jaguadog1@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

# Revisiones

to, con arreglo al estado global de inmunosupresión en un paciente dado, como ha demostrado un reciente ensayo clínico basado en la determinación mediante un test comercial de los niveles intracelulares de trifosfato de adenosina en linfocitos T CD4<sup>+</sup> estimulados con un mitógeno inespecífico<sup>7</sup>. Idealmente, la estrategia de monitorización debería estar fundamentada en biomarcadores sensibles y específicos, capaces de compendiar la naturaleza multidimensional de la respuesta inmune (tanto innata como adaptativa) del huésped, cuya determinación fuera sencilla y reproducible desde un punto de vista técnico, y que pudieran ser puestos en conocimiento del clínico en un corto período, a fin de permitir la toma de decisiones terapéuticas<sup>8</sup>.

Hasta la fecha, la única estrategia con un grado significativo de implantación en la práctica asistencial se limita a la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos inmunosupresores, principalmente anticalcineurínicos e inhibidores de la diana de la rapamicina en células de mamífero (*mammalian target of rapamycin* [mTOR]). Se trata de un abordaje unidimensional de carácter farmacocinético<sup>9,10</sup>. La correlación entre la monitorización terapéutica de un determinado fármaco y el desarrollo de eventos clínicos es relativamente pobre, en particular en lo que respecta a la infección postrasplante y otras complicaciones asociadas al exceso de inmunosupresión<sup>11</sup>. Por otra parte, las técnicas actuales de monitorización terapéutica no permiten capturar el impacto sinérgico que los distintos tipos de agentes (anticalcineurínicos, antimetabolitos, corticosteroides e inhibidores de la mTOR) ejercen sobre la respuesta inmune. La determinación de niveles séricos tampoco permite evaluar el efecto de los anticuerpos monoclonales (p. ej., alemtuzumab o rituximab) o policlonales dirigidos frente a antígenos de la superficie de los linfocitos T o B, que con frecuencia se emplean como inducción<sup>12</sup> en regímenes de desensibilización en receptores de alto riesgo inmunológico<sup>13</sup> o en el tratamiento del rechazo agudo mediado por células<sup>14</sup>.

Las distintas estrategias de monitorización inmunológica aplicables al receptor de trasplante de órgano sólido (TOS) se pueden clasificar, desde un punto de vista pragmático y eminentemente funcional, en 2 grandes categorías. En primer lugar, citaremos las *estrategias de naturaleza no específica de patógeno*. Estas se articulan en torno a la deter-

minación estructurada (con arreglo a un cronograma establecido) a lo largo del período postrasplante de uno o más biomarcadores que proporcionen una evaluación, ya sea funcional o exclusivamente cuantitativa, de la respuesta inmune no circunscrita a un determinado microorganismo, toda vez que no se emplea un estímulo antigénico concreto<sup>8</sup>. Por tanto, se deben diferenciar de los abordajes que tienen por objeto explorar la magnitud y funcionalidad de la respuesta celular adaptativa frente a un microorganismo concreto, habitualmente de naturaleza viral, y que englobaremos bajo el concepto de *estrategias específicas de patógeno*.

Estos últimos abordajes están fundamentados en la medición de citocinas implicadas en la respuesta con orientación Th<sub>1</sub> (habitualmente interferón- $\gamma$ ) en linfocitos T o B previamente estimulados con péptidos virales, lisados virales o células dendríticas infectadas con virus vivos, y emplean diversas plataformas técnicas tales como la tinción intracelular de citocinas mediante citometría de flujo o el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA])<sup>15</sup>. Las estrategias de monitorización específicas de patógeno han experimentado un notable desarrollo en los últimos años, aunque circunscrito fundamentalmente a la inmunidad celular frente a citomegalovirus (CMV)<sup>16,17</sup>. No obstante, disponemos de ciertas experiencias preliminares acerca de la monitorización postrasplante de la inmunidad celular específica frente a otros virus, como el virus de la varicela-zóster<sup>18,19</sup> o el poliomavirus BK<sup>20</sup>.

A continuación revisaremos las principales estrategias de monitorización inmunológica no específicas de patógeno, toda vez que conforman la justificación teórica de la presente investigación.

## NIVELES SÉRICOS DE INMUNOGLOBULINAS

La inmunidad humoral desempeña un papel crucial en la respuesta protectora, tanto innata como adaptativa, frente a los microorganismos causantes de infección. Interviene, entre otras funciones, en la opsonización y fagocitosis de bacterias encapsuladas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*), en la activación del complemento o en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos<sup>21</sup>.

En el receptor de TR concurren una serie de factores que actúan de forma deletérea sobre este brazo efector inmune, entre los que destacan el síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis en el período de diálisis pretrasplante y el propio tratamiento inmunosupresor<sup>22</sup>. En ese sentido, algunos autores han sugerido una asociación entre el uso de mofetil micofenolato y la disminución de los niveles séricos de inmunoglobulina G (IgG), que podría estar mediada por el efecto directo de este fármaco sobre la funcionalidad de los linfocitos B<sup>23-25</sup>. También se ha observado que la administración de anticalcineurínicos o de bolos de corticosteroides en la terapia del rechazo agudo contribuye indirectamente a la alteración de la inmunidad humoral a través de un mecanismo inhibitorio sobre los linfocitos T CD4 Th<sub>2</sub> y sus citocinas (necesarios para la activación y expansión de los linfocitos B)<sup>22,26</sup>. Por todo ello, la hipogammaglobulinemia (HGG) es más frecuente en receptores de TR que en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad renal crónica terminal no sometidos a trasplante. En un trabajo previo realizado por nuestro grupo sobre 226 receptores de TR, la prevalencia de HGG a expensas de IgG (HGG IgG), definida por niveles séricos < 700 mg/dl, aumentó desde el 6,6% en situación basal hasta el 52% en el primer mes postrasplante, para estabilizarse a continuación en el 31,4% al sexto mes<sup>27</sup>. En un metaanálisis basado en 579 receptores de TR incluidos en 6 estudios, la prevalencia de HGG IgG a lo largo del primer año postrasplante fue del 40%. Es destacable que el descenso de la concentración de IgG se clasificara como grave (< 400 mg/dl) hasta en el 8% de los casos<sup>28</sup>.

