

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Validación de una estrategia de prevención de infección en  
portadores de trasplante renal basada en un bundle  
individualizado de medidas**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Lucía Jorge Huerta**

**DIRIGIDA POR**

**Francisco López-Medrano Pérez**  
**José María Aguado García**

Madrid

© Lucía Jorge Huerta, 2026

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN  
DE INFECCIÓN EN PORTADORES DE TRASPLANTE  
RENAL BASADA EN UN *BUNDLE* INDIVIDUALIZADO  
DE MEDIDAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

**Lucía Jorge Huerta**

DIRECTORES

**Francisco López-Medrano Pérez**

**José María Aguado García**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN  
DE INFECCIÓN EN PORTADORES DE TRASPLANTE  
RENAL BASADA EN UN *BUNDLE* INDIVIDUALIZADO  
DE MEDIDAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

**Lucía Jorge Huerta**

DIRECTORES

**Francisco López-Medrano Pérez**

**José María Aguado García**

PROGRAMA DE DOCTORADO

**Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas**

*"Detrás de este viaje en mi carrera investigadora,  
de pasar de centrarme en el origen de la enfermedad  
a hallar nuevas formas de prevenirla,  
hasta llegar al cambio de paradigma de que es «mejor prevenir que curar»  
y comenzar a concentrar esfuerzos en comprender mejor la salud y fomentarla,  
está la curiosidad.  
Es el motor que me ha inspirado durante toda mi vida y que me define desde niño.  
Sentir curiosidad hace que nunca te detengas,  
que siempre avances,  
que sigas adelante,  
sin que haya un final, una meta."  
— **Valentín Fuster**, *Siempre adelante* (1ª ed., 2024)*

## AGRADEMIENTOS

---

Al llegar al final de este largo camino que ha supuesto la elaboración de mi tesis doctoral, miro atrás y comprendo que este proyecto no es únicamente fruto del esfuerzo personal, sino que también es el resultado de la suma de las personas que me han acompañado, inspirado y guiado a lo largo de estos años.

Quizás el primer momento en el que se despertó en mí la curiosidad por la ciencia y el deseo de dedicarme a la investigación fue aquel en el que mi abuelo Casimiro, con paciencia y entusiasmo, me mostró el fascinante proceso de la síntesis del paracetamol, que él mismo había realizado en los años sesenta, cuando trabajaba como químico en los entonces laboratorios *Gayoso-Wellcome*, actuales *GlaxoSmithKline*<sup>®</sup>. Aquel instante marcó el inicio de una fascinación por la ciencia que, con el tiempo, se transformó en vocación y fue moldeando en mí una manera de mirar el mundo con espíritu crítico y científico, una forma de entender la realidad que me ha acompañado y sostenido durante todo este recorrido.

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional y la inspiración del Dr. Francisco López-Medrano, mi principal maestro en el mundo de la infectología y mi mentor a lo largo de este proceso. Gracias por confiar en mí desde el primer momento, desde aquellos inicios compartidos con la hipogammaglobulinemia cuando yo era R2, y por acompañarme con tu paciencia, rigor y cercanía, tanto en estos momentos profesionales como en mi vida personal, convirtiéndote en una parte más de mi familia en momentos clave de mi vida.

Igualmente, quiero expresar mi más profunda gratitud a toda la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario 12 de Octubre, que ha sido un entorno de aprendizaje y crecimiento constante durante estos años. Al Dr. José María Aguado, por su apoyo y por enseñarme que la investigación clínica se sustenta no solo en el conocimiento y la curiosidad científica, sino también en la humanidad y el respeto con los que se lidera y acompaña a un

equipo. Gracias por ofrecerme la oportunidad y el entorno adecuados para crecer profesionalmente y por fomentar la investigación como parte esencial de la práctica médica. Al Dr. Mario Fernández Ruiz y a la Dra. Isabel Rodríguez Goncer, gracias por vuestras aportaciones siempre constructivas y por estar presentes en cada etapa de este proyecto. Vuestro ejemplo me ha mostrado la importancia de la colaboración, el compromiso y la excelencia como pilares fundamentales para convertirse en investigador. Sin vuestra guía, esta tesis no habría sido posible. Extiendo también mi agradecimiento al Dr. Rafael San Juan, al Dr. José Tiago Silva y a la Dra. Asunción Pérez-Jacoiste, por su generosidad, por estar siempre dispuestos a ayudarme y por compartir su tiempo y conocimientos, que han sido fundamentales para la culminación de este proyecto.

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre, especialmente al Dr. Carlos Lumbreras y a mis compañeros de la antigua planta 15ª, actual 9A: no imagino un lugar mejor en el que haberme formado como internista y como persona. Gracias por transmitirme cada día, con vuestro ejemplo, la entrega, la vocación, el entusiasmo y los valores que deben guiar el ejercicio de la Medicina. Estos principios han sido fundamentales para mi crecimiento como clínico —base imprescindible para cualquier buen investigador— y han marcado mi manera de entender nuestra profesión. A mis *coerres*, compañeros con los que compartí los años de residencia, gracias por ser parte fundamental de este viaje. A mi residente pequeño, Carlos, y a mis residentes mayores, Pilar y Mikel, quienes han sido pilares esenciales en este proceso. Vuestra ayuda, vuestro entusiasmo y vuestra incansable capacidad de trabajo me han recordado siempre que la investigación es, por encima de todo, una cuestión de resiliencia y de trabajo en equipo.

A los integrantes de la Coordinación de Trasplante y de la Consulta de Trasplante Renal del servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre, en especial, al Dr. Amado Andrés, a la Dra. Natalia Polanco y a la Dra. Esther González, por su implicación constante y por

ofrecer siempre una perspectiva enriquecedora y constructiva. Su dedicación y disposición, junto con la de Tamara, han sido fundamentales para que muchas de las fases de este proyecto pudieran llevarse a cabo. Del mismo modo, quiero agradecer al Servicio de Inmunología y al Servicio de Microbiología su inestimable ayuda en la realización de determinaciones clave para este estudio. Sin su colaboración, este trabajo no habría alcanzado la profundidad y el rigor que hoy tiene. Extiendo mi agradecimiento a todo el personal, tanto clínico como administrativo, cuya labor diaria hace posible que proyectos como este vean la luz. Muy especialmente, a Yolanda, verdadero motor y *pegamento* imprescindible de nuestro Servicio de Medicina Interna.

A mis padres, Paloma y Javier, a mi hermana Cecilia y a mi segunda madre, Carmen, por los valores y las enseñanzas que me habéis transmitido a lo largo de mi vida. Gracias por estar siempre ahí, por vuestro apoyo constante y por orientarme en cada paso de este camino. Cada gesto, cada palabra de aliento y cada momento compartido han hecho posible que hoy pueda cerrar este capítulo con profunda gratitud y orgullo.

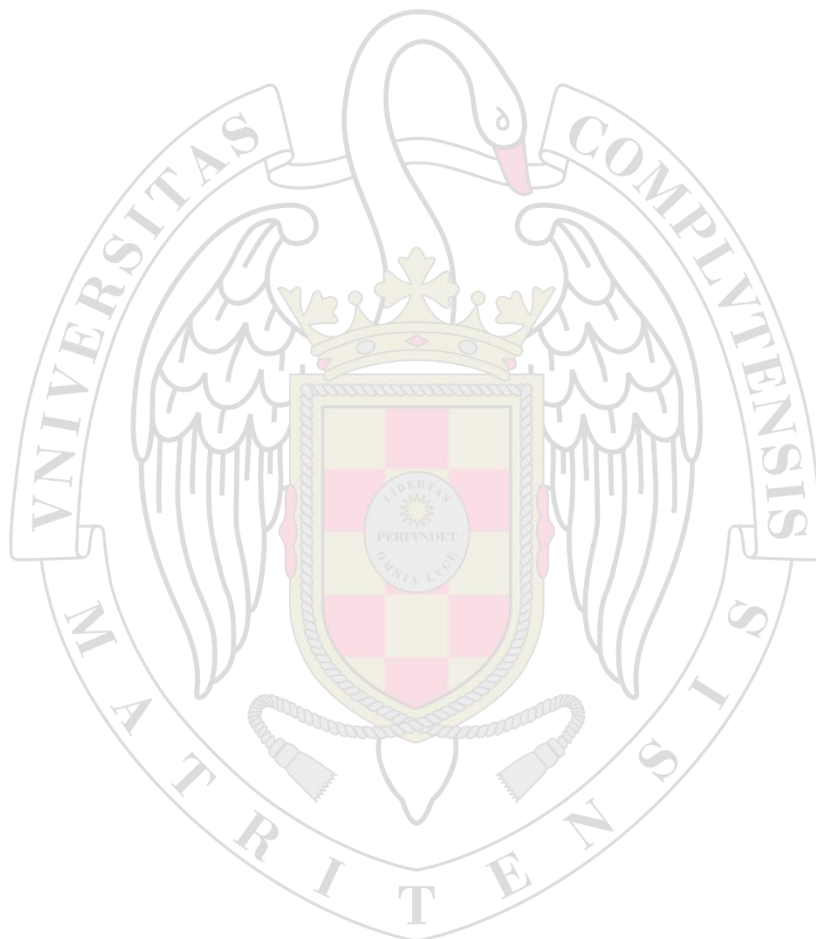
A mis amigos, en especial a las *Mistris*, Amara y Alvi, que han comprendido mis ausencias y han celebrado conmigo cada pequeño logro. Gracias por convertirlos en ese apoyo constante que me ha dado fuerzas durante este proceso.

A Eduardo, mi compañero de vida, por caminar a mi lado en cada etapa de este recorrido. Gracias por tu paciencia, por tu apoyo incondicional, por enseñarme día a día lo que significa amar y compartir y por recordarme siempre lo verdaderamente importante. Esta tesis es tan tuya como mía.

Y, por supuesto, mi más profundo agradecimiento a los pacientes y a sus familias, cuya confianza y generosidad dan verdadero sentido a nuestra labor. Que esta tesis sea un pequeño avance más hacia el objetivo de ofrecerles la mejor atención posible, pues ellos son la razón última del esfuerzo y de cada paso dado en este proyecto.

# Índices

---



## ÍNDICE GENERAL

<b>1. - RESUMEN.....</b>	<b>15</b>
<b>2. - ABSTRACT .....</b>	<b>18</b>
<b>3. - ABREVIATURAS .....</b>	<b>21</b>
<b>4. - INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1. Monitorización del riesgo de infección en el trasplante renal .....</b>	<b>26</b>
<b>4.2. Monitorización inmunológica del riesgo de infección en el trasplante renal.....</b>	<b>28</b>
4.2.1. Niveles séricos de inmunoglobulinas .....	29
4.2.2. Niveles séricos de componentes del sistema del complemento.....	33
4.2.3. Cuantificación de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica.....	34
4.2.4. Otras estrategias de monitorización inmunológica .....	37
<b>4.3. Monitorización clínica del riesgo de infección en el trasplante renal.....</b>	<b>40</b>
4.3.1. Lugar de origen del receptor: infecciones importadas .....	40
4.3.2. Lugar de residencia del receptor: riesgo de leishmaniasis .....	45
4.3.3. Actualización del calendario vacunal del receptor .....	48
4.3.4. Alergia a antibióticos.....	61
4.3.5. Factores de riesgo clínicos para aspergilosis invasiva.....	62
4.3.6. Despistaje de infección tuberculosa latente.....	64
4.3.5. Ajuste de determinadas profilaxis infecciosas .....	68
<b>4.4. Otros parámetros de riesgo de infección en el trasplante renal .....</b>	<b>70</b>
4.4.1. Niveles séricos de vitamina D.....	70
<b>4.5. Concepto de <i>bundle</i> de cuidados .....</b>	<b>74</b>
4.5.1. Aplicación de los <i>bundles</i> como medida de prevención de infección.....	75
4.5.2. Aplicación de los <i>bundles</i> como medida de seguridad del paciente y calidad asistencial.....	76
4.5.3. Aplicación de los <i>bundles</i> como medida de mejora de resultados en salud .....	79

<b>4.6. Justificación de la presente investigación</b> .....	<b>82</b>
<b>5. - HIPÓTESIS</b> .....	<b>83</b>
<b>6. - OBJETIVOS</b> .....	<b>85</b>
6.1. Objetivo principal .....	86
6.2. Objetivos secundarios .....	86
<b>7. - MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>87</b>
<b>7.1. Ámbito y diseño del estudio</b> .....	<b>88</b>
7.1.1. Ámbito del estudio .....	88
7.1.2. Diseño y periodo del estudio.....	89
<b>7.2. Selección de participantes</b> .....	<b>90</b>
<b>7.3. Procedimientos del estudio</b> .....	<b>91</b>
7.3.1. Seguimiento clínico .....	91
7.3.2. Valoración pretrasplante.....	92
7.3.3. Valoración postrasplante .....	94
7.3.4. <i>Bundle</i> de recomendaciones individualizadas para prevención de infección.....	96
7.3.5. Regímenes de inmunosupresión .....	105
7.3.6. Regímenes de profilaxis .....	106
7.3.7. Recogida de datos clínicos .....	106
<b>7.4. Definiciones empleadas</b> .....	<b>108</b>
<b>7.5. Aspectos éticos</b> .....	<b>120</b>
<b>7.6. Análisis estadístico</b> .....	<b>120</b>
<b>8. - RESULTADOS</b> .....	<b>122</b>
<b>8.1. Características clínicas y demográficas</b> .....	<b>123</b>
<b>8.2. Características de los receptores en relación con las medidas del <i>bundle</i></b> .....	<b>126</b>
<b>8.3. Cumplimiento del <i>bundle</i> de medidas de prevención de infección</b> .....	<b>129</b>
<b>8.4. Evolución postrasplante: complicaciones infecciosas</b> .....	<b>133</b>
<b>8.5. Evolución postrasplante: complicaciones no-infecciosas</b> .....	<b>143</b>

<b>9. - DISCUSIÓN .....</b>	<b>144</b>
<b>9.1. Descripción general: perfil de riesgo y cumplimiento del <i>bundle</i>.....</b>	<b>146</b>
<b>9.2. Efecto del <i>bundle</i> sobre los eventos de infección .....</b>	<b>154</b>
<b>9.3. Efecto del <i>bundle</i> sobre los eventos no infecciosos .....</b>	<b>158</b>
<b>9.4. Limitaciones del estudio .....</b>	<b>160</b>
<b>10. - COROLARIO .....</b>	<b>165</b>
<b>11. - CONCLUSIÓN .....</b>	<b>168</b>
<b>12. - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>170</b>
<b>13. - ANEXOS.....</b>	<b>190</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

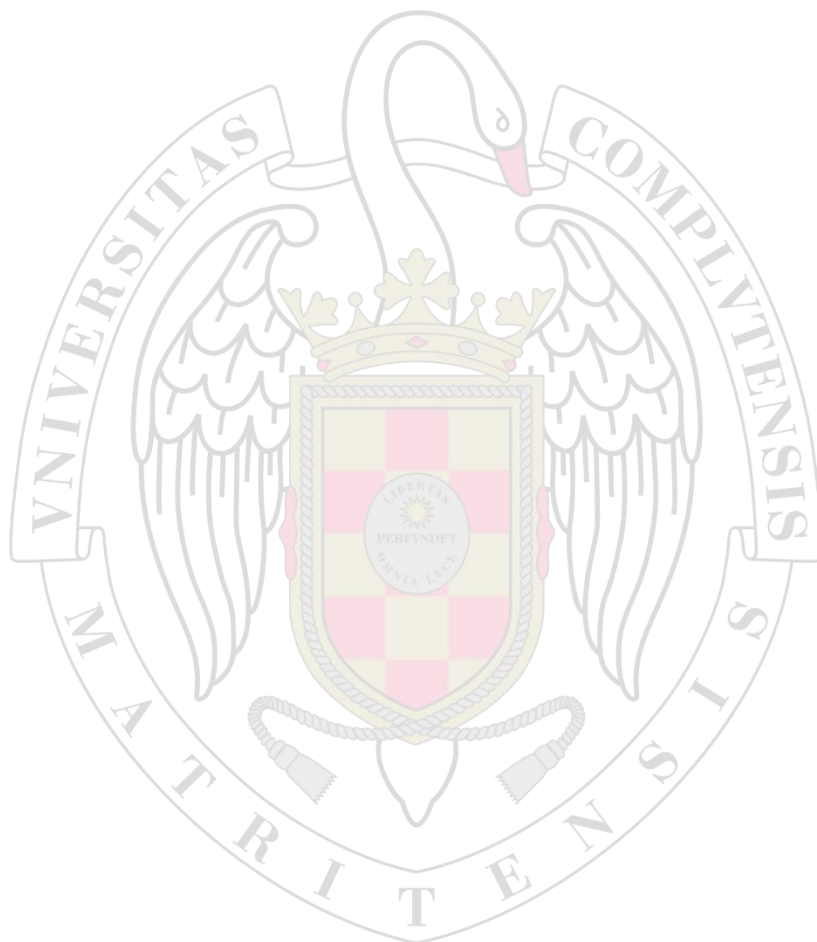
<b>Tabla 1.</b> Resumen de estrategias disponibles para la monitorización inmunológica en el receptor de trasplante renal .....	<b>39</b>
<b>Tabla 2.</b> Recomendaciones para el cribado de infecciones geográficamente restringidas en candidatos a trasplante con factores de riesgo epidemiológico .....	<b>44</b>
<b>Tabla 3.</b> Esquema de vacunación frente a neumococo en el adulto en la Comunidad Autónoma de Madrid.....	<b>53</b>
<b>Tabla 4.</b> Esquema de las principales vacunas recomendadas en personas adultas con trasplante de órgano sólido en la Comunidad Autónoma de Madrid.....	<b>60</b>
<b>Tabla 5.</b> Resumen comparativo de las recomendaciones habituales frente a las medidas adicionales incluidas en el <i>bundle</i> de prevención de infección .....	<b>101</b>
<b>Tabla 6.</b> Definiciones de los distintos eventos de infección .....	<b>108</b>
<b>Tabla 7.</b> Definiciones de los distintos eventos no infecciosos .....	<b>114</b>
<b>Tabla 8.</b> Definiciones de cumplimiento de las medidas del <i>bundle</i> .....	<b>116</b>
<b>Tabla 9.</b> Características demográficas y clínicas basales de ambas cohortes.....	<b>123</b>
<b>Tabla 10.</b> Características de los receptores de ambas cohortes en relación con las medidas del <i>bundle</i> a día + 30 postrasplante .....	<b>128</b>
<b>Tabla 11.</b> Cumplimiento de las medidas del <i>bundle</i> al mes + 12 postrasplante.....	<b>132</b>
<b>Tabla 12.</b> Incidencia acumulada de eventos de infección a los 12 meses postrasplante .....	<b>134</b>
<b>Tabla 13.</b> Tasa de incidencia de las principales infecciones postrasplante .....	<b>137</b>
<b>Tabla 14.</b> Microorganismos causantes de los episodios de infección .....	<b>139</b>
<b>Tabla 15.</b> Tasa de incidencia de infección postrasplante según agente causal .....	<b>141</b>
<b>Tabla 16.</b> Incidencia acumulada de eventos no infecciosos a los 12 meses postrasplante.....	<b>143</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mortalidad anual ajustada por tipo de terapia renal sustitutiva y edad .....	<b>26</b>
<b>Figura 2.</b> Informe de la ONT de la evolución de la actividad de trasplante renal en España .....	<b>27</b>
<b>Figura 3.</b> Observatorio Global sobre Donación y Trasplantes. Trasplantes renales .....	<b>27</b>
<b>Figura 4.</b> Incidencia acumulada de infección bacteriana global, bacteriemia y pielonefritis aguda en el mes 6 postrasplante en función de los niveles séricos de IgG en el día +30 postrasplante .....	<b>30</b>
<b>Figura 5.</b> Evolución del número de donantes extranjeros en España entre 2015-2024 .....	<b>41</b>
<b>Figura 6.</b> Tasas de leishmaniasis de la Comunidad Autónoma de Madrid. Años 2008-2022 .....	<b>45</b>
<b>Figura 7.</b> Distribución por municipios de los casos del brote comunitario de leishmaniasis en el suroeste de la Comunidad Autónoma de Madrid (2009-2015) .....	<b>46</b>
<b>Figura 8.</b> Distribución de los receptores de trasplante de órgano sólido en la zona suroeste de Madrid en relación con el brote de leishmaniasis.....	<b>47</b>
<b>Figura 9.</b> Distribución geográfica de los casos de leishmaniasis diagnosticados en los tres distritos urbanos de Madrid y relación con el ferrocarril de Cercanías (2011-2020) .....	<b>48</b>
<b>Figura 10.</b> Efectos pleiotrópicos mediados por la vitamina D .....	<b>71</b>
<b>Figura 11.</b> Regulación inmunológica mediada por la vitamina D sobre la inmunidad innata y adaptativa .....	<b>72</b>
<b>Figura 12.</b> Versión del modelo del “queso suizo” de Reason de eventos adversos .....	<b>78</b>
<b>Figura 13.</b> Interrelación entre PROMs, PREMs, elementos para la calidad asistencial y la atención centrada en el paciente .....	<b>81</b>
<b>Figura 14.</b> Diseño del estudio .....	<b>90</b>
<b>Figura 15.</b> Resumen del <i>bundle</i> de medidas y algoritmo de actuación .....	<b>104</b>
<b>Figura 16.</b> Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de infección postrasplante .....	<b>135</b>

## 1.- Resumen

---



**Título:** Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un *bundle* individualizado de medidas.

**Antecedentes:** Las infecciones constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en receptores de trasplante renal (TR). Sin embargo, identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de infección, y que podrían beneficiarse de estrategias preventivas personalizadas, sigue siendo un desafío. En el contexto de la medicina moderna, la implementación de conjuntos o “paquetes” estructurados de intervenciones basadas en la evidencia, conocidos como *bundles*, ha demostrado ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de infecciones en diversos entornos clínicos. Este estudio tiene como objetivo evaluar si la adherencia a un *bundle* personalizado, compuesto por medidas específicas ajustadas al riesgo de infección, puede reducir la incidencia de infecciones durante los primeros 12 meses posteriores al TR.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo que evaluó la implementación de una estrategia individualizada para la prevención de infecciones, en una cohorte de receptores de TR en el Hospital Universitario “12 de Octubre”, entre febrero de 2018 y septiembre de 2019 (cohorte de intervención). Esta cohorte fue comparada con una cohorte histórica de receptores de TR trasplantados en el mismo centro, inmediatamente antes del inicio de la fase prospectiva (febrero de 2016 a septiembre de 2017; cohorte pre-intervención). Un miembro del equipo de la Unidad de Enfermedades Infecciosas realizó, en el día +30 postrasplante, una revisión detallada que incluyó: el historial de inmunización del paciente [vacunación frente a gripe, neumococo, virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis A (VHA) y del papiloma humano (VPH)]; la evaluación del riesgo infeccioso según el lugar de origen del receptor (infecciones importadas en oriundos de América Central y del Sur, África y Asia) y de residencia (leishmaniasis); el cribado de infección tuberculosa latente (ITL), mediante pruebas de tuberculina (PPD) y/o ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA); y el ajuste de profilaxis basado en el seroestatus donante/receptor [Virus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV)]. Asimismo, se evaluó la

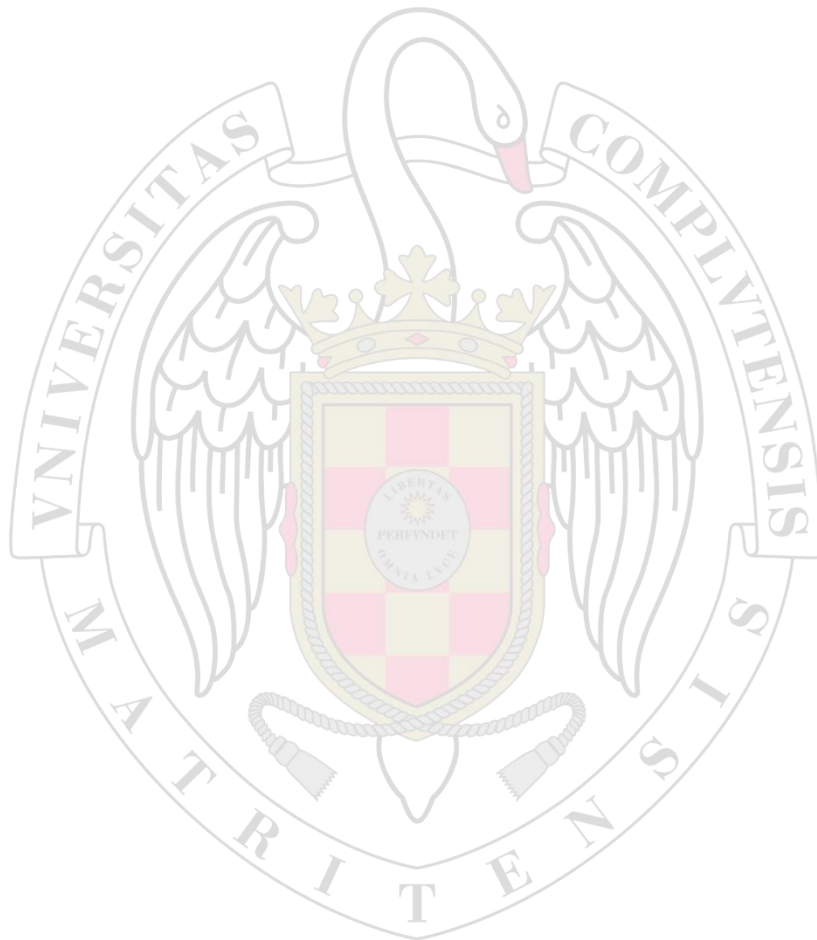
necesidad de administración de inmunoglobulina humana intravenosa (Ig IV) en pacientes con IgG < 500 mg/dL, así como de vitamina D en aquellos receptores con déficit (25-hidroxivitamina D < 20 ng/dL). Además, se ajustó el tratamiento inmunosupresor en función del grado de inmunosupresión, determinado por el recuento de poblaciones linfocitarias (linfocitos T CD4<sup>+</sup> < 50 células/μL, linfocitos T CD8<sup>+</sup> < 100 células/μL) y/o nivel del factor de complemento C3 (C3 < 83 mg/dl). Se registraron la indicación y el grado de cumplimiento de cada medida durante los primeros 12 meses postrasplante, junto con los eventos infecciosos ocurridos entre los meses +2 y +12 postrasplante, incluidos aquellos que requirieron hospitalización.