Desde el ya clásico trabajo de Wieneke et al, publicado hace más de 30 años, son múltiples los estudios que han analizado el impacto del desarrollo de HGG de novo sobre la incidencia de complicaciones infecciosas en distintos tipos de TOS<sup>25,27,29-34</sup>. En vista del papel de la inmunidad humoral en la respuesta frente a bacterias encapsuladas, no es sorprendente que la asociación patogénica más ampliamente documentada sea la que vincula HGG e infección bacteriana<sup>35</sup>. Por ejemplo, nuestro grupo demostró que los receptores de TR con HGG de cualquier clase (IgG, IgA o IgM) en el primer mes postrasplante presentan una mayor incidencia de infección de etiología bacteriana a lo largo de los meses siguientes tras ajustar en un modelo multivariante por potenciales confusores (edad del paciente o desarrollo previo de rechazo, entre otros)<sup>27</sup>. De hecho, obser-

vamos una suerte de “gradiente de riesgo” según el cual la incidencia de infección bacteriana global, de bacteriemia y de pielonefritis aguda se incrementaba de forma progresiva conforme disminuían los niveles de IgG. Hasta la mitad de los receptores que presentaron niveles séricos de IgG < 500 mg/dl en el primer mes habían sufrido algún tipo de infección bacteriana al finalizar el sexto mes postrasplante. También hemos demostrado que la presencia de HGG IgG predice el desarrollo de diarrea por *Clostridium difficile* tras el TR<sup>36</sup> en la línea de trabajos previos en receptores de trasplante cardíaco<sup>37,38</sup>.

El impacto de las alteraciones adquiridas de la inmunidad humoral en receptores de TR y de otros tipos de TOS no se limita a la infección bacteriana. En el citado metaanálisis de Florescu et al, los pacientes con HGG IgG grave presentaron un riesgo incrementado de infección por CMV, aspergilosis invasiva y otras infecciones fúngicas<sup>28</sup>. Sin duda resulta más cuestionable establecer un nexo etiopatogénico directo entre los niveles de IgG y la susceptibilidad a herpesvirus y hongos filamentosos, toda vez que la inmunidad humoral juega un papel menor en la respuesta frente a estos microorganismos en comparación con la inmunidad celular<sup>39,40</sup>. No debe excluirse, por lo tanto, que la presencia de HGG actúe más bien como un “marcador de riesgo” capaz de identificar a pacientes más frágiles, con mayor carga de comorbilidad y peor estado nutricional<sup>41</sup>.

La monitorización de los niveles séricos de inmunoglobulinas presenta varias ventajas: disponibilidad, sencillez técnica (la determinación suele realizarse mediante nefelometría), bajo coste y existencia de puntos de corte validados en la bibliografía<sup>22</sup>. Otro de los principales atractivos de esta estrategia radica en la posibilidad de intervención a través de la terapia de reposición a partir de preparados de inmunoglobulina humana inespecífica por vía intravenosa (IgIV). Si se asume que la HGG juega un papel patogénico en el desarrollo de la infección postrasplante, su reversión permitiría disminuir la incidencia de esta complicación sin necesidad de modificar el tratamiento inmunosupresor y, por tanto, sin comprometer la supervivencia del injerto<sup>22</sup>. La administración periódica de IgIV y de preparados similares por vía subcutánea constituye un abordaje profiláctico de contrastada utilidad en la inmunodeficiencia variable común y otras inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos<sup>42</sup>.

## Revisiones

Por desgracia, la experiencia acumulada hasta el momento en el campo del TOS es limitada y de baja calidad metodológica, y ofrece resultados discordantes. Carbone et al comunicaron su experiencia con un grupo de 55 receptores de trasplante cardíaco con HGG IgG (< 600 mg/dl) y al menos un episodio previo de infección que fueron sometidos a una estrategia de reposición con IgIV (dosis de 300-400 mg/kg repetidas de forma mensual hasta alcanzar niveles de IgG > 750 mg/dl). Los autores observaron un descenso en la incidencia de infecciones graves una vez que se inició el tratamiento, así como la normalización de ciertos parámetros funcionales de inmunidad humoral (p. ej., títulos de anticuerpos antitoxoide tetánico), en ausencia de efectos adversos reseñables<sup>43</sup>. Recientemente han publicado una experiencia favorable con el uso de preparados por vía subcutánea<sup>44</sup>. Claustre et al obtuvieron resultados comparables en receptores de trasplante pulmonar, si bien el carácter retrospectivo y no aleatorizado limita la validez de su estudio<sup>45</sup>. Por el contrario, un ensayo clínico de diseño cruzado, también realizado en receptores de trasplante pulmonar con HGG IgG (< 500 mg/dl), que se aleatorizaron a recibir IgIV o placebo a lo largo de 2 períodos consecutivos de 12 semanas, no demostró diferencias en la incidencia de infección bacteriana, aun a pesar de que los niveles de IgG aumentaron de forma significativa tras la administración de IgIV. Hay que señalar, no obstante, que solo se incluyeron 11 pacientes en este ensayo<sup>46</sup>. Florescu et al tampoco pudieron demostrar que la administración periódica de IgIV tuviera un efecto aparente sobre la mortalidad o la supervivencia del injerto en un estudio retrospectivo basado en una cohorte reducida y heterogénea integrada por receptores de diversos tipos de TOS<sup>47</sup>. Hasta donde nosotros sabemos, no se ha publicado ningún estudio de esta naturaleza enfocado específicamente a receptores de TR. A esta limitada evidencia disponible hay que añadir que la reposición periódica con IgIV constituye una terapia de coste elevado y no exenta de riesgos (fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, reacciones transfusionales o hemólisis)<sup>48,49</sup>.

### NIVELES SÉRICOS DE COMPONENTES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento actúa como un instrumento efector de la respuesta inmune innata y adaptativa. Entre sus

funciones se incluyen la opsonización de bacterias encapsuladas, la puesta en marcha de reacciones anafilactoides, el aclaramiento de inmunocomplejos circulantes o la inducción de lisis celular<sup>50</sup>. Sus 3 vías de activación reconocen diversas señales, bien sean mediadas por anticuerpos (fracción cristalizante de IgM e IgG) o independientes de estos (secuencias poliméricas de la superficie de los microorganismos), y confluyen sobre C3, cuya activación resulta en la constitución de la convertasa de C5 (C4bC2aC3b en las vías clásica y asociada a lectinas y [C3b]<sub>2</sub>Bb en la vía alternativa). La convertasa de C5, a su vez, pone en marcha el complejo de ataque a membrana (C5b a C9) sobre la célula diana<sup>51</sup>.

La monitorización del sistema del complemento se ha realizado clásicamente mediante parámetros funcionales que cuantifican su capacidad hemolítica (CH<sub>50</sub> para la vía clásica y AP<sub>50</sub> para la alternativa)<sup>52</sup>. La relativa complejidad técnica de este abordaje, no obstante, limita su aplicabilidad en la práctica habitual. La determinación mediante nefelometría o ELISA de los niveles séricos de algunos de sus componentes, como C3, C4 o la lectina fijadora de manosa (*mannose binding lectin* [MBL]), supone una alternativa más accesible<sup>53</sup>. Otra aproximación consiste en el análisis de los determinantes genéticos que modulan la concentración sérica de MBL. Se ha caracterizado una serie de polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]) en el exón 1 y en la región promotora del gen *MBL2*, localizado en el cromosoma 10 y que codifica dicho componente de la vía de las lectinas<sup>54</sup>. Los alelos variantes de estos SNP originan defectos en la expresión del gen y en la polimerización de la proteína que, en gran parte, son responsables de la amplia variabilidad interpersonal observada en la concentración sérica de MBL. Así, se estima que hasta la tercera parte de la población mundial presenta niveles deficientes de MBL, con notables diferencias étnicas en su distribución<sup>55</sup>.

En varios estudios, se ha evaluado la utilidad de la monitorización de ciertos componentes del sistema del complemento a la hora de individualizar el riesgo de infección tras el TR. Nuestro grupo determinó las concentraciones de C3 y C4 en situación basal (pretrasplante) y en los meses primero y sexto postrasplante en una cohorte de 270 pacientes<sup>56</sup>. Como era previsible a la luz de la posición esencial que ocupa C3 en la cascada del complemento, este biomar-

cador se reveló más útil que C4. En concreto, la hipocomplementemia (HCC) a expensas de C3 en el primer mes (definida por niveles séricos de C3 < 84 mg/dl) estuvo presente en el 20% de los pacientes y se identificó como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección global y bacteriana durante los siguientes meses. La HCC C3 en el sexto mes también se asoció con el desarrollo de infección bacteriana tardía. Es destacable que la mortalidad global fuera significativamente mayor en el grupo de pacientes con niveles disminuidos de C3 en el primer mes<sup>56</sup>. Otros autores han comunicado asociaciones similares entre la HCC y la incidencia de infección tras el trasplante cardíaco<sup>57</sup> y hepático<sup>58</sup>.

Las inmunidades innata y adaptativa ejercen funciones parcialmente complementarias. Se ha sugerido que la inmunosupresión que acompaña al TOS, al actuar de forma preferente sobre la respuesta adaptativa, permite poner de manifiesto deficiencias constitutivas en el sistema del complemento que carecen de impacto clínico aparente en el huésped inmunocompetente<sup>59</sup>. Esta hipótesis cobra especial relevancia al considerar el efecto de los niveles de MBL y de sus determinantes genéticos sobre la susceptibilidad a la infección. Manuel et al publicaron un caso de bacteriemia meningocócica en un receptor de TR con valores normales de C3, C4 y CH<sub>50</sub>, pero indetectables de MBL<sup>60</sup>. Broeders et al observaron un mayor riesgo de sepsis y de infección respiratoria en receptores de TR con niveles disminuidos de MBL<sup>32</sup>. En receptores de trasplante renopancreático simultáneo, Verschuren et al demostraron que cada incremento de 500 ng/ml en la concentración basal de MBL se asociaba a un descenso en el riesgo posterior de infección de tracto urinario y de sepsis de origen urológico<sup>61</sup>. Todos estos hallazgos son congruentes con la mayor incidencia de *shock* séptico y otras infecciones que ha sido demostrada en receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes portadores del alelo variante (O) en el exón 1 del gen *MBL2*, en comparación con los que reciben órganos de sujetos con el alelo salvaje (hay que señalar que la MBL se sintetiza mayoritariamente en el hígado, por lo que el genotipo del donante es el principal factor que determina sus niveles séricos tras el trasplante hepático)<sup>62,63</sup>.

El papel de la MBL como molécula de reconocimiento de patrones (*pattern recognition molecule*) explica igualmente

su participación en la inmunidad antiviral. Se ha observado una mayor incidencia de infección asintomática y de enfermedad por CMV tras la interrupción de la profilaxis con valganciclovir en receptores de TR de alto riesgo con niveles basales de MBL disminuidos (< 500 ng/ml)<sup>64</sup>. En el contexto del trasplante hepático<sup>65</sup> y pulmonar<sup>66</sup> se han comunicado resultados similares. Otro estudio, por el contrario, no pudo concluir que los niveles basales de MBL modificaran el riesgo de infección o de enfermedad por CMV en receptores de TR, si bien los autores describieron una asociación entre esta complicación y la concentración de MASP-2 (*MBL-associated serine protease 2*), una proteasa involucrada en la vía de activación asociada a las lectinas<sup>67,68</sup>.

## CUANTIFICACIÓN DE SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN SANGRE PERIFÉRICA

El empleo del recuento de determinadas subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica como marcador subrogado del grado de inmunosupresión y, por tanto, del riesgo de infección postrasplante supone una extrapolación plausible al contexto del TR de la experiencia adquirida en otros huéspedes inmunodeprimidos<sup>8</sup>. Por ejemplo, el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> se emplea desde hace décadas para estratificar el riesgo de infección oportunista en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para establecer la indicación de profilaxis<sup>69</sup>. Se ha propuesto un abordaje similar para la linfocitopenia T CD4<sup>+</sup> idiopática<sup>70</sup>. Como se ha comentado, el uso de agentes depletores linfocitarios es frecuente en receptores de TR. Tanto los anticuerpos monoclonales anti-CD3 (muromonab-CD3 [OKT-3]) y anti-CD52 (alemtuzumab) como los policlonales, entre los que destaca la globulina antitimocítica policlonal (*antithymocyte globulin* [ATG]) derivada de conejo, ejercen un profundo impacto sobre el recuento linfocitario en sangre periférica que puede extenderse hasta más allá del primer año tras su administración<sup>71,72</sup>. El incremento del riesgo de infección postrasplante vinculado a estas terapias está bien documentado<sup>73,74</sup> y justifica las actuales recomendaciones de estrategias específicas de prevención frente a la infección por CMV<sup>75,76</sup>. De forma análoga, y siguiendo la pauta establecida en el paciente con VIH, se contempla igualmente

## Revisiones

la monitorización de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, con el fin de individualizar la duración de la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes oncohematológicos previamente tratados con alemtuzumab o análogos de purinas<sup>77</sup>.

Sobre la base de estas evidencias preliminares, son varios los estudios que han demostrado que los receptores de TR con recuentos disminuidos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> tienen un mayor riesgo de infección por patógenos oportunistas (predominantemente intracelulares), con especial relevancia en el caso de *P. jirovecii*<sup>78-80</sup>. En un estudio reciente, el número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> fue significativamente menor en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* respecto al grupo control, integrado por receptores de TR que también se habían sometido a un lavado broncoalveolar, pero en los que no se identificó este microorganismo. En el análisis multivariante, la presencia de linfocitopenia absoluta (< 750 células/μl) a lo largo de los 50 días previos al diagnóstico actuó como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta complicación<sup>81</sup>. Algunos autores han sugerido que la administración generalizada de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol durante los primeros meses tras el TR está retrasando el período de riesgo clásicamente asumido para la infección por *P. jirovecii*, con un aumento progresivo de casos de aparición muy tardía (a partir del primer año postrasplante)<sup>81-83</sup>. De este modo, la monitorización selectiva del recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> tras determinados eventos que obliguen a incrementar el tratamiento inmunosupresor (p. ej., un rechazo agudo) permitiría identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la prolongación o reintroducción de la profilaxis frente a *Pneumocystis* en una estrategia de evaluación individual del riesgo de infección.