**Resultados:** Se incluyeron 148 pacientes en la cohorte de intervención y 159 en la cohorte pre-intervención, sin diferencias significativas en sus características epidemiológicas. En la cohorte de intervención se observó un mayor cumplimiento del calendario de vacunas recomendadas, de detección de infecciones geográficamente restringidas y de ITL, así como una mayor administración de Ig IV y suplementación con vitamina D ( $p < 0,001$ ). La incidencia de infecciones entre el mes +2 y mes +12 post-TR fue significativamente menor en la cohorte de intervención, en comparación con la cohorte pre-intervención (57,9% vs. 42,6%;  $p = 0,037$ ), al igual que la incidencia de hospitalizaciones relacionadas con infecciones (32,1% vs. 17,6%;  $p = 0,003$ ). Esta reducción fue mayor en las infecciones de origen bacteriano (23,9% vs. 13,5%;  $p = 0,029$ ), en concreto, en la pielonefritis del injerto (RR = 0,55;  $p = 0,031$ ) y en la bacteriemia (RR = 0,50;  $p = 0,020$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de rechazo agudo (6,3% vs. 6,1%;  $p = 0,262$ ) ni en la mortalidad durante el primer año postrasplante (2,5% vs. 1,4%;  $p = 0,686$ ).

**Conclusiones:** La implementación de un *bundle* de medidas individualizadas para la prevención de infecciones en receptores de TR, mejoró significativamente la adherencia a diversas estrategias preventivas y se asoció con una reducción significativa en la incidencia de infecciones entre el segundo y el duodécimo mes postrasplante.

## 2.- Abstract

---



**Title:** Validation of a personalized *bundle*-based infection prevention strategy for kidney transplant recipients.

**Introduction:** Infections remain a leading cause of morbidity and mortality among kidney transplant (KT) recipients. However, identifying patients at increased risk of developing infections, who may benefit from tailored preventive strategies, continues to be a significant challenge. In modern clinical practice, the implementation of structured sets of evidence-based interventions, commonly referred to as *bundles*, has proven to be an effective strategy to reduce the risk of infections across diverse healthcare settings. This study aims to evaluate whether adherence to a personalized *bundle* of specific measures, adjusted to each patient's individual infection risk, can reduce the incidence of infections during the first 12 months following KT.

**Material and methods:** A prospective study was conducted to evaluate the implementation of an individualized strategy for infection prevention in a cohort of KT recipients, at Hospital Universitario "12 de Octubre", between February 2018 and September 2019 (intervention cohort). This cohort was compared with a historical cohort of KT recipients, transplanted at the same center during the period immediately preceding the start of the prospective phase (February 2016 to September 2017; pre-intervention cohort). On day +30 post-transplant, a member of the Infectious Diseases Unit team performed a comprehensive evaluation which included: a review of the patient's immunization history [vaccination against influenza, pneumococcus, hepatitis B virus (HBV), hepatitis A virus (HAV), and human papillomavirus (HPV)]; assessment of infectious risk according to the recipient's region of origin (imported infections in individuals from Central and South America, Africa, and Asia) and place of residence (e.g., leishmaniasis); screening for latent tuberculosis infection (LTBI) using tuberculin skin testing (TST) and/or interferon-gamma release assays (IGRA); and adjustment of prophylaxis according to donor/recipient serostatus [Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV)]. Additionally, the need for intravenous human immunoglobulin (IV Ig) replacement therapy was

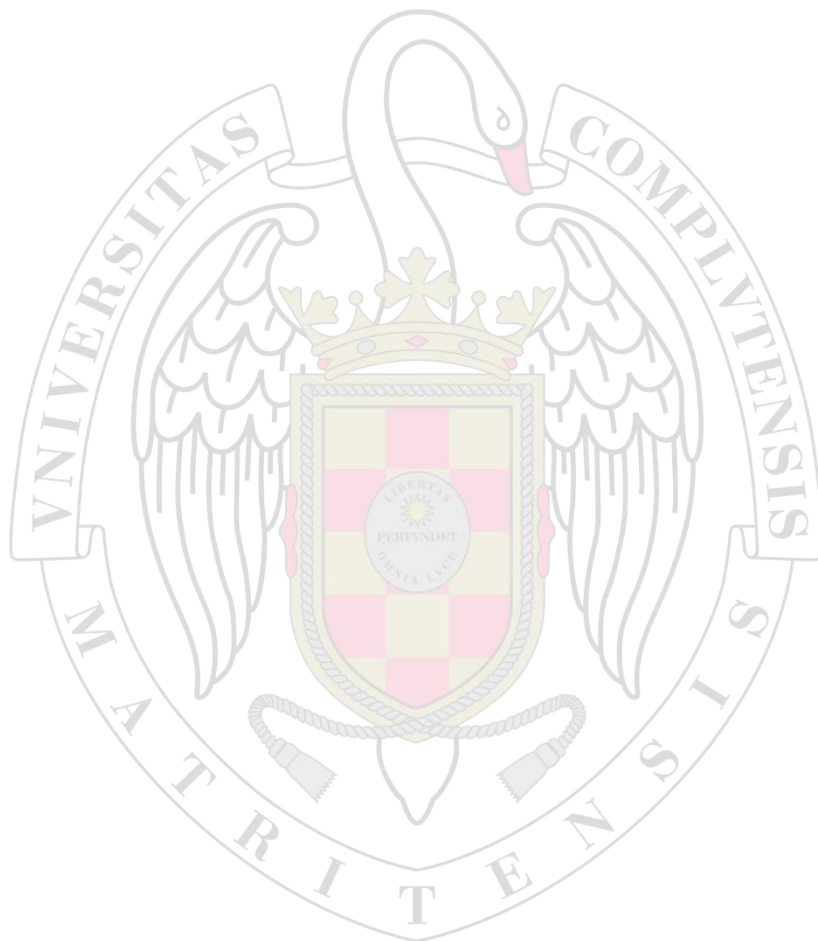
assessed in patients with IgG levels < 500 mg/dL, as well as vitamin D supplementation in recipients with deficiency (25-hydroxyvitamin D < 20 ng/dL). The immunosuppressive regimen was also adjusted according to the degree of immunosuppression, as determined by lymphocyte subset counts (CD4<sup>+</sup> T cells < 50 cells/ $\mu$ L, CD8<sup>+</sup> T cells < 100 cells/ $\mu$ L) and complement factor C3 levels (C3 < 83 mg/dL). The indication and level of adherence to each preventive measure were recorded over the first 12 months post-transplant, along with infectious events that occurred between months +2 and +12, including those requiring hospitalization.

**Results:** A total of 148 patients were included in the intervention cohort and 159 in the pre-intervention cohort, with no significant differences in baseline epidemiological characteristics. In the intervention cohort, higher adherence was observed to the recommended vaccination schedule, to screening for geographically restricted infections and LTBI, as well as greater use of IV Ig and vitamin D supplementation ( $p < 0.001$ ). The incidence of infections between month +2 and month +12 post-KT was significantly lower in the intervention cohort compared to the pre-intervention cohort (57.9% vs 42.6%;  $p = 0.037$ ), as was the incidence of infection-related hospitalizations (32.1% vs. 17.6%;  $p = 0.003$ ). This reduction was more pronounced in infections of bacterial origin (23.9% vs. 13.5%;  $p = 0.029$ ), specifically in graft pyelonephritis (RR = 0.55;  $p = 0.031$ ) and in bacteremia (RR = 0.50;  $p = 0.020$ ). No significant differences were found between the groups in the incidence of acute rejection (6.3% vs. 6.1%;  $p = 0.262$ ) or in mortality during the first post-transplant year (2.5% vs. 1.4%;  $p = 0.686$ ).

**Conclusions:** The implementation of an individualized *bundle* of evidence-based measures for infection prevention in KT recipients, was associated with significantly improved adherence to preventive strategies and a marked reduction in the incidence of infections from the second to the twelfth month after transplantation.

## 3. – Abreviaturas

---



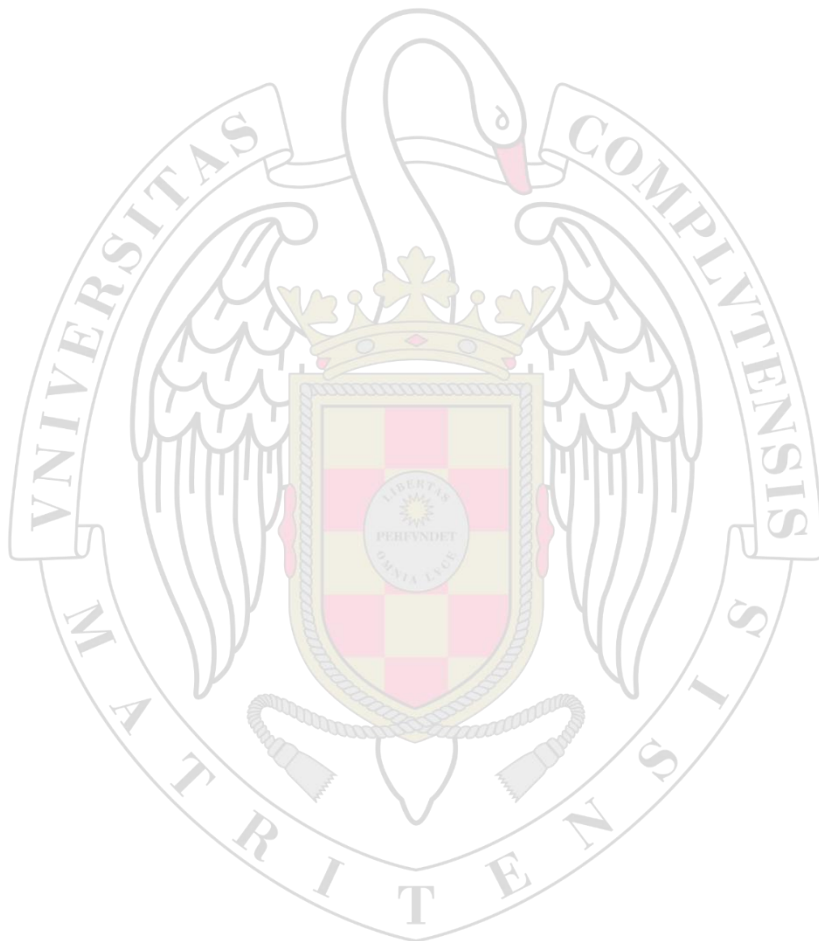
AAAAI:	<i>American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> (Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología)
ACIP:	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> (Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización)
AI:	Aspergilosis Invasiva
ALT:	Alanina aminotransferasa
API:	Aspergilosis Pulmonar Invasiva
AST:	Aspartato Aminotransferasa
ATG:	<i>Antithymocyte globulin</i> (globulina antitimocítica policlonal)
AUC:	<i>Area Under the Curve</i> (área bajo la curva)
BACVC:	Bacteriemia Asociada a Catéter Venoso Central
CAM:	Comunidad Autónoma de Madrid
CDC:	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)
CQM:	<i>Clinical Quality Measures</i> (Medidas de Calidad Clínica)
CIN:	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> (Neoplasia Cervical Intraepitelial)
CISNS:	Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMIA:	<i>Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay</i> (Enzimoinmunoensayo de Micropartículas Quimioluminiscente)
CMV:	Citomegalovirus
CPA:	<i>Cell Proliferation Assay</i> (Ensayo de Proliferación Celular)
CUSP:	<i>Comprehensive Unit-based Safety Program</i> (Programa Integral de Seguridad del Paciente a nivel de Unidades o Servicios)
DE:	Desviación Estándar
DTPa:	Vacuna frente a Tétanos, Difteria y Tos ferina
EI:	Enfermedades Infecciosas
ELISA:	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERC:	Enfermedad Renal Crónica
ERCT:	Enfermedad Renal Crónica Terminal
FGe:	Filtrado Glomerular estimado
FDA:	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
HGG:	Hipogammaglobulinemia
HLA:	<i>Human Leukocyte Antigen</i> (antígeno leucocitario humano)
HR:	<i>Hazard Ratio</i> (cociente de riesgos instantáneos)
HTLV-1:	Virus linfotrópico de células T humanas tipo 1
HU12O:	Hospital Universitario "12 de Octubre"
IA:	Inteligencia Artificial

IC:	Intervalo de Confianza
ICE-TB:	<i>International Consensus framework for Early TB</i> (Marco Internacional de Consenso para la Tuberculosis Temprana)
IDSA:	<i>Infectious Diseases Society of America</i> (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas)
Ig:	Inmunoglobulina
Ig IV:	Inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa
IGRA:	Ensayo de liberación de interferón-gamma
IPPB:	Infección de Piel y Partes Blandas
irAE:	<i>Immune-related adverse events</i> (efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario)
ITL:	Infección Tuberculosa Latente
ITU:	Infección del Tracto Urinario
KDIGO:	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales)
mTOR:	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i> (inhibidores de la diana mecanicística de rapamicina).
MBL:	<i>Mannose Binding Lectin</i> (lectina fijadora de manosa)
NAVM:	Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
NK:	<i>Natural Killer</i> (linfocito asesino natural)
NNT:	<i>Número Necesario a Tratar</i>
ONT:	Organización Nacional de Trasplantes
OR:	<i>Odds Ratio</i> (razón de ventajas)
PCR:	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa)
PPD:	<i>Purified Protein Derivative</i> (derivado proteico purificado)
PREMs:	<i>Patient-Reported Experience Measures</i> (medidas de experiencia informadas por el paciente)
PROMs:	<i>Patient-Reported Outcome Measures</i> (medidas de resultado informadas por el paciente)
PTLD:	<i>Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder</i> (trastorno linfoproliferativo postrasplante)
QFT-GIT:	<i>QuantiFERON®-TB Gold In-Tube</i>
RIQ:	Rango Intercuartílico
RPR:	Reagina Plasmática Rápida
SAHS:	Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina
SEIMC:	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SISPAL:	Sistema de Información de Salud Pública
SLA:	<i>Soluble Leishmania Antigen</i> (Antígeno soluble de <i>Leishmania</i> )
TB:	Tuberculosis

TC:	Tomografía Computarizada
TMP-SMX:	Trimetoprim-Sulfametoxazol
TOS:	Trasplante de Órgano Sólido
TR:	Trasplante Renal
T-SPOT <sup>®</sup> TB:	<i>T-cell spot of tuberculosis assay</i> (ensayo de detección de células T para tuberculosis)
TST:	<i>Tuberculin Skin Test</i> (prueba cutánea de la tuberculina)
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
UEI:	Unidad de Enfermedades Infecciosas
UFC:	Unidades Formadoras de Colonias
VEB:	Virus de Epstein-Barr
VGC:	Valganciclovir
VHA:	Virus de la Hepatitis A
VHB:	Virus de la Hepatitis B
VHC:	Virus de la Hepatitis C
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VNC13:	Vacuna Neumocócica Conjugada 13-valente
VNC20:	Vacuna Neumocócica Conjugada 20-valente
VNP23:	Vacuna Neumocócica Polisacárida 23-valente
VPH:	Virus del Papiloma Humano
VPN:	Valor Predictivo Negativo
VPP:	Valor Predictivo Positivo
VS:	Versus
VVZ:	Virus Varicela-Zóster

## 4. – Introducción

---

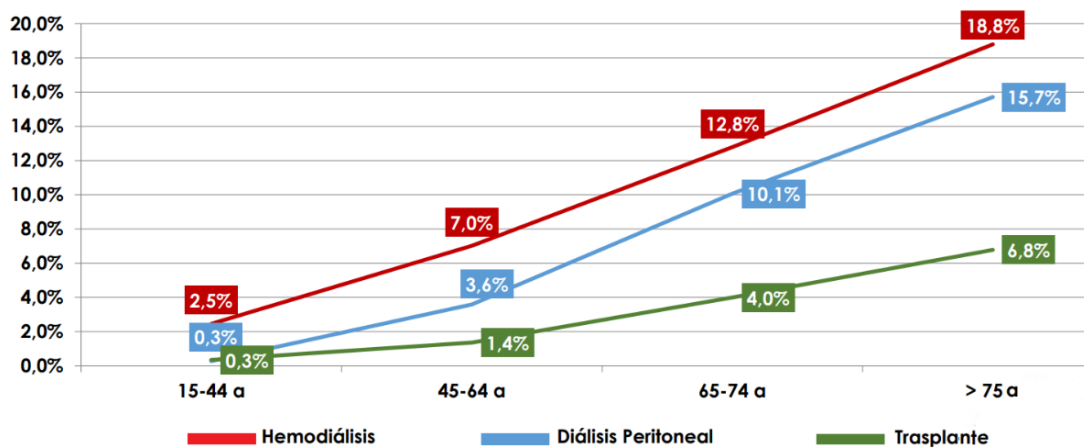


#### 4.1. Monitorización del riesgo de infección en el trasplante renal

El trasplante renal (TR) continúa siendo la terapia de elección para la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) terminal, ya que mejora la supervivencia<sup>1</sup> y la calidad de vida en comparación con la diálisis<sup>2</sup>, además de asociarse con una disminución en el consumo de recursos<sup>2,3</sup> (**Figura 1**).

**FIGURA 1. MORTALIDAD ANUAL AJUSTADA POR TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA Y EDAD**

(MODIFICADO DEL ÚLTIMO INFORME DISPONIBLE DEL REGISTRO ESPAÑOL DE DIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL-REDYT. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA. INFORME ANUAL 2023<sup>4</sup>).

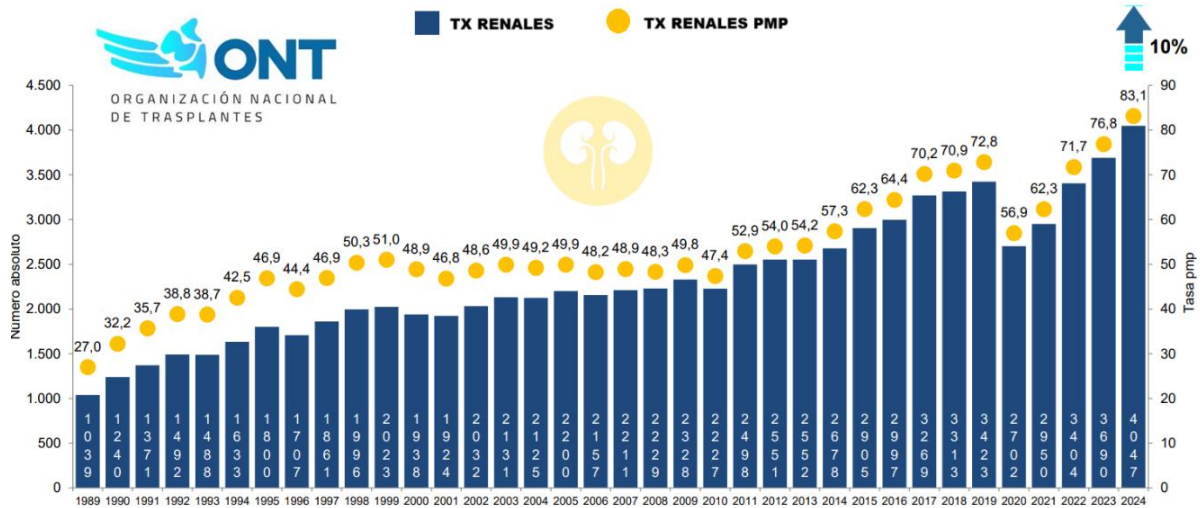


España se posiciona como uno de los países líderes a nivel mundial en la actividad de trasplante de órgano sólido (TOS). Según el informe anual de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en el año 2024 se realizaron 4047 procedimientos de TR en nuestro país<sup>5</sup>, lo que supone aproximadamente un 10 % más respecto al año 2023 (**Figura 2**), una cifra claramente superior a la de otros países de nuestro entorno<sup>4</sup> (**Figura 3**).

En las últimas décadas, la supervivencia del injerto ha mejorado de manera significativa gracias a la introducción de esquemas de inmunosupresión más efectivos, que han logrado reducir la incidencia de rechazo agudo a menos del 10 %<sup>6</sup>. No obstante, los receptores de TR continúan presentando una morbilidad elevada en comparación con la población general, atribuida principalmente a los efectos adversos a medio y largo plazo de la inmunosupresión<sup>7</sup>. Estos efectos incluyen un mayor riesgo de infecciones, eventos cardiovasculares y el desarrollo de

neoplasias *de novo*<sup>7</sup>. Particularmente, las infecciones constituyen una de las principales causas de muerte en pacientes con injerto renal funcional, superadas únicamente por la mortalidad de origen cardiovascular<sup>8</sup>.