En el escenario específico del receptor de TR con infección por el VIH, Carter et al observaron que la presencia de un recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> < 200 células/μl a lo largo del seguimiento se asoció al desarrollo de infección grave y oportunista, si bien el tamaño muestral analizado era pequeño (n = 20). Como cabía esperar, los pacientes sometidos a inducción con ATG mantuvieron recuentos linfocitarios más bajos que los que recibieron anticuerpos monoclonales anti-CD25 (daclizumab o basiliximab)<sup>84</sup>. En una cohorte de 42 receptores de TR, en su mayor parte

tratados con basiliximab, Calarota et al observaron un recuento de linfocitos T CD8<sup>+</sup> consistentemente menor durante los primeros meses postrasplante entre los pacientes que desarrollaron alguna infección oportunista<sup>85</sup>. Nuestro grupo también ha explorado esta estrategia de monitorización inmunológica en 304 receptores de TR, en los que llevamos a cabo la determinación de linfocitos totales y de diversas subpoblaciones linfocitarias (linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, linfocitos B y linfocitos *natural killer* [NK]) en varios puntos (situación basal y meses primero y sexto)<sup>86</sup>. Entre otros hallazgos, comprobamos que la cinética de cada una de estas subpoblaciones difería marcadamente según el tipo de terapia de inducción administrada. Así, el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> presentó un acusado nadir al primer mes en los pacientes tratados con ATG, mientras que aumentaba ligeramente respecto a la basal entre los que no recibieron inducción o esta consistió en basiliximab. La cinética de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> fue similar, aunque con diferencias menos evidentes. Por este motivo, analizamos de forma separada en cada uno de estos 2 grupos el papel predictivo de las subpoblaciones. Entre los pacientes que recibieron ATG, la presencia de linfocitopenia T CD4<sup>+</sup> (recuento < 50 células/μl) en el primer mes se asoció al desarrollo de infección oportunista y, particularmente, de enfermedad por CMV durante el período posterior (meses 1 a 6). En el grupo sin inducción o tratado con basiliximab fueron los linfocitos T CD8<sup>+</sup> los que exhibieron mejor capacidad predictiva, de forma que la presencia de linfocitopenia a expensas de esta subpoblación (recuento < 100 células/μl) incrementó de forma significativa el riesgo de infección oportunista global. Ambos puntos de corte presentaron excelentes valores predictivos negativos (> 83%) para el posterior desarrollo de infección, lo cual permitiría individualizar a un subgrupo de receptores de muy bajo riesgo, en los cuales sería factible discontinuar las profilaxis habituales<sup>86</sup>. Recientemente hemos comunicado una asociación similar entre el recuento de linfocitos NK y el riesgo de infección fúngica invasiva tras el TOS<sup>87</sup>. Por último, la validez de la monitorización de ciertas subpoblaciones en sangre periférica (linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>), como aproximación a la evaluación del estado neto de inmunosupresión, se ha visto corroborada en una serie de estudios, incluida nuestra experiencia, que relacionan el desarrollo de neoplasia de novo postrasplante<sup>88-90</sup> con la presencia de linfopenia<sup>91</sup>.

## OTRAS ESTRATEGIAS DE MONITORIZACIÓN INMUNOLÓGICA

De forma más breve se revisan otros biomarcadores (sin especificidad por patógeno) que ofrecen igualmente oportunidades para la evaluación inmunológica en el receptor de TOS.

### Monitorización de niveles séricos de la forma soluble de CD30

CD30 es una glucoproteína transmembrana perteneciente a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral y del factor de crecimiento neural<sup>92</sup>, clásicamente empleado como marcador de la célula de Reed-Sternberg en el linfoma de Hodgkin<sup>93</sup>. CD30 también se expresa en linfocitos T y B normales, linfocitos NK y células dendríticas<sup>94</sup>. Si bien su misión biológica aún no se ha dilucidado plenamente, se cree que participa en la regulación del balance Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> de la respuesta celular y en la generación de linfocitos T de memoria<sup>95</sup>. La coestimulación con células que expresan CD30 induce a los linfocitos T a polarizarse en sentido Th<sub>2</sub> y a sintetizar el correspondiente repertorio de citocinas (como interleucina [IL]-4 o IL-13)<sup>96,97</sup>. Además de la forma de superficie celular (de 120 kDa), existe una forma soluble de 85 kDa (sCD30) generada tras la separación enzimática de su porción extracelular por parte de una metaloproteasa<sup>98</sup> y que es liberada al plasma durante el proceso de activación de los linfocitos T<sup>99</sup>. La monitorización de sCD30 ha recibido una creciente atención en los últimos años como estrategia de monitorización inmunológica en el TR<sup>94,100</sup>. Varios estudios han mostrado que los niveles basales de sCD30 se relacionan de forma inversa con la supervivencia del injerto<sup>100-104</sup>. Este efecto deletéreo sobre el pronóstico del injerto es sinérgico al ejercido por la sensibilización pretrasplante o el número de incompatibilidades del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen* [HLA]) entre donante y receptor<sup>105</sup>. Se ha sugerido que los niveles elevados de sCD30, en su condición de marcador de activación de la subpoblación linfocitaria Th<sub>2</sub>, son mejor predictor del riesgo de rechazo humoral que del de rechazo celular<sup>94,106</sup>.

La utilidad de sCD30 como biomarcador del riesgo de infección postrasplante se ha explorado en un número redu-

cido de trabajos con resultados discordantes. Un estudio realizado entre receptores de TR demostró que los pacientes que sufrieron algún episodio de neumonía partían de niveles basales de sCD30 significativamente menores respecto a los que permanecieron libres de esta complicación<sup>107</sup>. Nikaein et al también observaron que las concentraciones pretrasplante reducidas de sCD30 se asociaban a un mayor riesgo de infección tras el trasplante cardíaco<sup>108</sup>. Sin embargo, estos mismos autores comunicaron la asociación inversa (niveles basales más elevados de sCD30 en pacientes con infección posterior) en el contexto del TR<sup>109</sup>. En nuestra experiencia con 101 receptores de TR, los niveles basales de sCD30 fueron significativamente mayores en los pacientes que desarrollaron alguna infección bacteriana durante los primeros 12 meses postrasplante, asociación que se mantuvo después de ajustar por otras variables en un modelo multivariante. Nuestra hipótesis, como explicación de esta asociación inversa, es que el nivel de sCD30 actúa fundamentalmente como un marcador de actividad de los linfocitos Th<sub>2</sub>, que ofrecen una respuesta protectora frente a patógenos bacterianos menos eficaz que los linfocitos con diferenciación Th<sub>1</sub> o Th<sub>17</sub><sup>94</sup>.

### Monitorización de la viremia por virus de Epstein-Barr y anellovirus

La monitorización, mediante técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]), de la carga viral en sangre completa o muestras acelulares de determinados virus que infectan de forma latente al hospedador y cuyo control replicativo reside en la inmunidad celular adaptativa puede ofrecer una aproximación a la competencia inmunológica del receptor de TOS. La reactivación de estos virus latentes, aun siendo asintomática, constituiría un parámetro subrogado del grado de funcionalidad de la respuesta inmune. Según esta hipótesis podríamos disponer de biomarcadores muy sensibles que actuarían como un “sumatorio funcional” de la carga global de inmunosupresión. Hasta ahora, los agentes explorados con esta finalidad han sido fundamentalmente 2: el virus de Epstein-Barr (VEB) y los miembros de la familia *Anelloviridae* (anellovirus). El primero de ellos tiene la capacidad, gracias a un amplio repertorio de mecanismos de evasión inmune, de establecer una infección

# Revisiones

latente en el compartimento de linfocitos B que dura toda la vida del huésped<sup>110</sup>. Se ha comprobado que la reactivación del VEB es un fenómeno frecuente en receptores de TOS<sup>111-113</sup>. Si bien este fenómeno replicativo es subclínico en la mayor parte de las ocasiones, puede llegar a producir daño orgánico directo o contribuir indirectamente a la patogénesis del síndrome linfoproliferativo postrasplante<sup>114</sup>. Varios grupos, incluyendo el nuestro, han trabajado evaluando el papel de la viremia del VEB como marcador de competencia funcional de la respuesta inmune celular en receptores de trasplante cardíaco, pulmonar y renal<sup>115-117</sup>.

Los anellovirus, por su parte, son virus ADN de pequeño tamaño carentes de envoltura, que exhiben una gran diversidad genética<sup>118</sup>. El primer anellovirus identificado fue denominado torque teno virus (TTV)<sup>119</sup>, seguido 3 años después del torque teno minivirus (TTMV)<sup>120</sup>. La primoinfección tiene lugar en edades tempranas a través de diversas vías, tras lo que establecen una infección latente, fundamentalmente en células mononucleares de sangre periférica<sup>121</sup>. De este modo, la prevalencia de infección por TTV y TTMV en población general adulta supera el 90% y su replicación transitoria a bajo nivel es frecuente entre sujetos inmunocompetentes<sup>122</sup>. Hasta la fecha, no se ha podido demostrar ningún efecto patogénico directamente atribuible en el ser humano (“virus huérfanos”). No obstante, varios estudios han demostrado que la reactivación de la infección latente por anellovirus es más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes, cáncer o infección por el VIH, que en sujetos sanos<sup>123-126</sup>. Este hallazgo se podría explicar por el papel fundamental que la inmunidad mediada por células desempeña en el control de la replicación viral. Sobre la base de esta evidencia se ha tratado de evaluar la potencial utilidad que la monitorización de la viremia por anellovirus (fundamentalmente por TTV) podría tener como aproximación a la carga global de inmunosupresión en diversos tipos de receptores de TOS, incluyendo el renal<sup>127</sup>, el hepático<sup>128,129</sup> y el pulmonar<sup>130</sup>.

## LIMITACIONES DE ESTUDIOS PREVIOS

En vista de la evidencia científica expuesta, la aplicación de estrategias de monitorización inmunológica basadas en biomarcadores sin especificidad por patógeno ofrecería, sobre

el papel, la posibilidad de individualizar el riesgo de infección en receptores de TR. Si bien se han realizado avances prometedores en este sentido, la evidencia basada en ensayos clínicos u otras estrategias de intervención es hasta el momento escasa<sup>7,44-46</sup>. Además, la mayor parte de los estudios previos se ven limitados por su reducido tamaño muestral, habitualmente circunscrito a un único centro y con períodos de seguimiento tras el trasplante relativamente cortos. Los mecanismos moleculares y celulares implicados en la respuesta frente a la infección son complejos y, con frecuencia, redundantes. Por desgracia, los trabajos publicados se centran, por regla general, en la monitorización de un único biomarcador o parámetro inmunológico, adoleciendo así de una naturaleza unidimensional. Sin embargo, el diseño de cualquier estrategia de monitorización debe ponderar tanto la sensibilidad y especificidad del parámetro empleado, por un lado, como su disponibilidad y aplicabilidad en la práctica clínica, por otro<sup>8</sup>. Por otra parte, la susceptibilidad individual a la infección no solo está condicionada por la situación inmunológica del huésped. Otros factores, tales como la enfermedad de base, la función del injerto, las manipulaciones quirúrgicas, los procedimientos invasivos o el estado nutricional, contribuyen igualmente<sup>131</sup>.