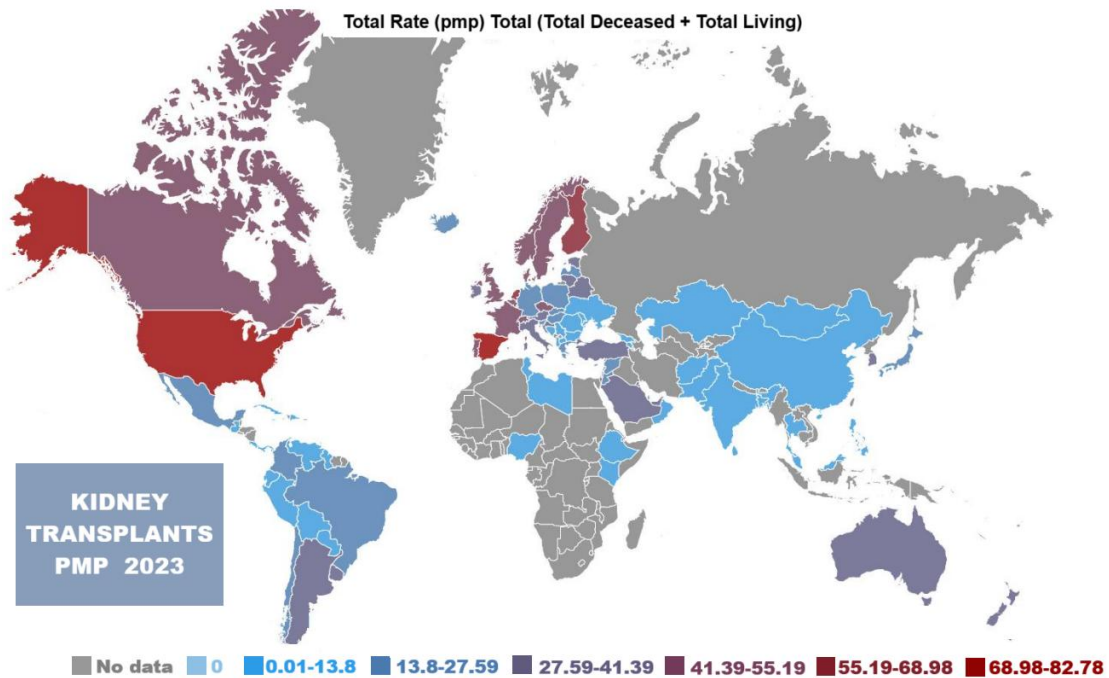
**FIGURA 2. INFORME DE LA ONT DE LA EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA 2024.** (TOMADO DE: MEMORIA DE ACTIVIDAD DE TRASPLANTE DE LA ONT 2024<sup>5</sup>).



Tx: trasplante. PMP: por millón de población.

**FIGURA 3. OBSERVATORIO GLOBAL SOBRE DONACIÓN Y TRASPLANTES. TRASPLANTES RENALES. 2023**

(MODIFICADO DEL ÚLTIMO INFORME DISPONIBLE DEL REGISTRO ESPAÑOL DE DIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL-REDYT. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA. INFORME ANUAL 2023<sup>4</sup>)



PMP: por millón de población.

Como consecuencia, se han realizado importantes esfuerzos para identificar y monitorizar marcadores inmunológicos y clínicos que puedan predecir la ocurrencia de episodios de infección después del TR<sup>9-11</sup>.

#### **4.2. Monitorización inmunológica del riesgo de infección en el trasplante renal**

La implementación de estrategias de monitorización inmunológica en la práctica clínica postrasplante constituye una de las intervenciones propuestas para reducir la incidencia de estos eventos adversos, al permitir el ajuste personalizado del tratamiento inmunosupresor en función del estado inmunológico del receptor<sup>12</sup>. Estas estrategias deberían basarse, idealmente, en biomarcadores que sean altamente sensibles y específicos, capaces de reflejar de manera integral la complejidad de la respuesta inmune del huésped, lo que incluye la inmunidad innata y adaptativa. Además, su determinación debería ser técnicamente sencilla, con resultados reproducibles desde un punto de vista técnico y disponibles en un corto periodo de tiempo, con el objetivo de permitir la toma de decisiones terapéuticas<sup>12</sup>.

Hasta el momento, la única estrategia con implementación significativa en la práctica clínica consiste en la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos inmunosupresores, principalmente anticalcineurínicos e inhibidores de la diana mecanística de la rapamicina (*Mechanistic Target of Rapamycin* [mTOR])<sup>13</sup>. Este enfoque es fundamentalmente unidimensional y de carácter farmacocinético. Sin embargo, la relación entre la monitorización terapéutica de estos fármacos y la aparición de eventos clínicos es limitada, especialmente en relación a la infección postrasplante y otras complicaciones relacionadas con el exceso de inmunosupresión<sup>14-16</sup>.

En este contexto, investigaciones recientes se han centrado en analizar la relación y la capacidad predictiva de diversos parámetros inmunológicos en el riesgo de infecciones en receptores de TR. Entre estos, los niveles séricos de inmunoglobulinas, los componentes del sistema del

complemento y las subpoblaciones de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> destacan por su relevancia y utilidad práctica en el abordaje clínico del TR.

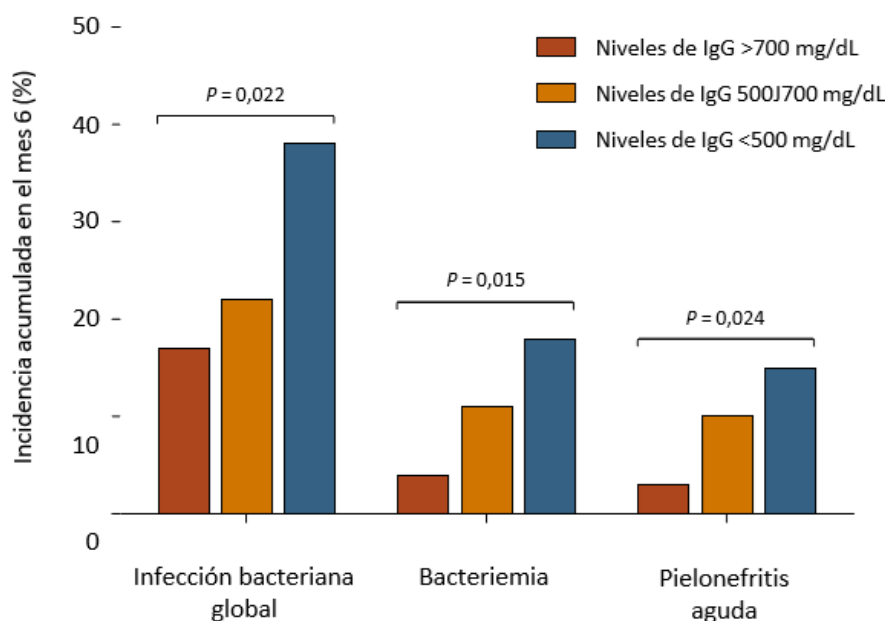
#### **4.2.1. Niveles séricos de inmunoglobulinas**

La inmunidad humoral desempeña un papel esencial en la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, frente a los microorganismos causantes de infección. Sus funciones incluyen la opsonización de bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, la activación del sistema del complemento y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos<sup>17</sup>. En los receptores de TR, diversos factores afectan negativamente a esta inmunidad humoral. Entre ellos, destacan el síndrome de malnutrición-inflamación-ateroesclerosis durante el periodo de diálisis o pretrasplante, el síndrome nefrótico y el tratamiento inmunosupresor posterior<sup>18</sup>. En esta línea, algunos estudios han sugerido que el micofenolato mofetil podría asociarse con la disminución de los niveles séricos de inmunoglobulina G (IgG), posiblemente debido a su efecto directo sobre la funcionalidad de los linfocitos B<sup>18,19</sup>. De manera adicional, el uso de anticalcineurínicos o la administración de bolos de corticoesteroides como parte de la terapia del rechazo agudo, podría alterar indirectamente la inmunidad humoral al inhibir la acción de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> Th2 (o T *helper* 2) y sus citoquinas, necesarias para la activación y proliferación de los linfocitos B<sup>18,20</sup>. Como consecuencia, la hipogammaglobulinemia (HGG) es más común en receptores de TR en comparación con individuos sanos o pacientes con ERC terminal que no han sido sometidos a trasplante<sup>18</sup>. En un estudio previo de nuestro grupo, se observó que la prevalencia de HGG a expensas de IgG, definida por niveles séricos < 700 mg/dL, aumentó del 6,6 % en situación basal al 52,0 % en el primer mes post-TR, y posteriormente se redujo al 31,4 % a los seis meses<sup>20</sup>. Florescu *et al.* identificaron también en una revisión sistemática con 579 receptores de TR, una prevalencia de HGG IgG del 40 % a lo largo del primer año postrasplante, la cual fue clasificada como grave (IgG ≤ 400 mg/dL) hasta en el 8 % de los casos<sup>21</sup>.

Debido al papel fundamental de la inmunidad humoral en la defensa contra bacterias encapsuladas, resulta lógico que la relación patogénica más estudiada sea la existente entre la HGG y las infecciones bacterianas<sup>22</sup>. En un estudio realizado por nuestro grupo, se observó que los pacientes con HGG grave en el mes + 1 post-TR, definida por niveles de IgG  $\leq$  500 mg/dl, presentaban mayor incidencia de infección global e infecciones bacterianas específicas, entre las que se incluían bacteriemia y pielonefritis aguda, durante los 6 meses siguientes<sup>20</sup>. Además, la HGG postrasplante fue identificada como un factor de riesgo independiente para infecciones globales e infecciones bacterianas, con un aumento progresivo de la incidencia de infección bacteriana global, bacteriemia y pielonefritis aguda conforme disminuían los niveles de IgG<sup>23</sup> (**Figura 4**). Cabe destacar que hasta la mitad de los pacientes con niveles de IgG  $\leq$  500 mg/dL en el primer mes postrasplante desarrollaron alguna infección bacteriana antes de finalizar el sexto mes postrasplante<sup>23</sup>.

**FIGURA 4. INCIDENCIA ACUMULADA DE INFECCIÓN BACTERIANA GLOBAL, BACTERIEMIA Y PIELONEFRITIS AGUDA EN EL MES 6 POSTRASPLANTE EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE IGG EN EL DÍA +30 POST-TR**

(MODIFICADO DE FERNÁNDEZ-RUIZ, ET AL.<sup>23</sup>)



Las principales estrategias de abordaje de la HGG en receptores de TR incluyen la monitorización de los niveles de inmunoglobulinas y la consideración de terapia de reemplazo en aquellos pacientes con déficit significativo de IgG<sup>24,25</sup>. La monitorización regular de los niveles séricos de IgG es fundamental para identificar a pacientes con alto riesgo de infección y permitir una intervención ajustada al riesgo<sup>23</sup>. Esta monitorización ofrece además varias ventajas, entre las que destacan su amplia disponibilidad, la simplicidad técnica del procedimiento (habitualmente realizado mediante nefelometría en sangre periférica), su bajo coste y la existencia de puntos de corte validados por la literatura<sup>18,23</sup>. Diversos estudios respaldan la recomendación de monitorizar los niveles de IgG en la etapa basal y periódicamente tras el TR, por ejemplo al mes y a los seis meses postrasplante, con el objetivo de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo y que podrían potencialmente beneficiarse de una intervención terapéutica dirigida<sup>20,26</sup>. Recientemente la *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (AAAAI) (Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología) ha recomendado evaluar y tratar la HGG secundaria en receptores de TR, con énfasis particular en aquellos bajo regímenes inmunosupresores que puedan agravar esta condición, como los basados en micofenolato, ciclosporina, timoglobulina o rituximab<sup>24,25</sup>.

La terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana inespecífica administrada por vía intravenosa (Ig IV) constituye una intervención potencialmente beneficiosa en receptores de TR con HGG<sup>27</sup>. Dado que la HGG contribuye de manera patogénica al desarrollo de infecciones en el periodo postrasplante, su corrección podría reducir la incidencia de estas complicaciones sin necesidad de modificar el régimen inmunosupresor, lo que favorecería la supervivencia del injerto<sup>18</sup>. Este enfoque profiláctico ha demostrado ser eficaz en otras situaciones, como la inmunodeficiencia variable común y diversas inmunodeficiencias primarias asociadas a déficits de anticuerpos<sup>28</sup>. Sin embargo, la experiencia en el contexto del TOS es más limitada, con estudios de menor calidad metodológica y resultados discordantes. Por ejemplo, Carbone *et al.*

comunicaron su experiencia en un grupo de 55 receptores de trasplante cardíaco con niveles de IgG < 600 mg/dL y al menos un episodio previo de infección. Estos pacientes fueron tratados con Ig IV en dosis de 300–400 mg/kg, administradas mensualmente hasta alcanzar niveles de IgG superiores a 750 mg/dL. El tratamiento se asoció con una reducción en la incidencia de infecciones graves y con la normalización de algunos parámetros funcionales de la inmunidad humoral, como los títulos de anticuerpos frente al toxoide tetánico. Todo ello, sin efectos adversos significativos<sup>29</sup>. Claustre *et al.* reportaron resultados similares en una cohorte de 54 receptores de trasplante pulmonar, en la que los pacientes con hipogammaglobulinemia que recibieron Ig IV presentaron una supervivencia global a cinco años y una supervivencia libre de disfunción crónica del injerto, comparables a las observadas en pacientes sin hipogammaglobulinemia y que no recibieron tratamiento sustitutivo<sup>30</sup>. Por el contrario, un ensayo clínico cruzado en receptores de trasplante pulmonar con HGG (IgG < 500 mg/dL) aleatorizados para recibir Ig IV o placebo durante dos periodos consecutivos de 12 semanas, no encontró diferencias significativas en la incidencia de infecciones bacterianas, a pesar del aumento notable de los niveles de IgG durante la fase de tratamiento con Ig IV. Es importante destacar que este ensayo incluyó solo a 11 pacientes, lo que compromete su poder estadístico<sup>31</sup>. De manera similar, Florescu *et al.* no lograron demostrar un efecto claro de la administración periódica de Ig IV sobre la mortalidad o la supervivencia del injerto en un estudio retrospectivo que incluyó una cohorte pequeña y heterogénea de receptores de diferentes tipos de TOS<sup>32</sup>. Además de la limitada evidencia disponible, debe tenerse en cuenta que la reposición periódica con Ig IV es una terapia de elevado coste económico, sujeta a problemas recientes de abastecimiento a nivel mundial y no exenta de riesgos, como eventos tromboembólicos arteriales y venosos, reacciones transfusionales o hemólisis<sup>33,34</sup>. En consecuencia, resulta fundamental realizar una evaluación cuidadosa y personalizada de los receptores que puedan beneficiarse de su administración.

#### **4.2.2. Niveles séricos de componentes del sistema del complemento**

El sistema del complemento desempeña un papel clave como mediador en la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa. Sus funciones principales incluyen la opsonización de bacterias encapsuladas, el aclaramiento de inmunocomplejos circulantes y la inducción de lisis celular<sup>35</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>36</sup>. La relativa complejidad técnica de este abordaje, no obstante, limita su aplicabilidad en la práctica habitual. La determinación de los niveles séricos de algunos de sus componentes, como C3, C4 o la lectina fijadora de manosa (*mannose binding lectin* [MBL]), mediante nefelometría o ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay* - ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), supone una alternativa más accesible<sup>37</sup>.

La monitorización de determinados componentes del sistema del complemento ha sido objeto de diversos estudios orientados a evaluar su utilidad en la individualización del riesgo de infección en el TOS. En una cohorte de 270 receptores de TR, nuestro grupo analizó las concentraciones de C3 y C4 en la fase basal (pretrasplante) y durante el primer y sexto mes postrasplante<sup>36</sup>. Debido a su posición central en la cascada del complemento, C3 demostró ser un biomarcador más relevante que C4. En particular, la hipocomplementemia asociada a niveles bajos de C3 (< 84 mg/dL) en el primer mes post-TR se observó en el 20 % de los pacientes y se identificó como un factor de riesgo independiente para infecciones globales y bacterianas entre el segundo y sexto mes postrasplante<sup>36</sup>. Asimismo, niveles reducidos de C3 en el sexto mes postrasplante también se asociaron con infecciones bacterianas tardías. Además, la mortalidad global fue significativamente mayor en pacientes con niveles disminuidos de C3 en el primer mes<sup>36</sup>. Hallazgos similares han sido comunicados por otros autores, quienes identificaron una relación entre la hipocomplementemia y el aumento de infecciones en receptores de trasplante cardíaco<sup>38</sup> y hepático<sup>39</sup>, lo que refuerza la relevancia de C3 como biomarcador en diferentes

tipos de TOS.

La asociación de la hipocomplementemia con el riesgo de eventos adversos en el contexto del TOS refleja, en muchos casos, una activación excesiva y desbalanceada del sistema del complemento. Diversos estudios demuestran que la sobreactivación del complemento puede promover la inflamación y daño tisular del aloinjerto<sup>40</sup>. Esto es particularmente relevante en el TR, donde el consumo del complemento se ha relacionado con peores resultados del injerto con aumento del riesgo de la lesión por isquemia-reperfusión y el rechazo mediado por anticuerpos<sup>41</sup>. En el trasplante hepático, Fukui *et al.* encontraron que niveles bajos de C3 a las dos semanas posteriores al trasplante se asociaron con una mayor mortalidad a 90 días en receptores de trasplante de hígado de donante vivo<sup>42</sup>. Estos estudios destacaron el potencial papel de los niveles de C3 como marcador pronóstico en la evolución postrasplante, así como su utilidad en el ajuste individualizado de la inmunosupresión, a través de una monitorización inmunológica más dirigida y personalizada<sup>41,42</sup>.

#### **4.2.3. Cuantificación de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica**

El recuento de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica se ha propuesto como un marcador subrogado útil para evaluar el grado de inmunosupresión y, consecuentemente, el riesgo de infecciones postrasplante<sup>43,43</sup>. Esta estrategia, aplicada al TR, deriva de la experiencia acumulada en otros contextos de inmunodepresión<sup>12</sup>. Un ejemplo paradigmático es el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, utilizado desde hace décadas para estratificar el riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y establecer la indicación de profilaxis antimicrobiana<sup>44</sup>.

En el ámbito concreto del TR, el empleo de agentes depletos de linfocitos es una práctica común. Entre ellos, destaca la globulina antitimocítica derivada de conejo (antithymocyte globulin [ATG]), por ser uno de los más utilizados. Este tratamiento genera un impacto

significativo en el recuento de linfocitos en sangre periférica, con efectos deletéreos que pueden persistir más allá del primer año tras su administración<sup>45,46</sup>. El aumento del riesgo de infección postrasplante asociado con estas terapias está bien documentado<sup>47,48</sup> y sustenta las recomendaciones actuales sobre estrategias de prevención, como la profilaxis frente a la infección por citomegalovirus (CMV) con valganciclovir durante tres meses en pacientes seropositivos (R+) tratados con terapia de inducción con ATG<sup>49-51</sup>.

A partir de estas evidencias iniciales, diversos estudios han demostrado que los receptores de TR con recuentos bajos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> presentan un mayor riesgo de infecciones oportunistas, particularmente por microorganismos intracelulares. En concreto, el riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* se ha asociado de forma significativa con la presencia de linfopenia absoluta (<750 células/ $\mu$ L) en los 50 días previos al diagnóstico, identificándose como un factor de riesgo independiente para esta complicación<sup>52-54</sup>. Algunos estudios han sugerido que la profilaxis generalizada con trimetoprim-sulfametoxazol en los primeros meses postrasplante podría estar desplazando el periodo de mayor riesgo para la infección por *P. jirovecii*, con una mayor incidencia de casos tardíos después del primer año postrasplante<sup>53,54</sup>. En este contexto, la monitorización selectiva del recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> después de eventos que requieran intensificación de la inmunosupresión, como el tratamiento de un rechazo agudo, podría ser una herramienta clave para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de una prolongación o reintroducción individualizada de la profilaxis contra *P. jirovecii*<sup>53,54</sup>.

Nuestro grupo también ha investigado esta estrategia de monitorización inmunológica en una cohorte de 304 receptores de TR<sup>43</sup>. En estos pacientes, se realizó la cuantificación de linfocitos totales y de diversas subpoblaciones linfocitarias, incluyendo linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, linfocitos B y linfocitos *natural killer* (NK), en diferentes momentos del seguimiento: en la fase basal, en el primer y en el sexto mes postrasplante<sup>43</sup>. Uno de los hallazgos más relevantes fue la diferencia

en la dinámica de estas subpoblaciones dependiendo del tipo de terapia de inducción administrada. En los pacientes tratados con ATG, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> mostraron un marcado descenso al primer mes (nadir), mientras que aquellos que no recibieron inducción o fueron tratados con basiliximab (anticuerpo monoclonal anti-CD25) mostraron un leve aumento en el recuento de CD4<sup>+</sup>, en comparación con las cifras basales. La cinética de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> siguió un patrón similar, aunque con diferencias menos pronunciadas. Por este motivo, se analizó de forma independiente el papel predictivo de estas subpoblaciones en ambos grupos. En los pacientes tratados con ATG, la linfopenia T CD4<sup>+</sup> (recuento < 50 céls/  $\mu$ L) en el primer mes se asoció significativamente con el desarrollo de infecciones oportunistas, especialmente enfermedad por CMV, durante los meses 1 a 6. En el grupo sin inducción o con basiliximab, los linfocitos T CD8<sup>+</sup> demostraron mayor capacidad predictiva, de forma que la linfopenia CD8<sup>+</sup> (recuento < 100 céls/ $\mu$ L) se relacionó con un aumento del riesgo de infecciones oportunistas globales. Ambos puntos de corte mostraron valores predictivos negativos superiores al 83 % para la aparición de infecciones posteriores<sup>43</sup>. Calarota *et al.* también identificaron que los receptores de trasplante de corazón y riñón con un nadir de linfocitos T CD4<sup>+</sup>  $\leq$  200/ $\mu$ L durante el primer y segundo mes postrasplante mostraban una recuperación deficiente y tardía de estas poblaciones, incluso después del octavo mes, lo que se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas, principalmente por CMV, virus de Epstein-Barr (VEB), poliomavirus BK y virus del herpes simple (VHS)<sup>55</sup>. Igualmente, observaron que en receptores de TR, los pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD8<sup>+</sup> ( $90 \pm 41$  células/ $\mu$ L al inicio) presentaron un mayor riesgo de infecciones oportunistas<sup>55</sup>. De manera similar, Meesing *et al.* indicaron que los receptores de TOS con recuentos bajos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> presentaban un mayor riesgo de infección por CMV y viremia prolongada, además de demostrar que la disfunción de las células T CD8<sup>+</sup> específicas para CMV se correlacionaba con un mayor riesgo de enfermedad por CMV y una duración más prolongada de la viremia<sup>56</sup>.

#### **4.2.4. Otras estrategias de monitorización inmunológica: monitorización de la viremia por virus de Epstein-Barr y Torque Teno Virus**

La monitorización cuantitativa de la carga viral mediante técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]), aplicada a determinados virus que infectan de forma latente y cuyo control replicativo depende de la inmunidad celular adaptativa, podría ofrecer una estimación indirecta de la competencia inmunológica del receptor de TOS<sup>57,58</sup>. La reactivación de estos virus, incluso en ausencia de manifestaciones clínicas, se plantea como un marcador subrogado del grado de funcionalidad del sistema inmune. Bajo esta premisa, sería posible disponer de biomarcadores sensibles que actuarían como un indicador funcional de la carga global de inmunosupresión. Hasta el momento, los dos virus más investigados con este propósito han sido el VEB y el Torque Teno Virus (TTV)<sup>57,58</sup>.