Nuestro grupo ha venido trabajando a lo largo de los últimos años en la utilidad y aplicabilidad clínicas de una serie de estrategias de monitorización postrasplante basadas en parámetros evaluados de forma independiente: recuento de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica<sup>86,91,132,133</sup>, niveles séricos de inmunoglobulinas<sup>27,36</sup> y niveles séricos de componentes del sistema del complemento<sup>56</sup>. La elaboración y posterior validación de un modelo predictivo multidimensional que incorporara varios de estos biomarcadores, así como otras variables seleccionadas de naturaleza clínica, podrían ser de utilidad a la hora de asignar un riesgo concreto de infección a cada receptor de TR, facilitando decisiones clínicas relacionadas con el ajuste del tratamiento inmunosupresor o la indicación y duración de la profilaxis antimicrobiana.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50:235-42.
3. Womer KL, Kaplan B. Recent developments in kidney transplantation--a critical assessment. *Am J Transplant.* 2009;9:1265-71.
4. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357:2562-75.
5. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:213-20.
6. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia.* 2013;33:171-80.
7. Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, Di Gioia P, Stacchini G, et al. Immunosuppression Modifications Based on an Immune Response Assay: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Transplantation.* 2015;99:1625-32.
8. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology.* 2014;3:e12.
9. Fleming JN, Weimert NA. Novel strategies for immune monitoring in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17:e63-77.
10. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:341-58.
11. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol.* 2014;31:22-32.
12. Van der Zwan M, Baan CC, Van Gelder T, Hesselink DA. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:191-207.
13. Ge S, Karasyov A, Sinha A, Petrosyan A, Lovato D, Thomas DL, et al. Cytomegalovirus Immunity After Alemtuzumab Induction in Desensitized Kidney Transplant Patients. *Transplantation.* 2017;101:1720-6.
14. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD004756.
15. Sester M, Leboeuf C, Schmidt T, Hirsch HH. The "ABC" of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16:1697-706.
16. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-art monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity after organ transplant: a primer for the clinician. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1678-89.
17. Manuel O, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;56:817-24.
18. Salem Fourati I, Grenier AJ, Jolette E, Merindol N, Ovetchkine P, Soudeyns H. Development of an IFN-gamma ELISpot assay to assess varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity following umbilical cord blood transplantation. *J Vis Exp.* 2014;(89):51643.
19. Van der Heiden PL, De Boer R, Van der Steen DM, Kester MG, Van der Hoorn MW, Haarman WM, et al. Identification of varicella-zoster virus-specific CD8 T cells in patients after T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. *J Virol.* 2009;83:7361-4.
20. Leboeuf C, Wilk S, Achermann R, Binet I, Golshayan D, Hadaya K, et al. BK Polyomavirus-Specific 9mer CD8 T Cell Responses Correlate With Clearance of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients: First Report From the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant.* 2017;17:2591-600.
21. Kaveri S. Advances in the treatment of primary and secondary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13 Suppl 2:S51-2.
22. Mawhorter S, Yamani MH. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:581-5.
23. Keven K, Sahin M, Kutlay S, Sengul S, Erturk S, Ersoz S, et al. Immunoglobulin deficiency in kidney allograft recipients: comparative effects of mycophenolate mofetil and azathioprine. *Transpl Infect Dis.* 2003;5:181-6.
24. Ganschow R, Lyons M, Kemper MJ, Burdelski M. B-cell dysfunction and depletion using mycophenolate mofetil in a pediatric combined liver and kidney graft recipient. *Pediatr Transplant.* 2001;5:60-3.

# Revisiones

25. Yip NH, Lederer DJ, Kawut SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Wang Y, et al. Immunoglobulin G levels before and after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:917-21.
26. Corales R, Chua J, Mawhorter S, Young JB, Starling R, Tomford JW, et al. Significant post-transplant hypogammaglobulinemia in six heart transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Transpl Infect Dis.* 2000;2:133-9.
27. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Pena P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant.* 2012;12:2763-73.
28. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2013;13:2601-10.
29. Wieneke H, Otte B, Lang D, Heidenreich S. Predictive value of IgG subclass levels for infectious complications in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 1996;45:22-8.
30. Yamani MH, Avery RK, Mawhorter SD, Young JB, Ratliff NB, Hobbs RE, et al. Hypogammaglobulinemia following cardiac transplantation: a link between rejection and infection. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:425-30.
31. Doron S, Ruthazer R, Werner BG, Rabson A, Snyderman DR. Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes. *Transplantation.* 2006;81:697-703.
32. Broeders EN, Wissing KM, Hazzan M, Ghisdal L, Hoang AD, Noel C, et al. Evolution of immunoglobulin and mannose binding protein levels after renal transplantation: association with infectious complications. *Transpl Int.* 2008;21:57-64.
33. Farmer DG, Kattan OM, Wozniak LJ, Marcus E, Ponthieux S, Hwang V, et al. Incidence, timing, and significance of early hypogammaglobulinemia after intestinal transplantation. *Transplantation.* 2013;95:1154-9.
34. Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Yamashita N, Mano Y, Yoshiya S, et al. Decreased immunoglobulin G levels after living-donor liver transplantation is a risk factor for bacterial infection and sepsis. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:225-31.
35. Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:99-108.
36. Origuen J, Fernández-Ruiz M, Lumbreras C, Orellana MA, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, et al. Potential role of post-transplant hypogammaglobulinemia in the risk of *Clostridium difficile* infection after kidney transplantation: a case-control study. *Infection.* 2015;43:413-22.
37. Muñoz P, Palomo J, Yañez J, Bouza E. Clinical microbiological case: a heart transplant recipient with diarrhea and abdominal pain. Recurring *C. difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:451-2, 458-9.
38. Muñoz P, Giannella M, Alcalá L, Sarmiento E, Fernández Yañez J, Palomo J, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in heart transplant recipients: is hypogammaglobulinemia the answer? *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:907-14.
39. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:76-98.
40. Lass-Flörl C, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defence in invasive aspergillosis. *Mycoses.* 2013;56:403-13.
41. Avery RK, Blumberg EA. Hypogammaglobulinemia: time to re-evaluate? *Am J Transplant.* 2013;13:2517-8.
42. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandresis O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1462-70.
43. Carbone J, Sarmiento E, Del Pozo N, Rodríguez-Molina JJ, Navarro J, Fernández-Yañez J, et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections. *Clin Transplant.* 2012;26:E277-83.
44. Carbone J, Palomo J, Fernández-Yañez J, Sarmiento E. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in a heart transplant recipient with severe recurrent infections. *Heart Lung Vessel.* 2015;7:256-9.
45. Claustre J, Quetant S, Camara B, France M, Schummer G, Bedouch P, et al. Nonspecific immunoglobulin replacement in lung transplantation recipients with hypogammaglobulinemia: a cohort study taking into account propensity score and immortal time bias. *Transplantation.* 2015;99:444-50.
46. Lederer DJ, Philip N, Rybak D, Arcasoy SM, Kawut SM. Intravenous immunoglobulin for hypogammaglobulinemia after lung transplantation: a randomized crossover trial. *PLoS One.* 2014;9:e103908.
47. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Grant W, Morris MC, Schmidt CM, et al. Does increasing immunoglobulin levels impact survival in solid organ transplant recipients with hypogammaglobulinemia? *Clin Transplant.* 2014;28:1249-55.
48. Bonilla FA. Adverse effects of immunoglobulin G therapy: thromboembolism and haemolysis. *Clin Exp Immunol.* 2014;178 Suppl 1:72-4.
49. Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, Borobia AM, Pérez T, Medrano N, et al. Symptomatic thromboembolic events