El VEB posee un amplio repertorio de mecanismos de evasión inmune que le permite establecer una infección latente de por vida en los linfocitos B del huésped<sup>59</sup>. En receptores de TR, la reactivación del VEB es un fenómeno frecuente<sup>60</sup>. Aunque en la mayoría de los casos esta replicación viral ocurre de forma subclínica, puede ocasionar daño orgánico directo o contribuir de manera indirecta a la patogénesis del trastorno linfoproliferativo postrasplante o PTLD por sus siglas en inglés (*post-transplant lymphoproliferative disorder*)<sup>61</sup>. Diversos grupos de investigación, incluido el nuestro, han estudiado la viremia por VEB como un marcador de la competencia funcional de la inmunidad celular y como un predictor de complicaciones infecciosas y no infecciosas en pacientes con trasplante renal, hepático y cardíaco<sup>58</sup>. En particular, se ha observado que una carga viral elevada (>1.500 copias/mL) puede estar asociada con un mayor riesgo de estas complicaciones, principalmente PTLD, infecciones oportunistas graves y tumores sólidos relacionados con la inmunosupresión<sup>58,62</sup>.

Por su parte, el TTV, perteneciente al género *Alphatorquevirus*, es un virus pequeño, sin envoltura y con una notable diversidad genética<sup>57</sup>. La primoinfección ocurre típicamente en edades tempranas a través de múltiples vías de transmisión, lo que da lugar, posteriormente, a una infección latente, principalmente en células mononucleares de sangre periférica. Se estima una prevalencia de infección del más del 90 % de la población adulta, con episodios de replicación transitoria a bajo nivel de forma frecuente entre sujetos inmunocompetentes<sup>63</sup>. Estudios previos han evidenciado que la reactivación de la infección latente por TTV es más común en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes, neoplasias o infección por VIH, en comparación con individuos sanos<sup>57,64</sup>. Este fenómeno se atribuye al papel crítico de la inmunidad celular en el control de la replicación viral<sup>63</sup>. Por este motivo, se ha explorado la utilidad de monitorizar la viremia del TTV como marcador de la carga inmunosupresora. En receptores de TR, se ha asociado una carga viral elevada de TTV (entre 3,15 y 4,56 × 10<sup>9</sup> copias/mL) al mes postrasplante, con un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas o neoplasias *de novo*<sup>57,63</sup>. En un ensayo prospectivo reciente con 386 receptores de TR, monitorizados durante 12 meses postrasplante mediante PCR, Doberer *et al.* observaron que cada aumento logarítmico en la carga de TTV redujo un 22 % las probabilidades de rechazo del injerto y aumentó un 11 % las probabilidades de infección, con un rango óptimo entre 1×10<sup>6</sup> y 1×10<sup>8</sup> copias/mL para minimizar riesgos<sup>65</sup>. Estos hallazgos respaldan la monitorización de la carga de TTV como herramienta útil para personalizar la inmunosupresión y mejorar los resultados clínicos y pronósticos en el TR<sup>57,63,65</sup>.

A pesar de la evidencia disponible, la monitorización de la viremia por VEB y TTV específicamente como marcadores subrogados de inmunosupresión, carece de puntos de corte validados y de estrategias claramente definidas para orientar los ajustes en el tratamiento inmunosupresor<sup>57,58</sup>. Por esta razón, su implementación en la práctica clínica rutinaria sigue siendo limitada en comparación con otros parámetros más consolidados.

**TABLA 1. RESUMEN DE ESTRATEGIAS DISPONIBLES PARA LA MONITORIZACIÓN INMUNOLÓGICA EN EL RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL<sup>20,36,43,57,58</sup>**

	<b>Inmunoglobulinas séricas</b>	<b>Componentes del sistema de complemento</b>	<b>Subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica</b>	<b>Viremia por VEB o TTV</b>
<b>Muestra requerida</b>	Suero	Suero	Sangre completa	Sangre completa, suero, plasma
<b>Técnica</b>	Nefelometría	Nefelometría, ELISA	Citometría de flujo	PCR cuantitativa
<b>Ventajas</b>	Bajo coste. Técnica sencilla y ampliamente disponible. Posibilidad de intervención mediante reposición con Ig IV	Bajo coste. Técnica sencilla (cuantificación de C3 y C4)	Técnica sencilla (métodos semi-automatizados). Excelente VPN para descartar infección. Amplia experiencia análoga en la infección por VIH	Valoración funcional global de la inmunidad celular. Técnica sencilla y ampliamente disponible (PCR para VEB)
<b>Limitaciones</b>	No informa acerca del estado funcional de inmunidad humoral. Evidencia limitada de la utilidad de Ig IV	No informa acerca del estado funcional del sistema del complemento. Experiencia clínica limitada	No informa acerca del estado funcional de la inmunidad celular. Ausencia de puntos de corte establecidos. Modesto VPP	Ausencia de estandarización técnica. Ausencia de puntos de corte establecidos. Posible interferencia del tratamiento antiviral (para VEB). Experiencia clínica limitada
<b>Asociación en TR (mes + 1 post-TR)</b>	IgG < 500mg/dL: ↑ infección global ↑ infección bacteriana (bacteriemia y PNA del injerto)	C3 < 83mg/dL: ↑ infección global ↑ infección bacteriana ↑ infección fúngica	Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> < 50 céls/μL y/o T CD8 <sup>+</sup> < 100 céls/μL: ↑ infección oportunista ↑ CMV	CV VEB (>1.000 – 1.500 copias/mL) y/o CV TTV (3,15 - 4,56 log <sub>10</sub> copias/mL) ↑ irAE

**C3:** factor de complemento C3; **CMV:** citomegalovirus; **ELISA:** *enzyme-linked immunosorbent assay*; **IgG:** inmunoglobulina G; **Ig IV:** inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa; **irAE:** efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **PNA:** pielonefritis aguda; **TR:** trasplante renal; **VEB:** virus de Epstein-Barr; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VPN:** valor predictivo negativo; **VPP:** valor predictivo positivo.

### **4.3. Monitorización clínica del riesgo de infección en el TR**

La integración de datos clínicos y epidemiológicos en la monitorización y seguimiento de los receptores de TR, ha demostrado contribuir al abordaje efectivo del riesgo de infección y la morbimortalidad asociada<sup>66,67</sup>. La revisión detallada de los antecedentes clínicos y epidemiológicos, que incluya el lugar de residencia, país de origen, estado vacunal y exposición previa a infecciones, aporta información crucial para diseñar estrategias profilácticas personalizadas<sup>66,68</sup>. Por ello, la valoración sistemática de estos factores clínicos desempeña un papel clave en la prevención de complicaciones y en la mejora de los resultados a largo plazo en el TR<sup>66</sup>.

#### ***4.3.1. Lugar de origen del receptor: infecciones importadas***

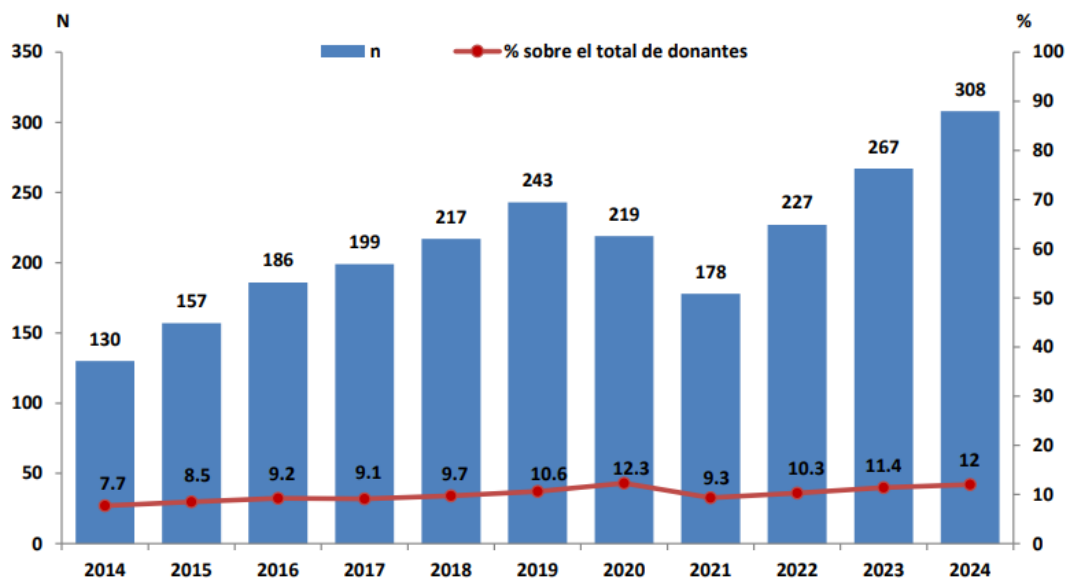
En España, la prevalencia de enfermedades infecciosas importadas ha aumentado considerablemente como consecuencia de los flujos migratorios procedentes de regiones endémicas<sup>69</sup>. Estas enfermedades representan un desafío importante para la salud pública, especialmente en grupos vulnerables como los receptores de TOS, quienes se enfrentan a un mayor riesgo de reactivación de infecciones latentes debido al tratamiento inmunosupresor<sup>70</sup>.

En 2024, España contaba con una población de aproximadamente 48 millones de habitantes, de los cuales, cerca de 6 millones eran de origen extranjero, lo que representa alrededor del 13% de la población<sup>71</sup>. Los principales grupos de inmigrantes provenían de la Unión Europea, Hispanoamérica (Ecuador, Bolivia, Colombia, Perú) y África (Marruecos)<sup>71</sup>.

Este fenómeno ha modificado las características tanto de los donantes como de los receptores de trasplantes. Según datos de la ONT de 2024, los inmigrantes han tenido un impacto significativo en el sistema de trasplantes<sup>5,72</sup>. De los aproximadamente 6000 procedimientos realizados en España ese año, el 12% correspondieron a donantes de origen extranjero, cifra que alcanzó el 15% en las grandes ciudades<sup>5</sup> (**Figura 5**). En cuanto a los receptores, el 4% eran

extranjeros, cifra que aumentaba al 8% en las principales áreas urbanas. La mayoría de los receptores nacidos fuera de España provenían de Europa (47%) e Hispanoamérica (44%), mientras que un menor porcentaje procedía de África (4%) y Asia (4%)<sup>70-72</sup>.

**FIGURA 5. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE DONANTES EXTRANJEROS Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE DONANTES EN ESPAÑA ENTRE 2015-2024. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE EN ESPAÑA 2024. ONT<sup>5</sup>**



Los receptores de TOS pueden adquirir infecciones “geográficamente restringidas” a través de cuatro mecanismos principales: a) transmisión por el injerto, como en el caso de la infección por HTLV-1; b) infección *de novo*, como la leishmaniasis visceral; c) reactivación de infecciones latentes, entre ellas, la histoplasmosis o estrongiloidiasis; y d) reinfección o reactivación sobre el injerto, como ocurre en la enfermedad de Chagas<sup>70</sup>. La mayoría de las infecciones importadas son poco frecuentes después de un plazo de 3 a 5 años, ya que los factores necesarios para su perpetuación, como las condiciones ambientales, los hospedadores intermedios o los vectores específicos, suelen estar ausentes en el nuevo entorno<sup>70,73</sup>. Sin embargo, algunas de las patologías importadas pueden persistir de forma asintomática o paucisintomática durante varios años. En situaciones de inmunosupresión, estas infecciones latentes pueden reactivarse como enfermedad grave, lo que implica la necesidad de estrategias efectivas de cribado<sup>74</sup>. La

probabilidad de reactivación o progresión está determinada por una combinación de factores del huésped, del grado y tipo de inmunosupresión y de factores intrínsecos del agente responsable de la infección<sup>70,73,74</sup>.

En este contexto, resuelta esencial conocer qué infecciones y en qué circunstancias es adecuado detectar de forma precoz las infecciones importadas. Los principios clásicos de cribado incluyen cinco criterios fundamentales: 1) que se trate de un problema de salud relevante por su prevalencia, gravedad o impacto clínico; 2) que exista un tratamiento efectivo; 3) que cuente con una fase latente o temprana en la que la intervención modifique el curso clínico; 4) que se disponga de pruebas diagnósticas aceptables para la población; y 5) que su implementación tenga un coste asumible<sup>75</sup>.

Más allá del cribado estándar de infecciones como VIH, sífilis, virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC), toxoplasma, CMV o VEB en individuos con perfiles migratorios o viajeros de riesgo, es necesario considerar la detección de otras infecciones endémicas de regiones distintas a las de nuestro entorno habitual<sup>70,73,74</sup>. Recientemente, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha publicado en 2025 un documento de consenso dirigido al cribado de enfermedades infecciosas importadas en pacientes inmunosuprimidos, incluyendo receptores de TOS<sup>76</sup>. Este documento, el primero de su tipo en España, establece recomendaciones actualizadas para la detección precoz y prevención de infecciones con distribución geográfica limitada, como la enfermedad de Chagas, la leishmaniasis visceral y la strongiloidiasis, entre otras. Su reciente publicación refleja la creciente relevancia de estas infecciones en un contexto de globalización y movilidad poblacional, y proporciona una base sólida para la optimización de estrategias de diagnóstico y manejo en pacientes trasplantados en nuestro país<sup>76-78</sup>. Para identificar estas situaciones de riesgo, es necesaria la recopilación de información en la historia clínica del donante y del receptor. Esto incluye datos sobre su lugar de origen, antecedentes de viajes o estancias en áreas con infecciones geográficamente

restringidas o afectadas por brotes epidémicos, factores de riesgo para zoonosis, hábitos y conductas sexuales, consumo de drogas por vía parenteral, transfusiones de productos sanguíneos, así como síntomas o signos indicativos de infección activa en las semanas o meses previos al trasplante<sup>76,79</sup>. Así pues, se han establecido una serie de recomendaciones de cribado de las principales infecciones oportunistas en el receptor de TOS atendiendo a factores de riesgo epidemiológicos, como el lugar de origen y/o viajes recientes (menos de 5 años) a zonas endémicas (**Tabla 2**)<sup>76,80</sup>.

**TABLA 2. RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES GEOGRÁFICAMENTE RESTRINGIDAS EN RECEPTORES DE TOS CON FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO (MODIFICADO DEL CRIBADO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS IMPORTADAS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS. SEIMC. 2025)<sup>76,80</sup>**

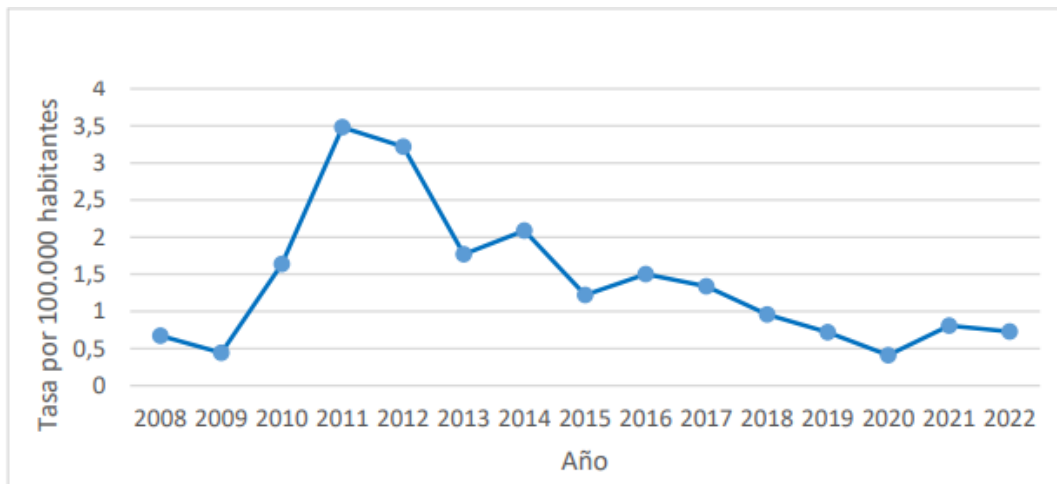
Agente infeccioso	Áreas de riesgo para cribado	Recomendaciones
<b><i>Trypanosoma cruzi</i></b> (enfermedad de Chagas)	América Central y del Sur (excepto islas del Caribe).	Serología en sangre periférica.
<b><i>Strongyloides stercoralis</i></b> (estrongiloidiasis)	América Central y del Sur, norte de África, África subsahariana, subcontinente indio, sudeste asiático.	Serología en sangre periférica. Si es posible, combinación con estudio coproparasitológico.
<b><i>Plasmodium spp.</i></b> (malaria)	América Central y Amazonas, África subsahariana, subcontinente indio, sudeste asiático.	PCR de forma diferida para la detección de parasitemias bajas e infecciones mixtas. Si PCR no está disponible, cribado mediante frotis y gota gruesa de sangre periférica y pruebas de diagnóstico rápido.
<b>HTLV-1</b>	América Central y del Sur, norte de África, África subsahariana, subcontinente indio, sudeste asiático.	Serología en sangre periférica.
<b><i>Histoplasma capsulatum</i></b> (histoplasmosis)	América Central y del Sur, África occidental, EE. UU. (valle del río Mississippi).	Serología. La inmunodifusión es la técnica disponible en los centros de referencia españoles. En el caso concreto de la histoplasmosis diseminada, detección de antígeno en orina.
<b><i>Schistosoma spp.</i></b> (esquistosomiasis)	Islas del Caribe, Venezuela, Brasil, norte de África, África subsahariana, sudeste asiático.	Serología en sangre periférica.

EE. UU.: Estados Unidos de América; HTLV-1: virus linfotrópico de células T humanas tipo 1; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

#### 4.3.2. Lugar de residencia del receptor: riesgo de leishmaniasis

En julio de 2009 se declaró un brote de leishmaniasis en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) que afectó principalmente al área suroeste de la región, particularmente a las localidades de Fuenlabrada, Leganés, Getafe y Humanes<sup>81,82</sup>, dentro de un área aproximada de 8,9 km<sup>2</sup> (Figura 6 y 7). Desde el inicio del brote comunitario, la CAM notificó un total de 782 casos asociados al brote con un pico de incidencia de 196 casos (25,1%) en 2011 y 158 casos (20,2%) en 2012 (incidencia pico 22,2/100.000 habitantes) (Figura 6)<sup>81</sup>.

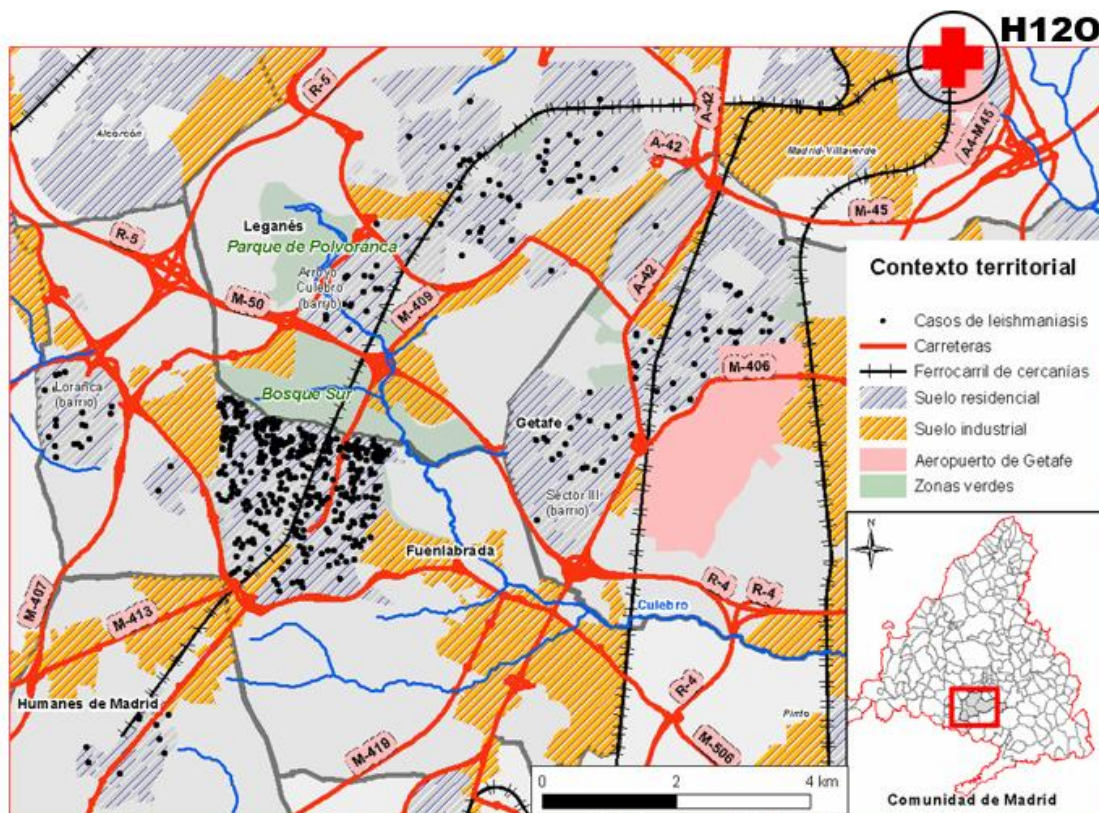
**FIGURA 6. TASAS DE LEISHMANIASIS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID. AÑOS 2008-2022**  
(BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID – AÑO 2022<sup>81</sup>)



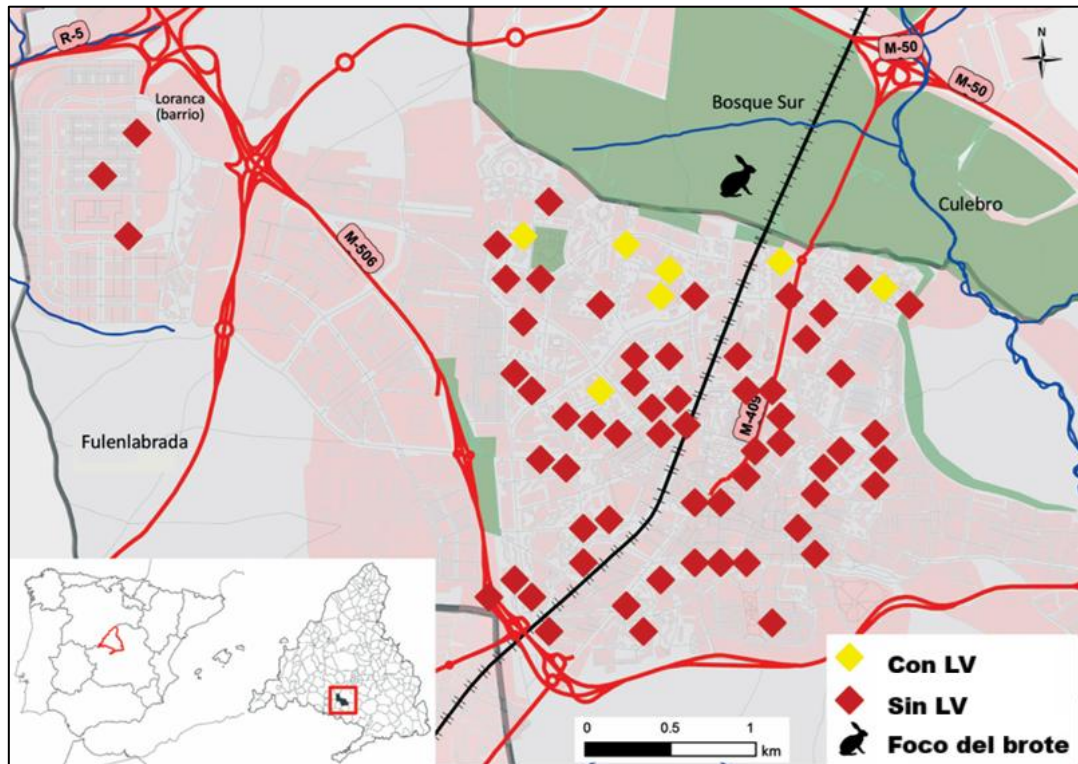
El vector principal identificado fue *Phlebotomus perniciosus*, que presentó altas densidades y tasas de infección en las áreas afectadas<sup>81</sup>. Diferentes estudios muestran que las zonas con mayor concentración de casos coincidieron con áreas residenciales cercanas a espacios verdes con alta densidad de flebotomos, con prevalencia relativamente elevada de leishmaniasis en liebres y conejos y con ausencia de barreras territoriales<sup>83-86</sup>. Estas circunstancias se produjeron especialmente en el norte del casco urbano de Fuenlabrada y áreas próximas al parque forestal de Polvoranca (Leganés) y Bosquesur (Fuenlabrada)<sup>85</sup> (Figura 7 y 8). Las infraestructuras viarias, como la red de autovías y el ferrocarril de Cercanías, podrían haber tenido también un papel decisivo en la distribución espacial del brote en la CAM, al funcionar como barreras físicas que

limitan la exposición a los núcleos urbanos y facilitar la dispersión del vector a través de los reservorios siguiendo el trazado ferroviario<sup>85-87</sup> (**Figura 7 y 9**). Además, *Leishmania infantum* fue identificado como el agente causal más común<sup>82</sup> con cepas con alta virulencia en términos de infección y producción de citocinas, lo que contribuyó también a la propagación y gravedad del brote<sup>88,89</sup>. A nivel clínico, el brote incluyó tanto leishmaniasis visceral (35,9% de los casos) como leishmaniasis cutánea (64,1% de los casos). El 38,8% de los casos presentó al menos un factor de riesgo; los más frecuentes fueron el tratamiento inmunosupresor (30,6%), la presencia de enfermedades inmunosupresoras (16,3%) y el consumo de tóxicos, como el alcohol (2,0%) y las drogas por vía parenteral (2,0%)<sup>81,85</sup>.

**FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN POR MUNICIPIOS DE LOS CASOS DEL BROTE COMUNITARIO DE LEISHMANIASIS EN EL SUROESTE DE LA CAM (2009-2015).** NÓTESE LA RELACIÓN ENTRE LAS CONEXIONES FERROVIARIAS CON LOS MUNICIPIOS MÁS AFECTADOS (FUENLABRADA, LEGANÉS, GETAFE Y HUMANES) Y LA PROXIMIDAD AL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE (H12O) (MODIFICADO DEL DOCUMENTO TÉCNICO DE SALUD PÚBLICA DE LA COMUNIDAD DE MADRID<sup>87</sup>)



**FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN ESPACIAL DE LOS RECEPTORES DE TOS EN LA ZONA SUROESTE DE MADRID, ESPAÑA, EN RELACIÓN CON EL PARQUE BOSQUESUR, ENTRE EL 1 DE ENERO DE 2005 Y EL 1 DE ENERO DE 2013. (MODIFICADO DE CARRASCO-ANTÓN N, ET AL.<sup>90</sup>)**

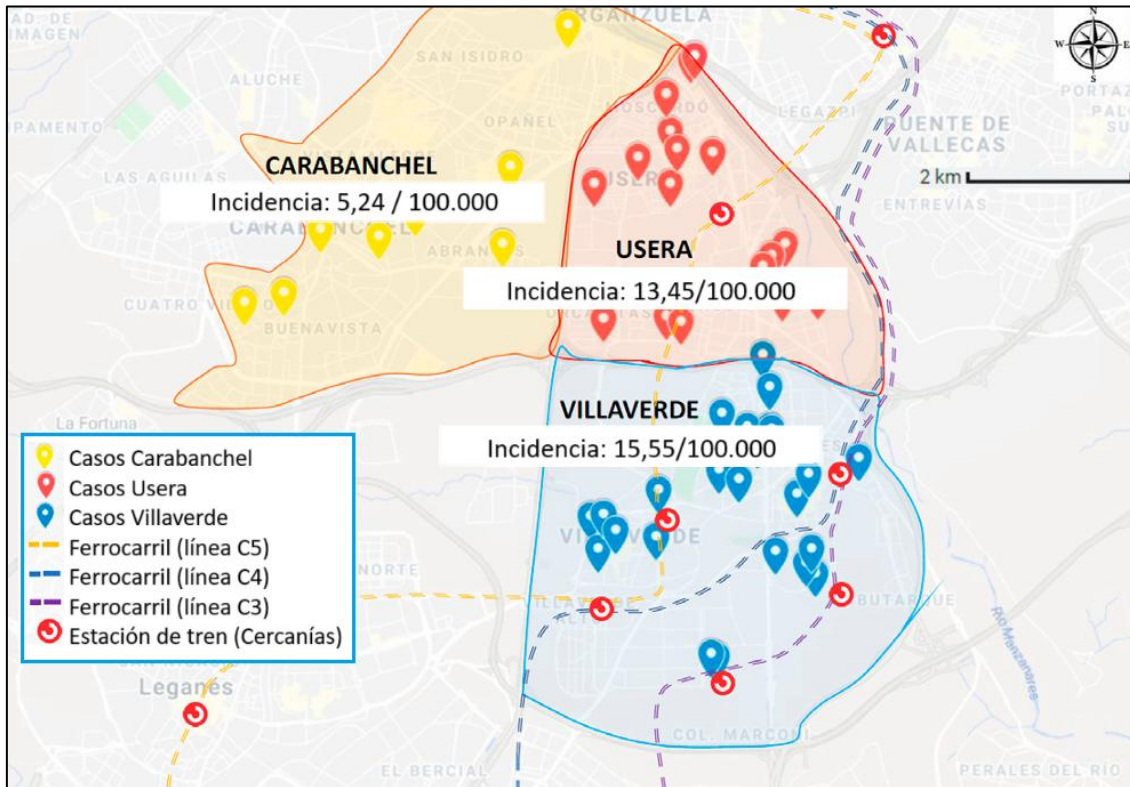


LV: *leishmaniasis visceral*

El brote de leishmaniasis de la CAM tuvo un impacto significativo en pacientes inmunocomprometidos, en especial en los receptores de TOS atendidos en nuestro hospital al ser el centro de referencia de estos pacientes en las localidades que presentaron mayor número de casos durante el brote<sup>90</sup> (Figura 7 y 8). Entre los receptores de TOS, la incidencia de leishmaniasis visceral fue del 10,3%. Se identificaron varios factores de riesgo para desarrollar leishmaniasis visceral postrasplante, como haber recibido el trasplante durante el brote y residir a menos de 1,000 metros del foco epidémico<sup>90</sup>.

Gracias a las medidas de control ambiental, como mejoras en el saneamiento, desinsectación y control de poblaciones de liebres, hubo una disminución progresiva de casos desde 2013, aunque el brote continuó afectando la región hasta 2017, cuando la incidencia de casos retornó a los niveles previos al brote<sup>81,85,86</sup>.

**FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS CASOS DE LEISHMANIASIS DIAGNOSTICADOS EN LOS TRES DISTRITOS URBANOS DE MADRID Y RELACIÓN CON EL FERROCARRIL DE CERCANÍAS (2011-2020). LAS LÍNEAS DE FERROCARRIL QUE CONECTAN ESTOS DISTRITOS CON EL ÁREA DEL BROTE PREVIO (2009-2017) SE MUESTRAN RESALTADAS EN COLOR (MODIFICADO DE ALONSO-CARRILLO J, ET AL.<sup>86</sup>)**



#### 4.3.3. Actualización del calendario vacunal del receptor

Los receptores de TOS son especialmente vulnerables a enfermedades inmunoprevenibles mediante vacunación, no solo por el tratamiento inmunosupresor, sino también por la enfermedad crónica que haya motivado el trasplante<sup>91</sup>. A pesar de su importancia, muchos candidatos a trasplante o postrasplantados no tienen actualizado el calendario de vacunación, por lo que la subinmunización sigue siendo un problema significativo en esta población<sup>91</sup>. Tanaka *et al.* observaron, en un estudio reciente sobre cumplimiento de vacunación antes y después del TOS en Japón, una variabilidad significativa en la cobertura vacunal entre los distintos centros sanitarios nacionales<sup>92</sup>. Se reportaron, por ejemplo, tasas de vacunación del 31,7% para la vacuna conjugada neumocócica de 13 serotipos, del 73,1% para la vacunación frente a la gripe

y del 23,1% para la vacunación frente al herpes zóster. Las razones de la falta de vacunación incluyeron tiempo insuficiente antes del trasplante (60,3%), alto coste (41,1%), número elevado de vacunas requeridas (21,9%), escasa percepción de la importancia de la vacunación (17,9%) y la necesidad de proporcionar información y concienciar a los pacientes sobre su importancia (15,2%)<sup>92</sup>. En el ámbito concreto del TR, diversos estudios también han demostrado que las tasas de vacunación son subóptimas. Frederik *et al.* objetivaron que solo el 58,2% de los receptores de TR estaban completamente vacunados frente al SARs-CoV-2 y que la vacunación incompleta a menudo se debía a la preocupación sobre los efectos secundarios, la falta de conocimiento sobre las recomendaciones de refuerzo y de comunicación comprensible para el paciente<sup>93</sup>. Las dudas sobre la seguridad (en especial, el potencial daño al injerto) y eficacia de la vacuna han sido otras barreras importantes descritas para la aceptación de determinadas vacunas entre los receptores de TR<sup>94</sup>. Sin embargo, la mayoría de los receptores indecisos indicaron que procederían con la vacunación si su equipo médico les proporcionara información y recomendaciones adecuadas<sup>94</sup>. En esta línea, la consulta especializada por parte de un equipo de Enfermedades Infecciosas (EI) ha demostrado aumentar el cumplimiento de la vacunación en candidatos a TR<sup>95,96</sup>. El estudio de Runyo *et al.* destacó que, antes de la consulta especializada en EI, las tasas de vacunación en candidatos a TR eran bajas: 24% para tétanos - difteria - tos ferina (DTPa), 6% para neumococo, 54% para hepatitis B y 51% para gripe estacional. Estas consultas lograron aumentar significativamente la cobertura de vacunación, con un cumplimiento del 99%, mediante un programa personalizado que comenzaba el mismo día de la consulta y que incluía refuerzos administrados por personal de diálisis o médicos de familia<sup>95</sup>. Esta evidencia respalda la importancia de la atención e información especializada como factores clave para mejorar la adherencia a las recomendaciones de vacunación<sup>96</sup>.

#### **4.3.3.1 Recomendaciones de vacunación en receptores de TOS**

En España, las indicaciones de vacunación en TOS están recogidas en el documento de consenso de “vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones” del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, que incluye las recomendaciones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones acordadas por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS)<sup>91</sup>. La última actualización de este documento data de Julio 2018, con anexos posteriores de actualización a raíz de la aprobación de diferentes vacunas, como la vacuna inactivada frente a VVZ (Marzo 2021)<sup>97</sup> o modificaciones en las recomendaciones de vacunación, como en el caso de la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) (Julio 2024)<sup>98</sup>. Por otro lado, en respuesta a la evolución de la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles, la aparición de nueva evidencia científica y a los nuevos productos autorizados disponibles, la Dirección General de Salud Pública lleva a cabo una revisión anual de las indicaciones de vacunación e inmunización. Estas actualizaciones se elaboran en consonancia con los acuerdos adoptados en el seno del Sistema Nacional de Salud, y cada Comunidad Autónoma adapta y revisa anualmente su calendario vacunal con el propósito de optimizar el impacto en la prevención y el control de las enfermedades inmunoprevenibles<sup>99</sup>. Por ello, la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) dispone, desde el año 2021, de un “calendario de vacunación e inmunización para toda la vida” con actualización anual, que abarca desde el periodo prenatal hasta etapas avanzadas de la vida, incluyendo a la población mayor de 65 años y grupos de riesgo como el TOS, con última actualización el 1 de Enero 2025<sup>99</sup>. De acuerdo con estos documentos de consenso, entre las infecciones prevenibles por vacunación más comunes en los receptores de TOS se encuentran la gripe, la COVID-19, la enfermedad neumocócica invasiva, el herpes zóster y la hepatitis B<sup>91,99</sup>.

### **Vacunas vivas atenuadas**

Las vacunas vivas atenuadas, como la triple vírica y varicela, vacuna oral frente a fiebre tifoidea y rotavirus y fiebre amarilla, están contraindicadas en el periodo postrasplante debido al riesgo de desarrollo de la enfermedad asociada a la propia vacuna por la inmunosupresión<sup>91</sup>. Por esta razón, deben administrarse en el periodo pretrasplante, con un intervalo mínimo de cuatro semanas antes del trasplante. Es particularmente importante revisar la vacunación frente al sarampión y la varicela, ya que estas enfermedades pueden provocar complicaciones graves en personas inmunodeprimidas, como la encefalitis en el caso del sarampión<sup>100</sup>.

### **Vacunas inactivadas**

- Gripe: los receptores de TOS presentan un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte causada por gripe por aumento de sus complicaciones, como neumonía, infecciones bacterianas secundarias y síndrome de distrés respiratorio agudo, en comparación con la población general<sup>101,102</sup>. Además, y en concreto en el TR, el virus de la gripe puede agravar la disfunción del injerto y aumentar el riesgo de rechazo agudo<sup>103</sup>. La adherencia a la vacunación contra la gripe es de suma importancia para los receptores de TR, ya que se ha demostrado que reduce la incidencia y la gravedad de la enfermedad, con un menor riesgo de neumonía, ingreso en UCI y mortalidad en los pacientes trasplantados<sup>104,105</sup>. Por ello, se recomienda enfáticamente la vacunación anual contra la gripe en todos los receptores de TOS y sus convivientes<sup>91,99,106</sup>. La pauta recomendada es una dosis de la vacuna inactivada tetravalente a partir de los seis meses de edad<sup>91,99,106</sup>. En caso de realizarse el trasplante durante la temporada gripal, se debe administrar la vacuna inactivada un mes después del procedimiento; si ocurre fuera de esta temporada, se recomienda hacerlo entre tres y seis meses posteriores al trasplante<sup>100,107</sup>.

- **Neumococo:** se ha demostrado una mayor incidencia de infección por *Streptococcus pneumoniae* en el TR (28/1000 pacientes-año) que en la población general (0,24/1.000 pacientes-año)<sup>108</sup>, con un riesgo trece veces mayor<sup>109</sup>. Además, la enfermedad neumocócica invasiva presenta una elevada mortalidad, con tasas del 15-20% en adultos jóvenes y del 30-40% en personas mayores de 65 años<sup>110</sup>. Es fundamental, por tanto, la prevención de la enfermedad neumocócica en población vulnerable, la cual se realiza fundamentalmente a través de la vacunación. En la actualidad se dispone de cuatro vacunas autorizadas en España: una polisacárida con 23 serotipos (VNP23) y tres conjugadas con 13 (VNC13), 15 (VNC15) y 20 serotipos (VNC20)<sup>110</sup>. La vacuna polisacárida VNP23 induce una respuesta inmunitaria T independiente, de corta duración, sin generación de memoria inmunológica ni protección en mucosas, lo que limita su impacto en la inmunidad comunitaria<sup>110</sup>. Las vacunas conjugadas, por su parte, inducen una respuesta T dependiente, eficaz desde las seis semanas de vida, con anticuerpos de alta afinidad, memoria inmunológica e inmunidad en mucosas, lo que contribuye a la protección comunitaria<sup>110,111</sup>. Por ello, las vacunas conjugadas han demostrado una eficacia superior y un mejor perfil inmunológico, especialmente en poblaciones vulnerables como personas inmunodeprimidas o mayores de 60 años<sup>110,112</sup>. En la CAM, la vacunación frente al neumococo en adultos comenzó en 2005 con la recomendación de VNP23 (Pneumovax®) en mayores de 60 años. Entre 2013 y 2014 se introdujo VNC13 (Prevenar®) para adultos con factores de riesgo, y en 2016 se amplió a todos los mayores de 60 años. En 2018, se recomendó VNC13 a todas las personas mayores de 60 años y a aquellas mayores de 18 años con patologías crónicas no vacunadas, con reserva de la pauta secuencial (VNC13 + VNP23) para grupos de alto riesgo<sup>110</sup>. A finales de 2022, las coberturas de vacunación eran subóptimas (50,9% en ≥ 60 años sin riesgo, 45,3% con riesgo y 24,1% en alto riesgo con pauta secuencial), en parte por la complejidad en las pautas y secuenciaciones<sup>110</sup>. En ese año se aprobó en España la vacuna conjugada VNC20 (Apexxnar®), que amplía la protección frente a serotipos adicionales previamente

exclusivos de la VNP23 y simplifica las pautas de vacunación<sup>110</sup>. Por este motivo, a partir del 15 de abril de 2023 se modificó en la CAM la pauta de vacunación frente a neumococo, y actualmente las pautas de elección incluyen la vacunación con VNC20<sup>110</sup>. Dado que el TOS y la ERC avanzada están incluidos en la misma categoría de patologías de alto riesgo, la recomendación de vacunación en este perfil de pacientes, tanto en la fase pretrasplante como postrasplante, depende de la edad (mayor o menor de 60 años) y de la pauta de vacunación previa recibida<sup>110</sup> (Tabla 3).

**TABLA 3. ESQUEMA DE VACUNACIÓN FRENTE A NEUMOCOCO EN EL ADULTO. COMUNIDAD DE MADRID. 2023.** NÓTESE QUE EL TOS Y ERC SE INCLUYEN DENTRO DE LAS PATOLOGÍAS DE ALTO RIESGO. (MODIFICADO DEL DOCUMENTO VACUNACIÓN FRENTE A NEUMOCOCO EN EL ADULTO - INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES SANITARIOS. DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA. COMUNIDAD DE MADRID. 2023<sup>110</sup>).

Grupo poblacional		SIN VACUNA PREVIA	CON VACUNA PREVIA		
			Al menos una dosis VNC13	Al menos una dosis VNP23	VNC13 + VNP23
≥ 60 años	Sin patologías de riesgo	VNC20	No revacunar	No revacunar VNC20 solo si se vacunó < 60 años y > 5 años previa	No revacunar
	Con patología crónica	VNC20	No revacunar VNC20 solo si se vacunó < 60 años y > 5 años previa	VNC20 (intervalo 1 año)	No revacunar
	Con patología de alto riesgo	VNC20	VNC20 (intervalo 1 año)	VNC20 (intervalo 1 año)	VNC20 si hace > 5 años última dosis
18-59 años	Con patología crónica	VNC20	No revacunar	VNC20 (intervalo 1 año)	No revacunar
	Con patología de alto riesgo	VNC20	VNC20 (intervalo 1 año)	VNC20 (intervalo 1 año)	VNC20 si > 5 años última dosis

ERC: enfermedad renal crónica; TOS: trasplante de órgano sólido; VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13 valente; VNC20: vacuna neumocócica conjugada 20 valente; VNP23: vacuna neumocócica polisacáridica 23 valente.

- *Virus del Papiloma Humano (VPH)*: la vacunación frente al VPH en pacientes con TOS se fundamenta en el riesgo significativamente aumentado de infecciones persistentes y neoplasias malignas relacionadas con el VPH, debido principalmente a la terapia inmunosupresora, la cual compromete la capacidad del sistema inmunitario para controlar las infecciones por VPH<sup>112-114</sup>. En concreto en el TR, un estudio de cohorte nacional danés encontró un aumento significativo del riesgo para neoplasia intraepitelial cervical (CIN, por sus siglas en inglés, *Cervical Intraepithelial Neoplasia*), tanto vaginal, vulvar, perianal y anal grados 2-3 (CIN 2/3) entre receptores de TR respecto a personas no inmunodeprimidas (mujeres: HR = 51,1; hombres: HR = 39,0)<sup>114</sup>. Otro estudio destacó que las mujeres TR tenían una mayor prevalencia de infección anal por VPH de alto riesgo, específicamente los genotipos 16 y 18, en comparación con las mujeres inmunocompetentes, con una probabilidad casi tres veces mayor (*odds ratio* ajustado de 2,87)<sup>113</sup>. Además, la prevalencia del VPH cervical fue significativamente mayor en mujeres con TR que en los controles, al igual que la coinfección con VPH anal y cervical<sup>113</sup>. El mayor riesgo de neoplasias malignas relacionadas con el VPH en el TR subraya la importancia de las medidas preventivas, incluida la vacunación contra el VPH, idealmente antes del trasplante, y la detección periódica de tumores relacionados con el VPH<sup>113,114</sup>. En España, la vacunación sistemática frente al VPH se aprobó en mujeres adolescentes en 2007, con incorporación en todas las Comunidades Autónomas en 2008<sup>98</sup>. El programa se revisó en 2013, 2016 y 2018, con ampliación de la cobertura a mujeres no vacunadas hasta los 18 años y a personas con condiciones de riesgo<sup>98</sup>. En octubre de 2022, se incorporó la vacunación de varones adolescentes a los 12 años<sup>115</sup>, lo que amplió el objetivo del programa a la prevención de infecciones persistentes y enfermedades asociadas al VPH en ambos sexos. En febrero de 2024 se revisaron nuevamente las recomendaciones, con aumento de la edad de vacunación en personas con inmunosupresión y reducción del número de dosis (ej.: vacunación sistemática de niñas y niños a los 12 años con una dosis)<sup>98</sup>. Por ello, a partir del 18 de julio de 2024, se decidió

cambiar la pauta de vacunación en la CAM<sup>99</sup>. Actualmente, se recomienda la vacunación en receptores de TOS frente a VPH con vacuna inactivada, tanto hombres como mujeres, hasta los 45 años (inclusive), con un esquema de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses), independientemente de la edad a la que se inicie la vacunación<sup>98,99</sup>.

- Virus Hepatitis B (VHB): el riesgo de desarrollar infección crónica, cirrosis hepática y hepatocarcinoma por VHB es mayor en receptores de TOS<sup>116</sup>, lo que refuerza la indicación de la vacunación en este grupo de pacientes. En ciertos casos, existe la posibilidad de transmisión del VHB a través de órganos donados infectados, tanto en donantes AgHBs+ como en aquellos AgHBs- con anti-HBc<sup>116</sup>. Además, en receptores AgHBs- con anti-HBc+ existe el riesgo de reactivación de VHB<sup>117</sup>. La respuesta inmunitaria a la vacuna es menor en receptores de TR, al igual que en otros TOS, por lo que se recomienda administrar la vacunación lo antes posible, idealmente antes del TR<sup>116</sup>. En aquellos pacientes en hemodiálisis, se sugiere también una dosis más alta de la vacuna (40 µg por dosis) o con adyuvante AS04C para lograr una adecuada seroprotección<sup>116</sup>. En caso de no haberse podido administrar en el pretrasplante se realizará en el postrasplante transcurridos seis meses tras el mismo<sup>118</sup>. Es fundamental realizar una serología antes y después de la vacunación, idealmente entre uno y dos meses tras completar la pauta vacunal, con el fin de confirmar la inmunidad adquirida y garantizar niveles protectores de anticuerpos anti-HBs superiores a 10 mUI/mL<sup>118</sup>. Asimismo, se recomienda un control anual de los niveles de anti-HBs y considerar dosis de refuerzo si los títulos descienden por debajo de 10 mUI/mL<sup>118</sup>.

- Virus Hepatitis A (VHA): en la actualidad, la vacunación frente a VHA no está recomendada de forma rutinaria en España, sino que se recomienda en pacientes con patologías con riesgo de enfermedad grave en caso de infección, como hepatopatías crónicas, trasplante hepático o inmunosupresión como el TOS<sup>91</sup>. La recomendación vigente en España es que todos los candidatos y receptores de TOS sean vacunados frente a la hepatitis A si son seronegativos

para anticuerpos IgG anti-VHA, bien por no estar vacunados o por tener vacunación incompleta para VHA<sup>91</sup>. La pauta habitual incluye dos dosis de la vacuna inactivada frente a este virus<sup>91,99,112</sup>. Diversos estudios han demostrado que la inmunogenicidad de la vacuna contra VHA en receptores de TR es menor en comparación con la población general. Por ejemplo, un estudio realizado por Jeon *et al.* mostró que solo el 26,9% de los receptores de TR seroconvirtieron después de recibir el régimen estándar de dos dosis<sup>119</sup>. Otro estudio realizado por Prasoppokakorn *et al.* indicó que un régimen de tres dosis no mejoró significativamente las tasas de seroconversión en comparación con el régimen estándar de dos dosis en TR<sup>120</sup>. Dada la disminución de la inmunogenicidad, es crucial realizar un cribado de anticuerpos anti-VHA en receptores de TR y vacunar a aquellos seronegativos antes del trasplante siempre que sea posible. Se recomienda realizar pruebas serológicas postvacunación para confirmar la seroconversión, y considerar dosis adicional de recuerdo en los receptores que no responden<sup>91,121</sup>.