- in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective cohort study. *Thromb Res.* 2014;133:1045-51.
50. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med.* 2011;17:317-29.
  51. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol.* 2015;6:257.
  52. Takada A, Imamura Y, Takada Y. Relationships between the haemolytic activities of the human complement system and complement components. *Clin Exp Immunol.* 1979;35:324-8.
  53. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol.* 2002;56:630-41.
  54. Ip WK, Takahashi K, Ezekowitz RA, Stuart LM. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;230:9-21.
  55. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun.* 2006;7:85-94.
  56. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Pena P, Morales JM, García-Reyne A, San Juan R, et al. Hypocomplementemia in kidney transplant recipients: impact on the risk of infectious complications. *Am J Transplant.* 2013;13:685-94.
  57. Sarmiento E, Del Pozo N, Gallego A, Fernández-Yañez J, Palomo J, Villa A, et al. Decreased levels of serum complement C3 and natural killer cells add to the predictive value of total immunoglobulin G for severe infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:526-39.
  58. Carbone J, Micheloud D, Salcedo M, Rincon D, Banares R, Clemente G, et al. Humoral and cellular immune monitoring might be useful to identify liver transplant recipients at risk for development of infection. *Transpl Infect Dis.* 2008;10:396-402.
  59. Asgari E, Zhou W, Sacks S. Complement in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:486-91.
  60. Manuel O, Tarr PE, Venetz JP, Trendelenburg M, Meylan PR, Pascual M. Meningococcal disease in a kidney transplant recipient with mannose-binding lectin deficiency. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:214-8.
  61. Verschuren JJ, Roos A, Schaapherder AF, Mallat MJ, Daha MR, De Fijter JW, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a role for the lectin pathway of complement activation. *Transplantation.* 2008;85:75-80.
  62. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, De Knijff P, Van Hoek B, Verspaget HW, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2005;129:408-14.
  63. Cervera C, Balderramo D, Suárez B, Prieto J, Fuster F, Linares L, et al. Donor mannose-binding lectin gene polymorphisms influence the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1217-24.
  64. Manuel O, Pascual M, Trendelenburg M, Meylan PR. Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;83:359-62.
  65. De Rooij BJ, Van der Beek MT, Van Hoek B, Vossen AC, Rogier Ten Hove W, Roos A, et al. Mannose-binding lectin and ficolin-2 gene polymorphisms predispose to cytomegalovirus (re)infection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 2011;55:800-7.
  66. Kwakkel-van Erp JM, Paantjens AW, Van Kessel DA, Grutters JC, Van den Bosch JM, Van de Graaf EA, et al. Mannose-binding lectin deficiency linked to cytomegalovirus (CMV) reactivation and survival in lung transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2011;165:410-6.
  67. Sagedal S, Thiel S, Hansen TK, Mollnes TE, Rollag H, Hartmann A. Impact of the complement lectin pathway on cytomegalovirus disease early after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:4054-60.
  68. Liman P, Babel N, Schachtner T, Unterwalder N, König J, Hofmann J, et al. Mannose-binding lectin deficiency is not associated with increased risk for polyomavirus nephropathy. *Transpl Immunol.* 2012;26:123-7.
  69. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1308-11.
  70. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, Shaw PA, Chaitt D, Baseler MW, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood.* 2008;112:287-94.
  71. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia.* 2007;21:1387-94.
  72. Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, Peggs KS, Kyriakou C, Goldstone AH, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. *Blood.* 2003;102:404-6.
  73. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009;48:772-86.

# Revisiones

74. Kalil AC, Florescu MC, Grant W, Miles C, Morris M, Stevens RB, et al. Risk of serious opportunistic infections after solid organ transplantation: interleukin-2 receptor antagonists versus polyclonal antibodies. A meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:881-96.
75. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96:333-60.
76. De la Torre-Cisneros J, Farinas MC, Caston JJ, Aguado JM, Cantisan S, Carratala J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:735-58.
77. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:1412-45.
78. De Castro N, Xu F, Porcher R, Pavie J, Molina JM, Peraldi MN. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients occurring after discontinuation of prophylaxis: a case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1375-7.
79. Struijk GH, Gijsen AF, Yong SL, Zwinderman AH, Geerlings SE, Lettinga KD, et al. Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients long after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3391-8.
80. Brunot V, Pernin V, Chartier C, Garrigue V, Vetromile F, Szwarc I, et al. An epidemic of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a renal transplantation center: role of T-cell lymphopenia. *Transplant Proc.* 2012;44:2818-20.
81. Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, Esposito L, Lavergne RA, Cardeau-Desangles I, et al. Risk factors of *Pneumocystis pneumonia* in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant.* 2015;15:190-9.
82. Borstnar S, Lindic J, Tomazic J, Kandus A, Pikelj A, Prah J, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: a national center experience. *Transplant Proc.* 2013;45:1614-7.
83. Pérez-Ordoño L, Hoyo I, Sanclemente G, Ricart MJ, Cofan F, Pérez-Villa F, et al. Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:324-8.
84. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:753-60.
85. Calarota SA, Zelini P, De Silvestri A, Chiesa A, Comolli G, Sarchi E, et al. Kinetics of T-lymphocyte subsets and posttransplant opportunistic infections in heart and kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93:112-9.
86. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, Andrés A, García-Reyne A, Lumbreras C, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2014;27:674-85.
87. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San Juan R, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low Natural Cell Counts and Risk of Invasive Fungal Disease After Solid Organ Transplantation. *J Infect Dis.* 2016;213:873-4.
88. Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, Aubin F, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65:1270-2.
89. Ducloux D, Carron PL, Motte G, Ab A, Rebibou JM, Bresson-Vautrin C, et al. Lymphocyte subsets and assessment of cancer risk in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2002;15:393-6.
90. Thibaudin D, Alamartine E, Mariat C, Absi L, Berthoux F. Long-term kinetic of T-lymphocyte subsets in kidney-transplant recipients: influence of anti-T-cell antibodies and association with posttransplant malignancies. *Transplantation.* 2005;80:1514-7.
91. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, Andrés A, Paz-Artal E, Aguado JM. Assessing the risk of de novo malignancy in kidney transplant recipients: role for monitoring of peripheral blood lymphocyte populations. *Transplantation.* 2014;98:e36-7.
92. Smith CA, Gruss HJ, Davis T, Anderson D, Farrah T, Baker E, et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell.* 1993;73:1349-60.
93. Falini B, Stein H, Pileri S, Canino S, Farabbi R, Martelli MF, et al. Expression of lymphoid-associated antigens on Hodgkin's and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. An immunocytochemical study on lymph node cytopins using monoclonal antibodies. *Histopathology.* 1987;11:1229-42.
94. Schlaf G, Altermann WW, Rothhoff A, Seliger B. Soluble CD30 serum level--an adequate marker for allograft rejection of solid organs? *Histol Histopathol.* 2007;22:1269-79.
95. Pellegrini P, Totaro R, Contasta I, Berghella AM, Carolei A, Adorno D. CD30 antigen and multiple sclerosis: CD30, an important costimulatory molecule and marker of a regulatory subpopulation of dendritic cells, is involved in the maintenance of the physiological balance between TH1/TH2 immune responses and