- Virus Herpes zóster (VVZ): la reactivación del VVZ en los receptores de TOS es notablemente más alta que en la población general, con un mayor riesgo de complicaciones como zóster diseminado y neuralgia posherpética<sup>122-124</sup>. En marzo de 2018, la Comisión Europea autorizó la vacuna de subunidades recombinante adyuvada de glicoproteína E del VVZ (Shingrix®). Esta vacuna inactivada surgió como una mejora respecto a la vacuna previamente disponible de virus vivos atenuados que estaba contraindicada en estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida, y que finalmente ha dejado de comercializarse en España desde julio 2022<sup>125</sup>. A partir del acuerdo alcanzado por la Comisión de Salud Pública en marzo de 2021, en la CAM se incorporó en el año 2022 la vacunación sistemática frente a VVZ con la vacuna recombinante adyuvada en personas entre 65 y 80 años de edad, y en determinados grupos de riesgo, como el TOS<sup>125</sup>. Esta recomendación se basa en la evidencia que demuestra que la vacuna adyuvada es tanto inmunogénica como segura en esta población, incluso cuando se administra después del trasplante<sup>123</sup>. En concreto, la vacuna ha demostrado una

reducción significativa en la incidencia de herpes zóster y sus complicaciones en receptores de TR<sup>124</sup>. El momento óptimo para la vacunación es idealmente antes del trasplante, ya que la inmunogenicidad es mayor. Sin embargo, la vacunación posterior al trasplante sigue siendo beneficiosa y debe considerarse siempre que no se haya realizado previamente<sup>125</sup>. Así pues, en personas con TOS o en espera de este, se recomienda vacunar con pauta de dos dosis, separadas entre sí, al menos, dos meses. En el caso de personas que se vacunan tras el trasplante, la primera dosis se administrará entre cuatro y ocho meses después del trasplante con la misma pauta posterior<sup>125</sup>.

- ***Bacterias encapsuladas***: el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas, como *Neisseria* spp., *Haemophilus influenzae* tipo b y neumococo, está significativamente aumentado en receptores de TOS que reciben eculizumab<sup>126</sup>, un anticuerpo monoclonal IgG humanizado recombinante que inhibe la activación del complemento terminal mediante su unión al factor C5, que impide su escisión y la generación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9)<sup>127</sup>. El eculizumab se emplea habitualmente en el ámbito del TR para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos y su profilaxis en receptores de alto riesgo<sup>127</sup>. El eculizumab está asociado con aumento de 1.000 a 2.000 veces del riesgo de enfermedad meningocócica invasiva, incluso en individuos vacunados<sup>126</sup>. Además, incrementa el riesgo de complicaciones graves por *H. influenzae*, como bacteriemia, meningitis y neumonía<sup>128,129</sup>. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los CDC y la *Food and Drug Administration* (FDA) recomiendan que todos los pacientes a los que se les administre eculizumab reciban tanto la vacuna meningocócica conjugada cuadrivalente (MenACWY) como la vacuna meningocócica para el serogrupo B (MenB), al menos dos semanas antes de iniciar la terapia<sup>126,130</sup>. Si la vacunación no puede completarse con dos semanas de antelación, se debe administrar profilaxis antibiótica durante cuatro semanas después de la vacunación<sup>129</sup>. Igualmente, en la última actualización del calendario de vacunación e inmunización para toda la vida de la CAM del año 2025, se recomienda que la personas en

tratamiento con eculizumab reciban pauta de vacunación frente a MenACWY con dos dosis, separadas un intervalo mínimo de ocho semanas, y una dosis de recuerdo a los cinco años; junto con la administración de una dosis única de MenB, un año después de completar la vacunación primaria y, posteriormente, una dosis cada cinco años<sup>99</sup>. Además, los pacientes que reciben eculizumab deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* tipo b con una dosis única de vacuna conjugada, independientemente de su estado previo de vacunación, acorde a las recomendaciones de la FDA<sup>126</sup> y la ACIP<sup>130</sup>. Esta vacuna se ha demostrado segura y efectiva en receptores de TR, incluso en aquellos bajo tratamiento inmunosupresor<sup>104</sup>. El estudio realizado por Sever *et al.* mostró que los receptores de TR pueden desarrollar una respuesta inmune significativa a la vacuna frente *H.influenzae* tipo b, comparable a la de individuos sanos<sup>131</sup>. Además, no hay que olvidar que los pacientes que reciben eculizumab deben ser vacunados contra *Streptococcus pneumoniae*, según las recomendaciones previamente descritas, al ser también una bacteria encapsulada<sup>110,126,130</sup>.

El resto de las vacunas debe aplicarse en función del calendario de vacunación vigente y actualizado de cada Comunidad Autónoma (**Tabla 4**)<sup>91,99</sup>.

#### 4.3.3.2. Pauta y momento de administración de las vacunas en TOS

De acuerdo a las recomendaciones oficiales, es fundamental verificar el estado vacunal del paciente antes del trasplante, así como asegurar la inmunización adecuada de sus convivientes<sup>91,112</sup>. La determinación serológica previa a la vacunación permite identificar la necesidad de inmunización frente a determinadas patologías en candidatos a trasplante o pacientes ya trasplantados. Por otro lado, la cuantificación de anticuerpos postvacunación evalúa la respuesta inmune y, en ciertos casos, justifica la administración de dosis de refuerzo, como ocurre con la vacuna frente a la hepatitis B (revacunación en caso de anti-HBs < 10 mUI/mL)<sup>91,118</sup>.

Siempre que sea posible, se recomienda completar la pauta vacunal antes del trasplante, dado que la respuesta inmunitaria es superior y permite la administración de vacunas atenuadas (triple vírica y varicela, vacuna oral frente a fiebre tifoidea y rotavirus y fiebre amarilla), contraindicadas posteriormente. Las vacunas inactivadas deben administrarse, idealmente, al menos dos semanas antes del procedimiento, y las atenuadas, con un mínimo de cuatro semanas de antelación al trasplante<sup>91,112</sup>. Si la vacunación se inicia antes del trasplante, puede completarse posteriormente. La reanudación de la vacunación debe realizarse, en general, cuando el paciente se encuentra en dosis mínimas de inmunosupresión de mantenimiento, lo que suele ocurrir entre los tres y seis meses postrasplante, salvo para las vacunas frente a la gripe y COVID-19, que pueden administrarse a partir del primer mes si coincide con la campaña estacional<sup>91,99,106</sup> (**Tabla 4**).

**TABLA 4. ESQUEMA DE LAS PRINCIPALES VACUNAS RECOMENDADAS EN PERSONAS ADULTAS CON TOS EN LA CAM.** MODIFICADO DE: CALENDARIO DE VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN PARA TODA LA VIDA. COMUNIDAD DE MADRID. AÑO 2025. DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA. CONSEJERÍA DE SANIDAD<sup>91,99,106</sup>

Vacuna	Recomendación pretrasplante	Recomendación postrasplante	Determinación anticuerpos (pre/post-vacunación)	Notas
Gripe	Sí (anual)	Sí (anual)	No	Vacuna inactivada. Mes + 1 en temporada gripal. Mes + 3 a + 6 fuera de temporada.
Neumococo	Sí (según edad y vacunación previa)	Sí (según edad y vacunación previa)	No	Vacuna inactivada. Dosis única VNC20 si no hay vacunación previa; Si VNC13 o VNP23 previa, VNC20 al año desde la última dosis. Si VNC13+VNP23 previa, VNC20 a los 5 años (ver Tabla 3).
Hepatitis B	Sí, 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses)	Sí, 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses)	Pre y post-vacunación (anti-HBs > 10 mUI/mL)	Vacuna inactivada. Dosis 40 µg o con adyuvante AS04C. Si no respondedores, administrar 2 dosis adicionales.
Hepatitis A	Sí, 2 dosis (0, 6 meses)	Sí, 2 dosis (0, 6 meses)	Pre y post-vacunación	Vacuna inactivada. Indicada en candidatos a TOS no vacunados, pauta incompleta o seronegativos (IgG) para VHA.
VPH	Sí, según edad	Sí, según edad	No	Vacuna inactivada. En TOS ≤ 45años independientemente del sexo, 3 dosis (0-2-6).
Herpes zóster	Sí, 2 dosis (0, 2 meses)	Sí, 2 dosis (0, 2 meses)	No	Vacuna inactivada. La primera dosis 4-8 meses postrasplante.
Meningococo (MenACWY, MenB)	Si recibe eculizumab	Si recibe eculizumab	No	Vacuna inactivada. 2 dosis (0, 2 meses) y recuerdo a los 5 años. Evaluar vacuna Hib y neumococo.
DTPa	Sí, 1 dosis	Sí, 1 dosis	No	Vacuna inactivada. Indicada si no vacunado en últimos 10 años.
COVID19	Sí (anual)	Sí (anual)	No	Vacuna inactivada. 1 dosis independiente de dosis previas. Intervalo > 3 meses de última dosis o infección. Mes + 1 en temporada estacional; Mes + 3 a + 6 fuera de temporada.
Triple vírica	Sí	Contraindicada	Pre y post-vacunación	Vacuna viva atenuada (≥ 4 semanas pretrasplante).

**CAM:** Comunidad Autónoma de Madrid; **CIN:** neoplasia cervical intraepitelial; **DTPa:** vacuna frente a tétanos, difteria y tos ferina; **Hib:** *Haemophilus influenzae* tipo b; **TOS:** trasplante de órgano sólido; **VHA:** virus de la hepatitis A; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VNC13:** vacuna neumocócica conjugada 13 valente; **VNC20:** vacuna neumocócica conjugada 20 valente; **VNP23:** vacuna neumocócica polisacárida 23 valente; **VPH:** virus del papiloma humano.

#### **4.3.4. Alergia a antibióticos**

En la población general se estima una incidencia aproximada del 10 % de alergia a antibióticos, principalmente a penicilina. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que solo entre el 1,5 % y el 6,1 % de estas alergias se confirman mediante pruebas formales de alergia<sup>132,133</sup>.

La incidencia referida de alergia a antibióticos en receptores de TOS, al igual que en otros entornos clínicos, es a menudo superior a la incidencia real. Los estudios indican que una proporción significativa de las alergias reportadas a antibióticos no son verdaderas alergias, sino reacciones adversas o intolerancias no bien documentadas. Por ejemplo, Imlay *et al.*, observaron que el 29% de los receptores de TOS refirieron algún tipo de alergia a antibióticos, de los cuales el 16% correspondía específicamente a beta-lactámicos y el 9% a sulfamidas<sup>134</sup>. Mowrer *et al.* encontraron que el 17% de los receptores de TOS reportaron alergia a beta-lactámicos, con reacciones comunes como erupciones cutáneas y urticaria, que a menudo se clasificaban como posibles reacciones mediadas por células T y mediadas por IgE, respectivamente<sup>135</sup>.

La sobredeclaración de alergias a antibióticos no confirmadas tiene impacto en el pronóstico ya que puede conducir al uso innecesario de antibióticos de amplio espectro y/o “de segunda línea” que aumentan los riesgos de efectos adversos, infecciones resistentes y costes en la atención médica<sup>133</sup>. Se ha descrito que la alergia referida a penicilinas está asociada con un mayor riesgo de infección por *Clostridioides difficile* (+23%) y de resistencia bacteriana, tanto de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (+69%) como de enterococos resistentes a vancomicina<sup>133</sup>. En los receptores de TOS, estas alergias no confirmadas, especialmente frente a penicilina, contribuyen también al uso subóptimo de antibióticos durante la profilaxis quirúrgica, lo que aumenta el riesgo de infecciones del sitio quirúrgico (+50%), la mortalidad (+14%) y los costes hospitalarios (entre 1.145 \$ y 4.254 \$ por paciente), en comparación con receptores sin historia de alergia<sup>133,136</sup>.

No obstante, las pruebas formales de alergia frecuentemente revelan que muchos pacientes pueden tolerar los antibióticos a los que se presume que son alérgicos. En el caso específico de la penicilina, se ha descrito que más del 90% de los pacientes con antecedente de alergia presentan tolerancia en las pruebas de provocación<sup>137</sup>. Ham *et al.* destacaron en el entorno concreto del trasplante, que la mayoría de los receptores de TOS con alergias documentadas a penicilinas y sulfonamidas pueden tolerar estos antibióticos tras una evaluación y pruebas de alergia formales, lo que conlleva una reducción de los costes por paciente del 50%<sup>136</sup>.

En consecuencia, el estudio de alergia a antibióticos debe priorizarse en pacientes inmunocomprometidos, prequirúrgicos o con infecciones activas mediante derivación activa y preferente a los servicios de Alergología para realización de pruebas específicas, como test cutáneos para beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas) o pruebas de provocación<sup>133</sup>. Igualmente, la educación del personal sanitario y de los pacientes sobre las consecuencias de referir alergias a antibióticos no confirmadas, así como la importancia de su evaluación reglada en caso de no haber sido realizada previamente, es fundamental, especialmente en el contexto del TOS. Esta sencilla intervención resulta crucial para la reducción de infecciones nosocomiales, mejora de los resultados quirúrgicos, ahorro significativo en costes hospitalarios y optimización del uso de antibióticos de primera línea<sup>133,136</sup>.

#### **4.3.5. Factores de riesgo clínicos para aspergilosis invasiva**

La aspergilosis invasiva (AI) es una complicación grave en los receptores de TOS, asociada con una alta morbimortalidad<sup>138</sup>. Nuestro grupo analizó específicamente la aspergilosis pulmonar invasiva (API) temprana en el TR, definida como aquella que ocurre dentro de los primeros 180 días postrasplante, en un estudio de casos y controles, multicéntrico y nacional con 51 receptores de TR<sup>139</sup>. En este estudio, la incidencia de API fue del 0,4%, con una mortalidad global del 60,8% y una mortalidad atribuible directamente a la API del 45,1%. Entre los pacientes vivos, el 25% experimentó pérdida definitiva del injerto, lo que destaca la gravedad de esta

complicación. El tiempo promedio de diagnóstico de la IPA fue de 91 días postrasplante (IQR: 65–116 días), con el 56% de los casos ocurriendo dentro de los primeros seis meses. En el análisis multivariante, se identificaron como factores de riesgo clínicos independientes durante el periodo peritrasplante, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la disfunción retardada del injerto, mientras que la presencia de bacteriemia y el rechazo agudo del injerto se asociaron con un mayor riesgo en el período postrasplante. Además, se encontró que los receptores que recibieron injertos de donantes vivos tenían un menor riesgo de desarrollar esta complicación<sup>139</sup>.

Friedman *et al.* identificaron igualmente varios factores de riesgo para la AI en un estudio multicéntrico reciente con 1795 receptores de TR, con 359 casos de AI emparejados en una proporción de 1:4 con controles no infectados<sup>138</sup>. Los factores de riesgo encontrados fueron la raza negra, la hemodiálisis prolongada previa al trasplante, la EPOC, la necesidad de hemodiálisis temprana después del trasplante y el antecedente de enfermedad por CMV. Recibir un aloinjerto de un donante vivo se identificó, por su parte, como un factor protector contra la AI. Además, el estudio destacó que la AI es un fuerte predictor independiente de mortalidad al año y de fallo del injerto, por lo que los autores recomiendan implementar estrategias individualizadas de prevención, como el despistaje activo de AI y la profilaxis anticipada en receptores con factores de riesgo, con el fin de reducir la mortalidad y la pérdida del injerto renal<sup>138</sup>.

Pérez-Jacoiste *et al.*, en un metaanálisis reciente, también comunicaron que la incidencia de AI en receptores de TR varía entre el 0,1% y el 2,4%<sup>140</sup>. Aunque esta incidencia es relativamente baja, la gravedad de la AI representa una preocupación clínica significativa, con una mortalidad asociada que puede alcanzar hasta el 70%. Además, hasta un 20 % de los supervivientes pueden experimentar pérdida del injerto. En este estudio, el riesgo de AI se relacionó con múltiples factores, entre ellos, las enfermedades pulmonares crónicas, que aumentan el riesgo siete veces, y la nefropatía diabética, que lo incrementa en un 65%. También se identificaron como

factores relevantes diversas complicaciones postrasplante, como la necesidad de hemodiálisis, las reintervenciones quirúrgicas y las infecciones respiratorias de origen bacteriano o viral. Asimismo, la enfermedad por CMV duplicó el riesgo de desarrollar AI, mientras que el rechazo agudo del injerto lo triplicó<sup>140</sup>.

Esta evidencia resalta la importancia de una vigilancia estrecha del desarrollo de AI en los receptores de TR, especialmente en aquellos con múltiples factores de riesgo, como el rechazo agudo, la presencia de bacteriemia o enfermedades pulmonares crónicas. Esta valoración podría facilitar la identificación precoz de pacientes más vulnerables y permitir la personalización de estrategias de prevención como la profilaxis antifúngica anticipada, particularmente en los primeros meses posteriores al trasplante. En este contexto, Muñoz P. *et al.* demostraron que, en receptores de trasplante cardíaco, la profilaxis antifúngica con equinocandinas, ajustada según factores de riesgo individuales y ambientales y mantenida durante tres a cuatro semanas tras su resolución, logró reducir de manera significativa y segura la incidencia y la mortalidad por AI<sup>141</sup>. Por su parte, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomienda que la decisión de iniciar profilaxis antifúngica para prevención de AI en el entorno del TOS, se base en la epidemiología institucional y en la presencia de factores individuales de riesgo, ya que no existen datos suficientes para recomendar profilaxis rutinaria fuera del trasplante pulmonar<sup>142</sup>.

#### **4.3.6. Despistaje de infección tuberculosa latente**

Los receptores de TOS tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar tuberculosis (TB) activa, con tasas de incidencia de 20 a 74 veces superiores a las de la población general y una incidencia variable entre el 0,35% y el 15%<sup>143,144</sup>. La mortalidad puede alcanzar el 25-40% y el riesgo de pérdida del injerto puede llegar al 30% en pacientes que reciben terapia antituberculosa<sup>144-146</sup>. La mayoría de los casos en receptores de TOS ocurren en el primer año postrasplante, principalmente debido a la reactivación de una infección tuberculosa latente (ITL) por el tratamiento inmunosupresor<sup>143</sup>. Por esta razón, las guías de la Sociedad Americana de

Trasplantes recomiendan realizar un cribado de la ITL en todos los candidatos a TOS para realizar un tratamiento dirigido en pacientes con mayor riesgo de desarrollar TB activa<sup>144</sup>.

En España, la incidencia de TB activa en la población general fue de 8,07 casos por cada 100.000 habitantes en 2022, lo que subraya la importancia del cribado de ITL en nuestra población<sup>147</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda como estrategias de cribado de ITL las pruebas de liberación de interferón-gamma (IGRA), que miden la liberación de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) en respuesta a antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*; y la prueba cutánea de la tuberculina (TST) que consiste en la inyección intradérmica de derivado proteico purificado (PPD) y la medición de la induración después de 48-72 horas<sup>148</sup>. Sin embargo, ninguna de ellas se considera el patrón oro en el entorno del TOS<sup>144,149</sup>. Existe una tendencia a preferir las pruebas IGRA sobre TST debido a varias ventajas, como la ausencia de efecto "booster", la posibilidad de completarse en una sola visita, criterios uniformes de positividad y ausencia de reactividad cruzada con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y micobacterias no tuberculosas. No obstante, es una prueba de mayor coste que requiere infraestructura de laboratorio para su análisis, por lo que no siempre está disponible en entornos con recursos limitados<sup>148,149</sup>. La Sociedad Americana de Trasplantes y las guías KDIGO, recomiendan el uso de pruebas IGRA en lugar de TST para el cribado de ITL en receptores de TR, debido a su mayor especificidad y ventajas en pacientes inmunocomprometidos<sup>66,144</sup>. Sin embargo, ambas pruebas se utilizan para el cribado de la ITL en receptores de TR, pero presentan diferencias en cuanto a su efectividad y las recomendaciones para su uso. Por ejemplo, Hadaya *et al.* reportaron que las pruebas de IGRA, como QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT<sup>®</sup>) y el ensayo de detección de células T para tuberculosis (T-SPOT.TB<sup>®</sup>), presentan tasas de positividad del 20,5% para T-SPOT.TB y del 23,5% para QFT-GIT, en comparación con el 4,5% para TST después del TR<sup>150</sup>. En la misma línea, Kim *et al.* hallaron que la tasa de positividad de TST fue del 12,9% en comparación con el 20,4% para QFT-GIT en receptores de TR<sup>151</sup>. Sin embargo, otros estudios han encontrado un rendimiento

similar entre ambas pruebas en receptores de TR con la misma tasa de positividad para TST y QFT-GIF (21,9 %) <sup>152</sup>.

En receptores de TOS, la adherencia a las diferentes técnicas de cribado de ITL no ha sido investigada de manera directa, sino que la evidencia disponible proviene de estudios que reportaron estos datos como información secundaria. Singh *et al.* informaron que solo el 47% de los candidatos a TR se sometieron a TST <sup>145</sup>, mientras que Ahmadinejad *et al.* objetivaron que el 12,3% de los pacientes no regresaron en las 72 horas requeridas para la lectura de TST <sup>152</sup>. Casas *et al.* indicaron que de 95 candidatos a trasplante hepático que se sometieron a ambas pruebas, ocho no regresaron para la lectura de TST, mientras que solo una prueba IGRA fue incompleta debido a la falta de control positivo <sup>153</sup>. Estos hallazgos llevaron a los autores a recomendar IGRA como la prueba preferida en poblaciones de alto riesgo, dado su mayor nivel de cumplimiento <sup>152,153</sup>.

La prevención de la infección por TB en receptores de TOS es multifacética e involucra medidas tanto pretrasplante como postrasplante. Alsdurf *et al.* propusieron una “cascada” de atención para la TB e identificaron cuatro pasos críticos donde se producen las mayores pérdidas: el cribado inicial, la evaluación médica tras un resultado positivo, el inicio del tratamiento y la finalización de la terapia <sup>154</sup>. Los resultados principales mostraron que el 71,9% de los pacientes completaron las pruebas de cribado inicial, un 43,7% la evaluación médica, un 30,7% inició el tratamiento y apenas un 18,8% completó el tratamiento prescrito <sup>154</sup>. Por esta razón, la adherencia al tratamiento y la finalización de la terapia para la ITL han sido tradicionalmente los principales focos de atención <sup>144,154</sup>. Sin embargo, Alsdurf *et al.* señalaron que, aunque los regímenes más cortos se asociaron con un aumento del 20% en la tasa de finalización del tratamiento, se podría lograr un mayor beneficio con la implementación de medidas destinadas a mejorar la proporción de pacientes que se someten al cribado y a la evaluación médica inicial <sup>154</sup>. Según un estudio realizado por Rafiei *et al.* solo el 13,5% de los receptores de TR se sometieron a una prueba de IGRA como cribado de ITL en algún momento y únicamente el 4,2%

fueron evaluados antes del trasplante, en una cohorte de 660 receptores de TR con 3647 años-paciente de seguimiento<sup>155</sup>. Esta disparidad en el cribado resalta la necesidad de mejorar las prácticas de detección y no solo de tratamiento. En esta línea, varias estrategias se han propuesto para aumentar el porcentaje de cribado de la ITL en el TOS. Por ejemplo, la implementación de programas liderados por enfermería para el cribado y tratamiento de la ITL, como notificaron Grijota-Camino *et al.*, puede mejorar significativamente las tasas de cumplimiento y finalización. En su estudio, con 1568 candidatos a TR evaluados para cribado de tuberculosis, el 88,3% completaron el cribado y el tratamiento de ITL liderado por enfermería<sup>156</sup>. Foppiano Palacios *et al.* demostraron que un proceso estandarizado también en “cascada” en candidatos a trasplante hepático, que incluyó la evaluación por parte de especialistas en EI, permitió alcanzar altos niveles de cribado (94,9% de realización de IGRA) y de inicio (77,8%) y finalización de tratamiento para ITL (66,7%)<sup>157</sup>. De manera similar, Runyo *et al.* establecieron que las consultas realizadas por especialistas en EI pueden mejorar de forma significativa el cribado y tratamiento de la ITL, particularmente en el contexto del TR. En su investigación, el 16,7% de los pacientes recibió tratamiento para la ITL, con un cumplimiento mayor al 90% y una baja aparición de eventos adversos<sup>95</sup>.

Por último, en 2024 se publicó el *International Consensus Framework for Early TB (ICE-TB)*, un marco internacional de consenso que propone una nueva clasificación del espectro de la tuberculosis<sup>158</sup>. Este modelo redefine los conceptos clásicos: lo que anteriormente se denominaba “infección tuberculosa latente” ahora se denomina simplemente “infección tuberculosa”, caracterizada por la presencia de respuesta inmunológica y bacilos viables, pero sin patología macroscópica ni síntomas clínicos<sup>158</sup>. Por su parte, el término “enfermedad tuberculosa activa” se simplifica a “enfermedad tuberculosa”, definida por la existencia de patología macroscópica, con o sin síntomas, y con potencial capacidad de transmisión<sup>158</sup>. Este cambio responde a la necesidad de describir los estados intermedios y la compleja biología de la tuberculosis, con el fin de mejorar la clasificación e identificación de los pacientes, y así

favorecer la estandarización en la investigación y el diseño de políticas de salud pública más eficaces<sup>158,159</sup>.

#### 4.3.5. Ajuste de determinadas profilaxis infecciosas

##### 4.3.5.1 Prolongación de profilaxis frente a toxoplasmosis en receptores seronegativos

En los receptores de TOS, la incidencia de toxoplasmosis es relativamente baja; no obstante, su relevancia clínica es considerable debido a la elevada mortalidad asociada, que puede alcanzar hasta 40-64% en ausencia de profilaxis o con diagnóstico tardío<sup>163,164</sup>. Un estudio multicéntrico realizado en España identificó 22 casos de toxoplasmosis entre 15.800 TOS realizados en 11 hospitales españoles, lo que resultó en una incidencia del 0,14%, con una mortalidad del 13,6%<sup>163</sup>. Este estudio incluyó receptores de trasplante de corazón, riñón e hígado, y la mayoría de los casos se produjeron en receptores seronegativos que adquirieron la infección después el trasplante<sup>163</sup>. Esta incidencia es consistente con los datos de otros países europeos, lo que resalta la importancia del cribado y profilaxis en este perfil de pacientes debido al alto riesgo de reactivación o infección primaria con el tratamiento inmunosupresor<sup>165</sup>.

Diversas sociedades científicas, como Sociedad Americana de Trasplantes, la ONT y las guías KDIGO, recomiendan la profilaxis universal con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) para los receptores de TR con el fin de prevenir la toxoplasmosis postrasplante<sup>66,79,166</sup>. La duración estándar de la profilaxis es de seis meses después del trasplante, tiempo en el que se ha demostrado eficaz para prevenir la toxoplasmosis y otras infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*<sup>80</sup>. Igualmente, con el objetivo de minimizar el riesgo de infección por *Toxoplasma gondii*, se recomienda que los receptores de TOS sigan pautas dietéticas específicas, que incluyan evitar el consumo de carne poco cocinada, así como de frutas y verduras que no hayan sido lavadas adecuadamente, dado que estos alimentos pueden constituir fuentes potenciales de transmisión a través de ooquites<sup>167,168</sup>.

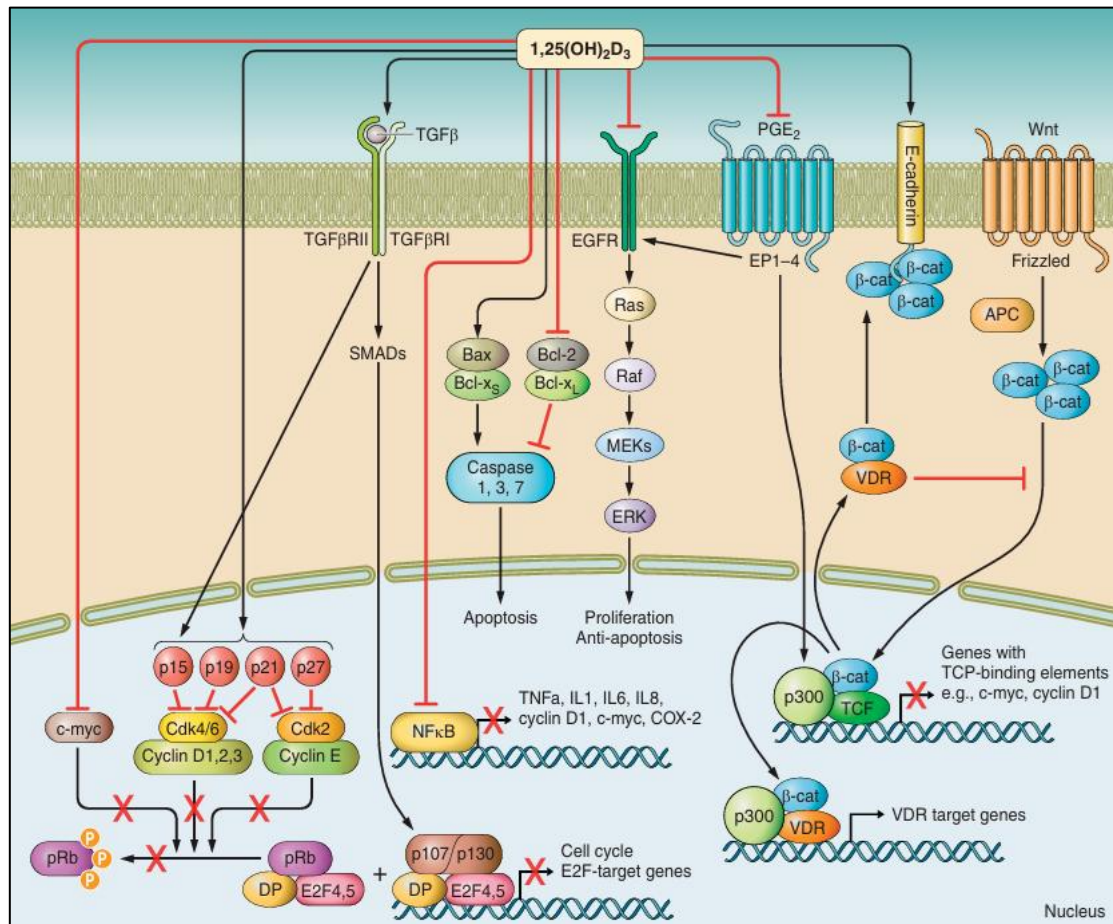
La profilaxis extendida o prolongada con TMP-SMX durante más de seis meses, habitualmente durante 12 meses después del trasplante, es una estrategia efectiva para prevenir la toxoplasmosis en receptores de TOS seronegativos<sup>169,170</sup>. Un estudio realizado por Galván-Ramírez *et al.* evidenció la ausencia de casos de toxoplasmosis en receptores de TR que recibieron profilaxis extendida con TMP-SMX durante un seguimiento de 12 meses<sup>169</sup>. Los autores concluyen que este hallazgo respalda su efectividad tanto en la prevención de infecciones primarias como en la reactivación tardía, lo que resulta especialmente beneficioso en poblaciones de alto riesgo, como aquellos con serodiscordancia (D+/R-) o en áreas con alta prevalencia de *T. gondii*, como es el caso de España<sup>169</sup>. De manera similar, Martina *et al.* comunicaron que la interrupción de la profilaxis con TMP-SMX en receptores de TR condujo al desarrollo de toxoplasmosis, lo que resalta la importancia de mantener la profilaxis durante mínimo seis meses<sup>170</sup>. Ambos esquemas de seis y 12 meses son efectivos, pero la extensión preventiva a 12 meses podría proporcionar protección adicional contra la reactivación tardía, como lo sugiere la ausencia de casos clínicos en estudios de seguimiento de 12 meses o el desarrollo de toxoplasmosis con la suspensión de la profilaxis antes de ese tiempo<sup>165,169</sup>. Sin embargo, las guías KDIGO señalan que la evidencia disponible más allá de los nueve meses de profilaxis es limitada y que los beneficios clínicos de extender dicha estrategia más allá de los seis meses no han sido demostrados de forma concluyente<sup>80</sup>. En consecuencia, la extensión individualizada de la profilaxis frente a *Toxoplasma gondii* hasta los 12 meses postrasplante puede considerarse en escenarios clínicos de alto riesgo, como en receptores seronegativos o procedentes de áreas de alta endemicidad, con el objetivo de ajustar la profilaxis al riesgo de cada receptor<sup>167-169</sup>.

## 4.4. Otros parámetros en la monitorización del riesgo de infección en el trasplante renal

### **4.4.1. Niveles séricos de vitamina D**

La vitamina D, más allá de su rol clásico en el metabolismo óseo, ha mostrado tener efectos pleiotrópicos que la posicionan como un factor de interés en la inmunomodulación y la prevención de complicaciones en el entorno del TOS<sup>171-173</sup>. La 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] es la forma hormonalmente activa de la vitamina D. El mecanismo genómico de acción de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> implica la unión directa del complejo heterodimérico activado receptor de vitamina D/receptor retinoide X (VDR/RXR) a pequeñas secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta a la vitamina D (VDREs), lo que modula la transcripción de genes diana a través de la interacción con coactivadores y correpresores<sup>171,172</sup>. Este mecanismo permite la regulación de procesos como la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación<sup>171,174,175</sup>. Se han identificado numerosas proteínas correguladoras del VDR/RXR, y estudios a nivel genómico, han demostrado que las acciones de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> incluyen la regulación de la actividad génica en una variedad de tejidos más allá del hueso, como es el sistema inmune<sup>171,174</sup>. Por ejemplo, en el contexto de la replicación celular, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> interfiere en la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, tanto de forma directa —a través de la sobreexpresión de inhibidores de quinasas dependientes de ciclina— como indirecta, mediante la inducción de factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF-β) y el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF). Asimismo, ejerce una función inmunosupresora significativa al inhibir la transcripción génica mediada por NF-κB, lo que se traduce en una reducción en la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8 y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α)<sup>171</sup> (**Figura 10**). Estas acciones pleiotrópicas reflejan el papel central de la vitamina D como modulador transcripcional clave en procesos celulares vinculados a la oncogénesis y a la respuesta inflamatoria<sup>171,174,175</sup>.

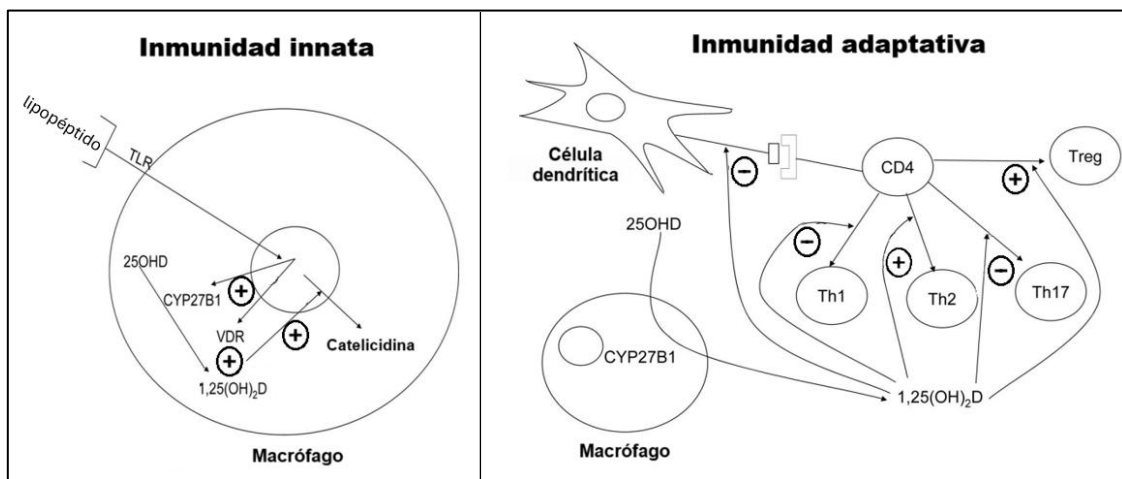
**FIGURA 10. EFECTOS PLEIOTRÓPICOS MEDIADOS POR LA VITAMINA D. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INDUCIDAS POR 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> INVOLUCRADAS EN LA REGULACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR, APOPTOSIS E INFLAMACIÓN**  
NÓTESE LA ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA A TRAVÉS DE LA REPRESIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA MEDIADA POR NF-κB QUE CONLLEVA UNA DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS, COMO IL-1, IL-6, IL-8 Y TNF-α. (MODIFICADO DE CHRISTAKOS S, ET AL.<sup>171</sup>)



A nivel inmunológico, la vitamina D actúa de manera integral en la regulación del sistema inmunitario innato y adaptativo<sup>171,172,175</sup> (Figura 11). En el primero, su efecto se manifiesta mediante la inducción de la expresión de catelicidina y defensina-β2, péptidos esenciales en la mejora de la fagocitosis, especialmente en macrófagos y células dendríticas<sup>171,175</sup>. En el sistema inmunitario adaptativo, la vitamina D ejerce un control diferencial sobre las subpoblaciones de linfocitos T. Suprime la diferenciación de células Th1 y Th17, que son responsables de la producción de citoquinas proinflamatorias como interferón-γ (IFN-γ) e IL-17, respectivamente. Simultáneamente, favorece la expansión de células T reguladoras (Tregs), que desempeñan un papel esencial en la tolerancia inmunológica. Este mecanismo es crítico en el contexto del

trasplante, ya que las Tregs contribuyen a prevenir el rechazo inmunológico al inhibir la activación de células T efectoras que atacan el injerto<sup>176</sup>. Adicionalmente, el VDR/RXR también está implicado en la regulación de la actividad de células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas. La activación de la vitamina D reduce la capacidad de las células dendríticas para presentar antígenos, lo que disminuye la activación de linfocitos T *naïve* y modula la respuesta inmunitaria hacia un perfil más tolerogénico y menos inflamatorio<sup>171,175</sup> (Figura 11).

**FIGURA 11. REGULACIÓN INMUNOLÓGICA MEDIADA POR 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> SOBRE LA INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA (MODIFICADO DE BIKLE ET AL. <sup>175</sup>).**



Diversos estudios recientes han establecido la importancia de mantener niveles óptimos de vitamina D para la modulación inmunológica y la prevención de complicaciones en diversos tipos de TOS, como el rechazo agudo e infecciones oportunistas<sup>172,174,176-179</sup>. En la práctica clínica, se considera deficiencia de vitamina D cuando los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25-OH-vitamina D) son inferiores a 20 ng/mL, y deficiencia grave cuando se sitúan por debajo de 10 ng/mL<sup>180</sup>. La deficiencia de vitamina D representa un problema clínico frecuente en receptores de TOS, aún en países con alta exposición solar como es España. Esta situación se debe a múltiples factores, entre ellos la limitada exposición solar, los efectos catabólicos de algunos fármacos inmunosupresores sobre la vitamina D (esteroides, inhibidores de calcineurina, micofenolato, mTOR), la pérdida urinaria de la proteína transportadora de vitamina D y el estado

clínico previo al trasplante<sup>179</sup>. Yin *et al.* establecieron una prevalencia de deficiencia de vitamina D del 52% en el momento del TR, lo que se asoció con mayor riesgo de mortalidad (HR 1,56), infecciones oportunistas, como la causada por poliomavirus BK (OR 2,11) y CMV (OR 1,69), además de duplicar el riesgo de rechazo agudo (HR 2,28)<sup>174</sup>. En la misma línea, Mirzakhani *et al.* observaron que la deficiencia de vitamina D incrementa un 82% la probabilidad de rechazo agudo sobre un análisis de 4.770 receptores de TR, lo que refuerza la hipótesis de que la vitamina D favorece la tolerancia inmunológica al reducir respuestas Th1 y Th17, mientras que estimula las células Tregs<sup>173</sup>. Niveles aún más bajos de vitamina D ( $\leq 12$  ng/mL) en el primer mes post-TR también se han vinculado a un aumento significativo de infecciones oportunistas (HR 4,05) y globales (HR 1,70)<sup>172</sup>.

La suplementación con vitamina D parece tener un impacto positivo en el control de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en receptores de TR, como refleja la reducción de los niveles de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo secundario<sup>179</sup> o la atenuación de la pérdida de densidad mineral ósea en la columna lumbar en los receptores suplementados<sup>181</sup>. No obstante, existe cierta incertidumbre respecto al beneficio de la suplementación en sus efectos pleiotrópicos, particularmente en el TOS. En los receptores de TR, un estudio reciente observó que la suplementación con vitamina D condujo a un aumento en los niveles séricos de vitamina D, a una mejora en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y a una disminución de las citocinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-10, IP-10 y HMGB1, lo que podría ayudar a mantener la función del injerto<sup>182</sup>. En los receptores de trasplante hepático, la suplementación con vitamina D en pacientes con deficiencia se ha relacionado con una reducción del riesgo de rechazo celular agudo y de infecciones, así como con una mejor tolerancia inmunitaria a los aloinjertos hepáticos<sup>183</sup>.

Aunque la suplementación parece prometedora, aún existen dudas sobre los niveles óptimos de vitamina D, la dosis adecuada y la duración y riesgos del tratamiento. Además, son necesarios ensayos clínicos controlados y de mayor robustez para confirmar sus efectos en las

complicaciones inmunológicas y la supervivencia del injerto en receptores de TOS. Como consecuencia, la suplementación de vitamina D en este grupo de pacientes debe considerarse para asegurar niveles adecuados de vitamina D, aunque con una monitorización cuidadosa de los niveles de calcio sérico para evitar la hipercalcemia, una complicación especialmente perjudicial en receptores de TR<sup>171,179</sup>. Las principales formulaciones para tratar el déficit de vitamina D son colecalciferol (vitamina D3) y calcifediol (25-hidroxitamina D3). El colecalciferol se administra en dosis diarias, semanales, mensuales o como dosis de carga, con pautas habituales de 25.000 UI semanales durante 4-8 semanas, seguidas de 25.000-50.000 UI mensuales como mantenimiento<sup>184</sup>. El calcifediol, disponible en cápsulas o solución oral de 0,266 mg, suele emplearse mensualmente en déficit leve-moderado, con ajuste a intervalos semanales o quincenales para una corrección más rápida<sup>185</sup>. Las guías internacionales y revisiones sistemáticas recomiendan colecalciferol como primera opción en la mayoría de pacientes, incluidos los receptores de TR, para disminuir el riesgo de hipercalcemia<sup>180,186,187</sup>, mientras que el calcifediol se reserva para situaciones donde se requiera una respuesta más rápida, exista malabsorción, hepatopatía, o se observe una respuesta insuficiente a colecalciferol<sup>187,188</sup>. En ambos casos, es esencial monitorizar 25-OH-vitamina D, calcio y fósforo para prevenir el desarrollo de hipercalcemia<sup>180,186</sup>.

#### 4.5. Concepto de *bundle* de cuidados

El término *bundle* se traduce habitualmente como "paquete de medidas" o "haz de intervenciones". El concepto hace referencia a un conjunto estructurado de prácticas basadas en la evidencia que se aplican de manera conjunta y sistemática para mejorar la calidad de un procedimiento, sistema o tratamiento específico<sup>189</sup>. Los componentes de un *bundle* suelen ser intervenciones sencillas, seleccionadas por su impacto demostrado en la mejora de los resultados de forma individual, cuya aplicación conjunta conlleva mayores beneficios que su implementación aislada<sup>189,190</sup>. La correcta aplicación de un *bundle* requiere, por tanto, que todos

los componentes se implementen de forma conjunta, ya que la omisión de uno de ellos puede disminuir la efectividad global del paquete<sup>189,190</sup>. Esta idea se refleja en la analogía con el término “haz” (como el haz de leña o *bundle of firewood*), que simboliza que la aplicación conjunta de elementos individuales genera un impacto mayor que por separado<sup>189,190</sup>.

En el contexto médico, el propósito principal de un *bundle* de cuidados, es estandarizar la atención médica, reducir la variabilidad clínica y mejorar la adherencia a prácticas basadas en evidencia, lo que ha demostrado reducir eventos adversos y mejorar el pronóstico del paciente<sup>191</sup>. En la práctica clínica, los *bundles* se emplean con frecuencia para la prevención de complicaciones hospitalarias en entornos críticos como las UCI, donde el error puede conllevar efectos adversos graves que comprometan la vida del paciente<sup>191</sup>. Este enfoque es de especial interés en la atención de poblaciones vulnerables, como los receptores de TOS, al tratarse de una estrategia validada tanto para la prevención de infección como para la mejora de la seguridad del paciente, al favorecer la adherencia a prácticas recomendadas y la evaluación más objetiva de la calidad asistencial<sup>189,191</sup>.

#### **4.5.1. Aplicación de los bundles como medida de prevención de infección**

El médico estadounidense Peter Pronovost (n.1965) ha sido una figura clave en el desarrollo e implementación de los *bundles* de cuidados en la práctica médica, particularmente en el contexto de la prevención de infecciones y la seguridad del paciente en UCI<sup>192</sup>. Su contribución ha sido particularmente relevante en la reducción de las bacteriemias asociadas a catéter venoso central (BACVC), mediante un enfoque basado en la implementación conjunta de cinco medidas que, de forma individual, ya habían demostrado su utilidad en la disminución de este tipo de infecciones: la higiene de manos antes de la inserción o manipulación del catéter; máxima barrera estéril durante la inserción; la desinfección de la piel con clorhexidina; evitar, siempre que sea posible, el acceso vascular femoral; y la retirada inmediata de los catéteres

innecesarios<sup>192</sup>. Este protocolo ha demostrado reducir significativamente la incidencia de BACVC, hasta una mediana de cero episodios, en las UCI donde se ha implementado<sup>190,192</sup>.

En España, la aplicación en concreto de este protocolo en las UCI, ha dado lugar al exitoso programa "Bacteriemia Zero" liderado por la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) que ha logrado una reducción del 50 % de las BACVC tras su implementación a gran escala en las UCI españolas<sup>193</sup>. Otro ejemplo destacado de un *bundle* de prevención de infección, es el de prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), que ha demostrado reducir significativamente la incidencia de NAV en pacientes críticos<sup>189,194</sup>. Este *bundle* incluye varias intervenciones, entre ellas: la elevación del cabecero de la cama; interrupciones diarias de la sedación con evaluación de la preparación para la extubación; la higiene oral diaria con clorhexidina; y la profilaxis de la úlcera péptica por estrés y de la trombosis venosa profunda. En España, este *bundle*, implementado a través del programa "Neumonía Zero", también ha tenido un impacto muy significativo con un reducción de la densidad de incidencia de NAV de 9,83 a 4,34 por cada 1.000 días de ventilación<sup>195</sup>.