- tolerance. The role of IFNbeta-1a in the treatment of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:220-34.
96. Rossi FM, Degan M, Mazzocut-Zecchin L, Di Francia R, Aldinucci D, Pinto A, et al. CD30L up-regulates CD30 and IL-4 expression by T cells. *FEBS Lett*. 2001;508:418-22.
  97. Harlin H, Podack E, Boothby M, Alegre ML. TCR-independent CD30 signaling selectively induces IL-13 production via a TNF receptor-associated factor/p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism. *J Immunol*. 2002;169:2451-9.
  98. Hansen HP, Dietrich S, Kisseleva T, Mokros T, Mentlein R, Lange HH, et al. CD30 shedding from Karpas 299 lymphoma cells is mediated by TNF-alpha-converting enzyme. *J Immunol*. 2000;165:6703-9.
  99. Saini D, Ramachandran S, Nataraju A, Benshoff N, Liu W, Desai N, et al. Activated effector and memory T cells contribute to circulating sCD30: potential marker for islet allograft rejection. *Am J Transplant*. 2008;8:1798-808.
  100. Chen Y, Tai Q, Hong S, Kong Y, Shang Y, Liang W, et al. Pretransplantation soluble CD30 level as a predictor of acute rejection in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*. 2012;94:911-8.
  101. Pelzl S, Opelz G, Daniel V, Wiesel M, Susal C. Evaluation of posttransplantation soluble CD30 for diagnosis of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2003;75:421-3.
  102. Susal C, Pelzl S, Dohler B, Opelz G. Identification of highly responsive kidney transplant recipients using pretransplant soluble CD30. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1650-6.
  103. Grenzi PC, Campos EF, Silva HT Jr, Felipe CR, Franco MF, Soares MF, et al. Post-transplant soluble CD30 levels are associated with early subclinical rejection in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2015;32:61-5.
  104. Wang D, Wu W, Yang S, Wang Q, Tan J. Post-transplant monitoring of soluble CD30 level as predictor of graft outcome: a single center experience from China. *Transpl Immunol*. 2012;27:146-50.
  105. Susal C, Pelzl S, Opelz G. Strong human leukocyte antigen matching effect in nonsensitized kidney recipients with high pretransplant soluble CD30. *Transplantation*. 2003;76:1231-2.
  106. Rajakariar R, Jivanji N, Varagunam M, Rafiq M, Gupta A, Sheaff M, et al. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant*. 2005;5:1922-5.
  107. Wang D, Wu WZ, Chen JH, Yang SL, Wang QH, Zeng ZX, et al. Pre-transplant soluble CD30 level as a predictor of not only acute rejection and graft loss but pneumonia in renal transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2010;22:115-20.
  108. Nikaein A, Spiridon C, Hunt J, Rosenthal J, Anderson A, Eichhorn E, et al. Pre-transplant level of soluble CD30 is associated with infection after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2007;21:744-7.
  109. Spiridon C, Nikaein A, Lerman M, Hunt J, Dickerman R, Mack M. CD30, a marker to detect the high-risk kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22:765-9.
  110. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481-92.
  111. Baldanti F, Grossi P, Furione M, Simoncini L, Sarasini A, Comoli P, et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in blood of solid-organ transplant recipients and their value in predicting post-transplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol*. 2000;38:613-9.
  112. Doesch AO, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, Sack FU, et al. Epstein-Barr virus load in whole blood is associated with immunosuppression, but not with post-transplant lymphoproliferative disease in stable adult heart transplant patients. *Transpl Int*. 2008;21:963-71.
  113. Bakker NA, Verschuuren EA, Erasmus ME, Hepkema BG, Veeger NJ, Kallenberg CG, et al. Epstein-Barr virus-DNA load monitoring late after lung transplantation: a surrogate marker of the degree of immunosuppression and a safe guide to reduce immunosuppression. *Transplantation*. 2007;83:433-8.
  114. Snow AL, Martínez OM. Epstein-Barr virus: evasive maneuvers in the development of PTL. *Am J Transplant*. 2007;7:271-7.
  115. Ahyia VN, Douglas LP, Andreadis C, Arnoldi S, Svoboda J, Kotloff RM, et al. Association between elevated whole blood Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA EBV polymerase chain reaction and reduced incidence of acute lung allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:839-44.
  116. San-Juan R, De Dios B, Navarro D, García-Reyne A, Lumbreras C, Bravo D, et al. Epstein-Barr virus DNAemia is an early surrogate marker of the net state of immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:688-93.
  117. Bamouliid J, Courivaud C, Coaquette A, Chalopin JM, Gaiffe E, Saas P, et al. Subclinical Epstein-Barr virus viremia among adult renal transplant recipients: incidence and consequences. *Am J Transplant*. 2013;13:656-62.
  118. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:1-20.
  119. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241:92-7.

# Revisiones

120. Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. *Arch Virol.* 2000;145:979-93.
121. Maggi F, Fornai C, Zaccaro L, Morrica A, Vatteroni ML, Isola P, et al. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells. *J Med Virol.* 2001;64:190-4.
122. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, Ellender J, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet.* 1998;352:191-5.
123. Feyzioglu B, Teke T, Ozdemir M, Karaibrahimoglu A, Dogan M, Yavsan M. The presence of Torque teno virus in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:3461-6.
124. Zhong S, Yeo W, Tang MW, Lin XR, Mo F, Ho WM, et al. Gross elevation of TT virus genome load in the peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;945:84-92.
125. Gallian P, Berland Y, Olmer M, Raccach D, De Micco P, Biagini P, et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2538-42.
126. Shibayama T, Masuda G, Ajisawa A, Takahashi M, Nishizawa T, Tsuda F, et al. Inverse relationship between the titre of TT virus DNA and the CD4 cell count in patients infected with HIV. *AIDS.* 2001;15:563-70.
127. Focosi D, Macera L, Boggi U, Nelli LC, Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol.* 2015;96:115-7.
128. Beland K, Dore-Nguyen M, Gagne MJ, Patey N, Brassard J, Álvarez F, et al. Torque Teno virus in children who underwent orthotopic liver transplantation: new insights about a common pathogen. *J Infect Dis.* 2014;209:247-54.
129. Focosi D, Macera L, Pistello M, Maggi F. Torque Teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant. *J Infect Dis.* 2014;210:667-8.
130. Gorzer I, Haloschan M, Jaksch P, Klepetko W, Puchhammer-Stockl E. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:320-3.
131. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:273-83.
132. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Romo EM, Allende LM, Meneu JC, Fundora-Suárez Y, et al. Pretransplant lymphocyte count predicts the incidence of infection during the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1209-16.
133. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San Juan R, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low Natural Killer Cell Counts and Onset of Invasive Fungal Disease After Solid Organ Transplantation. *J Infect Dis.* 2016;213:873-4.