Todos estos *bundle* se fundamentan en intervenciones multifacéticas con prácticas sencillas y previamente validadas, como la higiene de manos, el uso de listas de verificación y la educación del personal sanitario, complementadas con auditorías periódicas y retroalimentación para garantizar su cumplimiento<sup>193</sup>. Además, integran un enfoque multidisciplinar y colaborativo entre disciplinas, como enfermería o medicina preventiva, lo que contribuye a reducir la incidencia de infecciones prevenibles<sup>189,193</sup>.

#### **4.5.2. Aplicación de los *bundles* como medida de seguridad del paciente y calidad asistencial**

Los *bundles* de cuidados también han demostrado ser una herramienta útil para mejorar la seguridad del paciente y la calidad asistencial, al promover la adherencia y cumplimiento de las mejores prácticas basadas en la evidencia<sup>191</sup>. Una de las iniciativas más representativas de este

enfoque es el Programa Integral de Seguridad del Paciente en Unidades o Servicios, también conocidas como CUSP, por sus siglas en inglés (*Comprehensive Unit-based Safety Program*), desarrollado por Pronovost *et al.*<sup>196</sup>. Este modelo combina diferentes estrategias dirigidas a fortalecer la cultura de la seguridad del paciente y se estructura en torno a cuatro componentes clave:

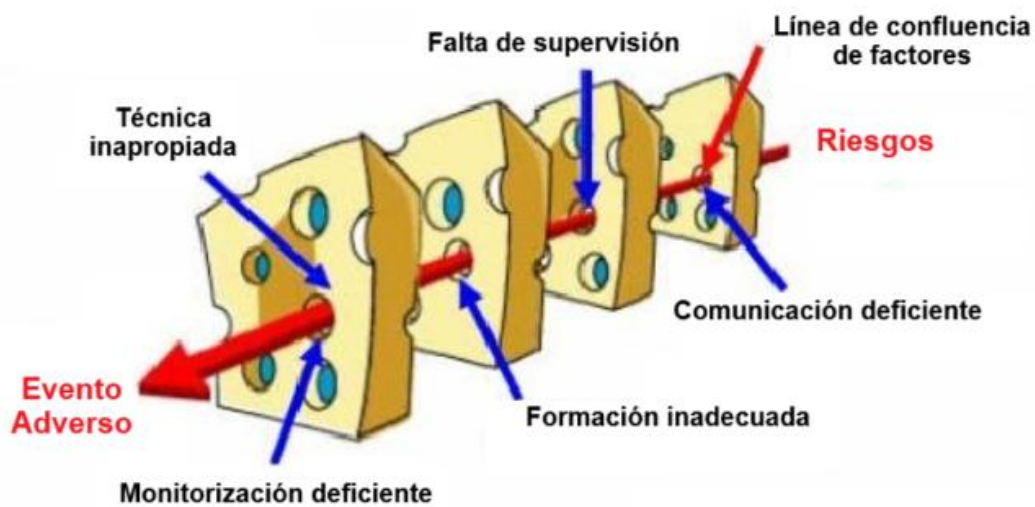
- Educación y evaluación de la competencia del personal sanitario.
- Uso de listas de verificación para garantizar la adherencia a prácticas basadas en la evidencia.
- Auditorías regulares y retroalimentación para monitorizar el cumplimiento y los resultados.
- Compromiso del liderazgo institucional para apoyar y mantener las intervenciones.

Un ejemplo de la implementación de una intervención multifacética utilizando el modelo CUSP es el paquete ABCDEF, propuesto por la Sociedad Americana de Cuidados Críticos. Este *bundle* incluye medidas como la evaluación y abordaje del dolor y el *delirium*, la movilización precoz y la participación activa de la familia<sup>197</sup>. Su implementación se ha asociado con mejores resultados clínicos con reducción del *delirium*, menor duración de la ventilación mecánica y disminución de la mortalidad en UCI y hospitalaria<sup>197,198</sup>. El modelo CUSP también ha sido aplicado con éxito en otros contextos asistenciales, como las unidades quirúrgicas, donde ha mejorado la cultura de seguridad con reducción de las infecciones del sitio quirúrgico<sup>199</sup>; y en áreas médicas como la atención a pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), con una disminución en los reingresos por IC y la mortalidad hospitalaria<sup>200</sup>.

La utilidad de los *bundle* para reducir eventos adversos y mejorar la seguridad del paciente también puede ser explicada como una aplicación práctica del modelo del “queso suizo” de causalidad de los accidentes. El modelo del “queso suizo”, desarrollado por el psicólogo americano James T. Reason en 1990, es un sistema ampliamente reconocido para comprender

cómo ocurren los errores en sistemas complejos, incluido el ámbito sanitario<sup>201</sup>. Este modelo representa la seguridad como una serie de capas defensivas (representadas como “lonchas” de queso suizo) diseñadas para prevenir que los errores resulten en eventos adversos. Cada “loncha” tiene agujeros (debilidades) que, bajo ciertas condiciones, pueden alinearse y permitir que un error atraviese todas las capas y generar un evento adverso (**Figura 12**)<sup>202,203</sup>.

**FIGURA 12. VERSIÓN DEL MODELO DEL “QUESO SUIZO” DE REASON DE PRODUCCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS.** (MODIFICADO DE J. REASON ET AL. <sup>201</sup>).



Este modelo fue inicialmente desarrollado y aplicado en el ámbito de la aviación para mejorar la seguridad operacional, un campo que desde hace décadas ha liderado el desarrollo de estrategias sistemáticas para la gestión del error humano y la prevención de accidentes<sup>204</sup>. Posteriormente, fue adoptado en el entorno sanitario, particularmente en las UCI, servicios de anestesiología y servicios quirúrgicos, debido a sus similitudes con la aviación, al ser ambientes de alta complejidad, trabajo en equipo, toma de decisiones bajo presión y consecuencias potencialmente fatales de los errores<sup>203,204</sup>.

En el entorno médico, el modelo del “queso suizo” resalta la importancia de abordar tanto factores individuales como logísticos para mejorar la seguridad del paciente, tal y como proponen los *bundles* de cuidados<sup>191</sup>. Este modelo subraya que los errores rara vez se deben a

una única causa, sino que suelen ser el resultado de la acumulación de múltiples fallos menores<sup>202</sup>. Por ello, enfatiza la importancia de contar con múltiples líneas de defensas superpuestas y redundantes para prevenir la aparición de errores y con ello, eventos adversos<sup>201,202</sup>. Estas defensas pueden incluir barreras físicas y tecnológicas, como alarmas y registros electrónicos de salud; controles humanos de vigilancia a profesionales sanitarios, como prácticas de higiene de manos, adherencia a guías clínicas o comunicación efectiva; y controles de procedimiento, como listas de verificación o *check-list*<sup>202,205</sup>. Los *bundles* de cuidados, al incluir un conjunto de prácticas basadas en la evidencia que se aplican de forma sistemática en los diferentes puntos de la asistencia médica, actúan como barreras de defensa o “cortafuegos” adicionales a la atención convencional, con el objetivo de reducir la probabilidad de que los errores se alineen y causen daño al paciente<sup>191,202,203</sup>.

#### **4.5.3. Aplicación de los bundles como medida de mejora de resultados en salud**

La adherencia a buenas prácticas clínicas estandarizadas y su impacto en la atención al paciente son evaluadas mediante las *Clinical Quality Measures* (CQM) o medidas de calidad clínica, indicadores estandarizados que evalúan procesos, resultados y seguridad en la atención médica<sup>206</sup>. Su implementación permite comparar el desempeño entre centros, identificar áreas de mejora y orientar intervenciones para optimizar los resultados a corto y largo plazo<sup>206,207</sup>.

En el contexto del trasplante, existen tres tipos principales de CQM:

- Indicadores de estructura: evalúan los recursos, la organización y la infraestructura del centro de trasplante (por ejemplo, disponibilidad de equipos multidisciplinares o protocolos estandarizados<sup>208</sup>).
- Indicadores de proceso: miden la adherencia a prácticas clínicas recomendadas, como el tiempo hasta el trasplante, cumplimiento de protocolos o la monitorización postoperatoria<sup>206</sup>.

- Indicadores de resultado: incluyen supervivencia del paciente y del injerto, tasas de rechazo agudo, complicaciones infecciosas, rehospitalizaciones y calidad de vida reportada por el paciente<sup>207,209</sup>.

En relación con este último punto, los resultados en salud comunicados directamente por los pacientes, como parte de las CQM, están adquiriendo una relevancia creciente. Entre ellos destacan las PROMs (*Patient-Reported Outcome Measures*, medidas de resultado informadas por el paciente), que recogen la percepción del paciente sobre su estado de salud, síntomas y calidad de vida, y las PREMs (*Patient-Reported Experience Measures*, medidas de experiencia informadas por el paciente), que evalúan su experiencia subjetiva con la atención recibida, como la empatía del profesional o la calidad de la comunicación<sup>210</sup>. Ambas son medidas estandarizadas que permiten conocer y cuantificar la perspectiva del paciente y el impacto que tienen la enfermedad y los cuidados proporcionados<sup>210,211</sup>. Su incorporación complementa los indicadores clínicos tradicionales, como los reingresos o mortalidad, al ofrecer una visión más integral y personalizada de la asistencia<sup>210</sup>.

La utilidad de los *bundles* se ha explorado como herramienta para mejorar los resultados clínicos y experiencia de los pacientes como una PROM, particularmente en el TR y programas de atención a enfermedades crónicas<sup>211,212</sup>. En el contexto del TR, las PROMs permiten captar información crítica sobre el funcionamiento físico, psicológico y social del paciente, como el nivel socio-económico o educativo, aspectos culturales o étnicos, lo que resulta esencial para personalizar la atención postrasplante<sup>211</sup>. Por ejemplo, PROMs como el cuestionario KDQOL-36 (centrado en síntomas, carga de la enfermedad y efectos en la vida diaria) o el *Integrated Patient Outcome Scale-Renal* (necesidades sintomáticas o de información) han sido utilizados para detectar problemas relacionados con efectos secundarios de la medicación, función del injerto y calidad de vida general en receptores de TR<sup>213</sup>. Su utilización facilita una comunicación más efectiva entre pacientes y profesionales, promueve la toma de decisiones compartidas y permite

ajustar los planes de cuidados de forma individualizada<sup>211-213</sup>. Esta situación tiene especial interés en algunas medidas preventivas en los receptores de TOS, como la vacunación. La experiencia del paciente frente a vacunaciones previas, como reacciones postvacunales o sus dudas sobre la seguridad y eficacia de las vacunas, pueden influir negativamente en el cumplimiento de esta intervención, especialmente en el último eslabón de la cadena asistencial<sup>93</sup>. La evaluación estructurada de estas experiencias, integrada en un *bundle* de medidas y realizada por equipos multidisciplinares, en especial con la participación de especialistas en enfermedades infecciosas, ha demostrado mejorar la adherencia y facilitar la personalización del plan de cuidados<sup>94,95</sup>. Además, estos programas de atención centrados en el paciente permiten identificar áreas de mejora y diseñar intervenciones que prioricen sus necesidades, al poner de manifiesto brechas en la prestación de servicios y puntos críticos que deben abordarse para reducir desigualdades en la atención recibida (**Figura 13**)<sup>213,214</sup>.

**FIGURA 13. INTERRELACIÓN ENTRE PROMS, PREMS, ELEMENTOS PARA LA CALIDAD ASISTENCIAL Y LA ATENCIÓN CENTRADA EN EL PACIENTE (MODIFICADO DE AIYEBUSI ET AL.<sup>212</sup>).**



**ACP:** atención centrada en el paciente; **PREMs:** *Patient-Reported Experience Measures*, medidas de experiencia comunicadas por el paciente; **PROMs:** *Patient-Reported Outcome Measures*, medidas de resultado comunicadas por el paciente.

#### **4.6. Justificación de la presente investigación**

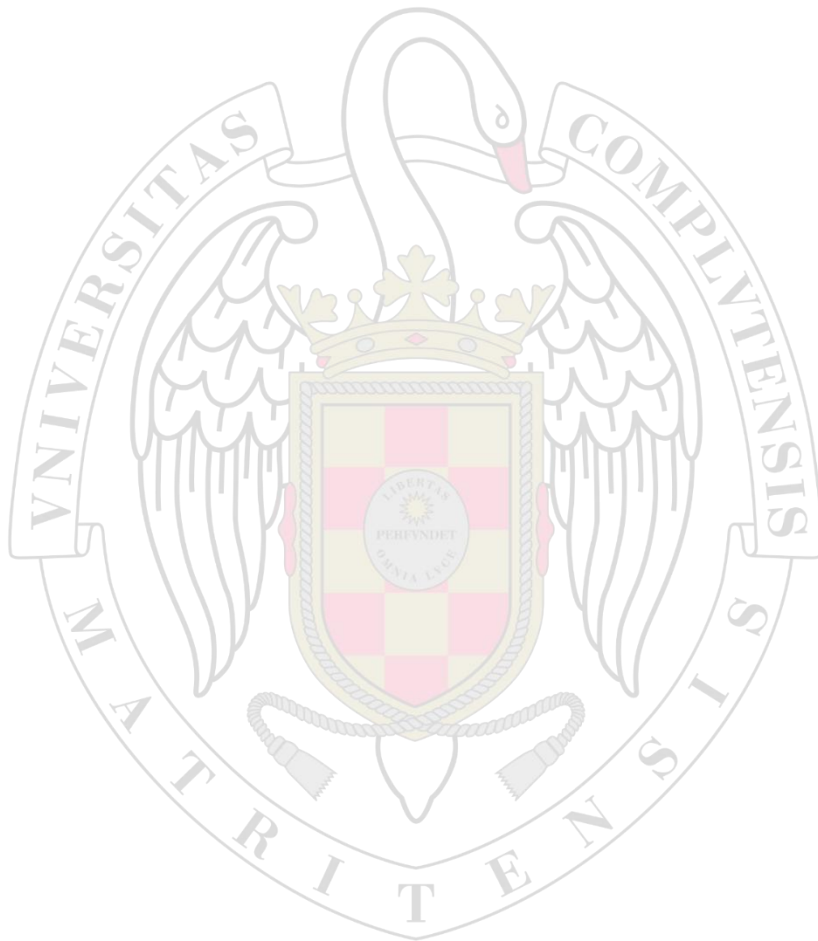
En vista de la evidencia científica expuesta, los receptores de TR continúan presentando una elevada morbimortalidad, principalmente asociada a los efectos adversos de la inmunosupresión a medio y largo plazo. En concreto, las infecciones representan una de las principales causas de muerte con injerto renal funcionante<sup>8</sup>, por lo que el desarrollo de estrategias específicas para su prevención representa una prioridad clínica.

A pesar de la literatura disponible, existen datos aún limitados sobre la atención clínica estandarizada en el entorno del trasplante para minimizar específicamente las complicaciones relacionadas con la sobreinmunosupresión. Asimismo, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no se han publicado estudios que evalúen prospectivamente la implementación de un *bundle* de intervenciones diseñado para reducir, de forma personalizada, los eventos infecciosos en receptores de TR, en función de sus factores de riesgo clínicos e inmunológicos.

Por todo ello, se pone de manifiesto la necesidad de desarrollar estudios específicos que permitan reducir el riesgo de infección en receptores de TR y contribuyan a generar más evidencia sobre la medicina personalizada en el entorno clínico del TOS.

## 5.-Hipótesis

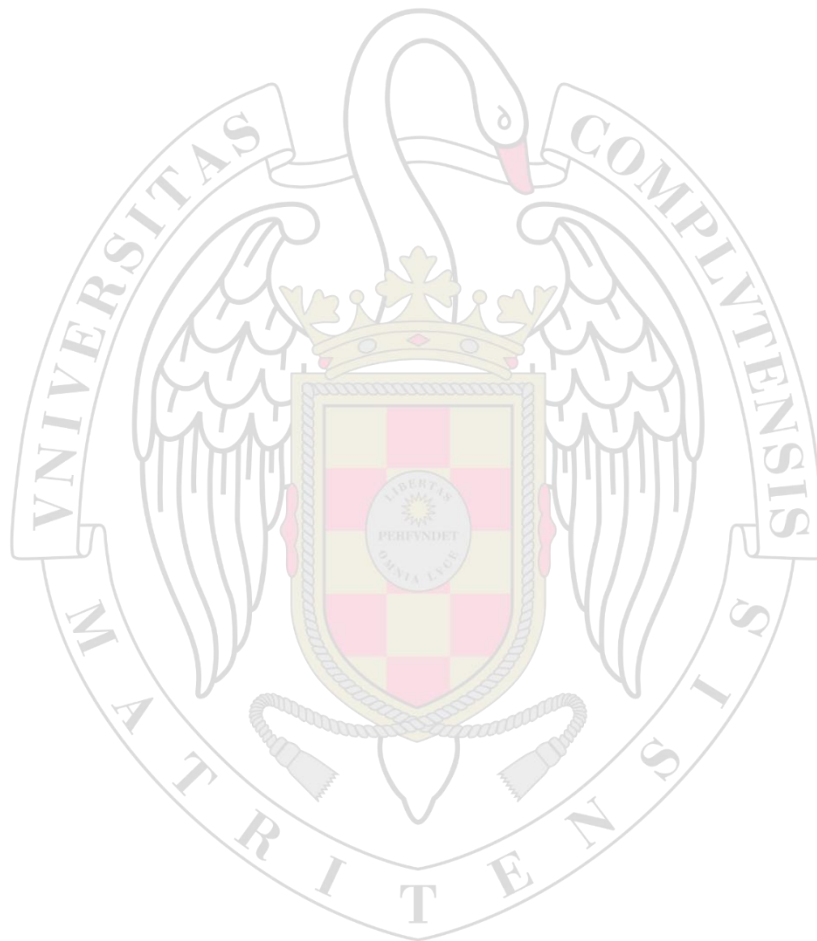
---



La aplicación de un conjunto de medidas (*bundle*) de prevención de infección, adaptado al riesgo individual de cada receptor, en función de parámetros clínicos y analíticos evaluados al día +30 tras el TR, puede mejorar el cumplimiento de las intervenciones recomendadas y reducir la incidencia de infecciones entre el segundo y el duodécimo mes postrasplante.

## 6. - Objetivos

---



## 6.1.- Objetivo principal

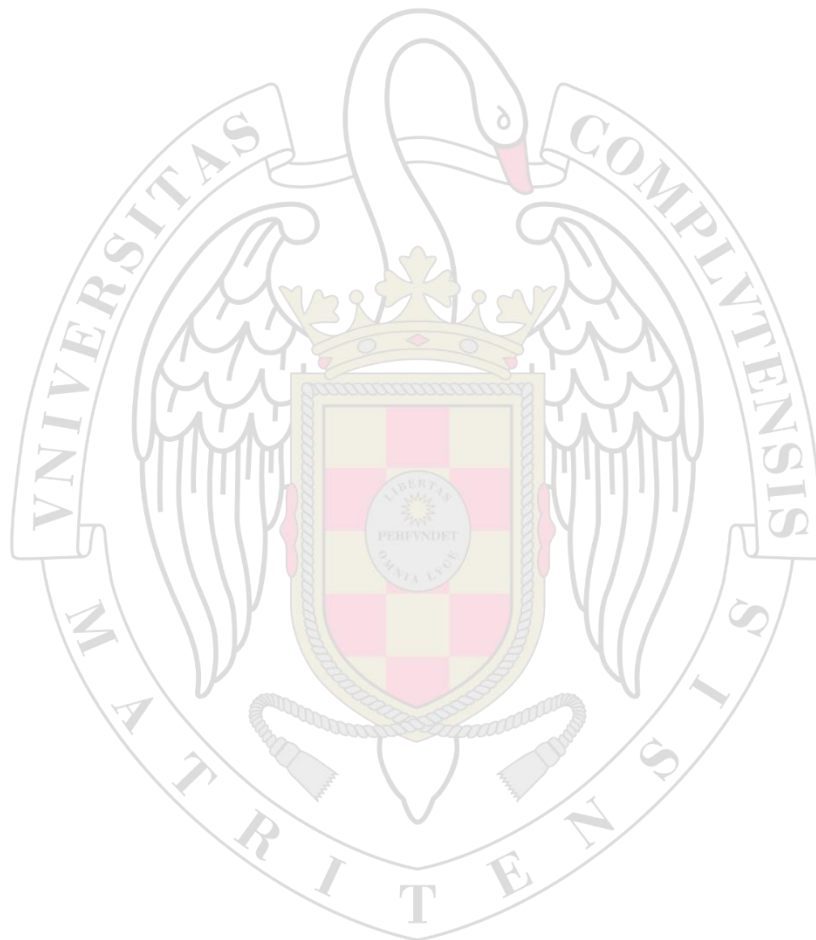
- Evaluar si el cumplimiento de un *bundle* personalizado de medidas de prevención de infección aplicado al día +30 postrasplante renal, disminuye la incidencia de episodios de infección hasta el mes +12 postrasplante, en comparación con una cohorte pre-intervención sometida a la atención habitual.

## 6.2.- Objetivos secundarios

- Analizar el grado de cumplimiento de los componentes individuales del *bundle* en ambas cohortes, al mes + 12 post-TR.
- Comparar los principales tipos de infecciones postrasplante en ambas cohortes, al mes + 12 post-TR.
- Comparar la incidencia de rechazo agudo y pérdida del injerto, al mes + 12 post-TR, entre ambas cohortes.
- Determinar la mortalidad global y la atribuible a causa infecciosa a los 12 meses postrasplante en la cohorte de intervención, en comparación con la cohorte pre-intervención.

## 7.- Material y métodos

---



## 7.1. Ámbito y diseño del estudio

### *7.1.1. Ámbito del estudio*

El presente estudio fue realizado en el Hospital Universitario “12 de Octubre” (HU12O), un centro hospitalario de tercer nivel situado en el suroeste de la Comunidad Autónoma de Madrid, adscrito a la Universidad Complutense de Madrid. Se trata de un hospital público con 1.300 camas, que dispone de 50 especialidades médicas, quirúrgicas y centrales, así como de su propio instituto de investigación<sup>215</sup>.

Durante el periodo analizado, el número de camas de hospitalización permaneció relativamente constante, con una oscilación entre 1.348 en 2016 y 1.322 en 2019. De manera similar, la población de referencia mostró ligeras variaciones, desde 434.541 personas en 2016 hasta 439.489 en 2019<sup>216</sup>, mientras que el número de ingresos anuales fluctuó entre 42.981 en 2016 y 42.375 en 2019.

Desde 1976, el HU12O ha desarrollado un programa de TOS dirigido tanto a pacientes adultos como pediátricos. El TR ha sido el procedimiento con mayor volumen de actividad, con una media estable de alrededor de 150 intervenciones anuales a lo largo del período analizado, lo que ha consolidado al hospital como uno de los principales centros trasplantadores a nivel nacional.

Desde 1991, la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del HU12O ha centrado parte de su labor asistencial e investigadora en la identificación, manejo y prevención de complicaciones infecciosas en receptores de TOS. En el proceso del TR, el nefrólogo asume el rol de médico responsable, mientras que los especialistas de la UEI actúan como consultores en cualquiera de sus fases asistenciales. Esta tarea se desarrolla en calidad de interconsultores, desde la etapa de coordinación para establecer pautas de profilaxis en el periodo peritrasplante e inmediato postrasplante, hasta la atención a largo plazo de pacientes hospitalizados o en seguimiento

ambulatorio. Todo ello se lleva a cabo en estrecha coordinación con los distintos servicios implicados tanto clínicos (como Nefrología y la Coordinación de Trasplantes, en el caso del TR) como centrales (Microbiología e Inmunología). Por otro lado, el HU12O dispone de un equipo de atención continuada (24 horas) de Nefrología de Guardia, que se encarga de valorar a todos los receptores de TR que acuden al Servicio de Urgencias y determinar, cuando sea necesario, su ingreso hospitalario para un abordaje especializado.

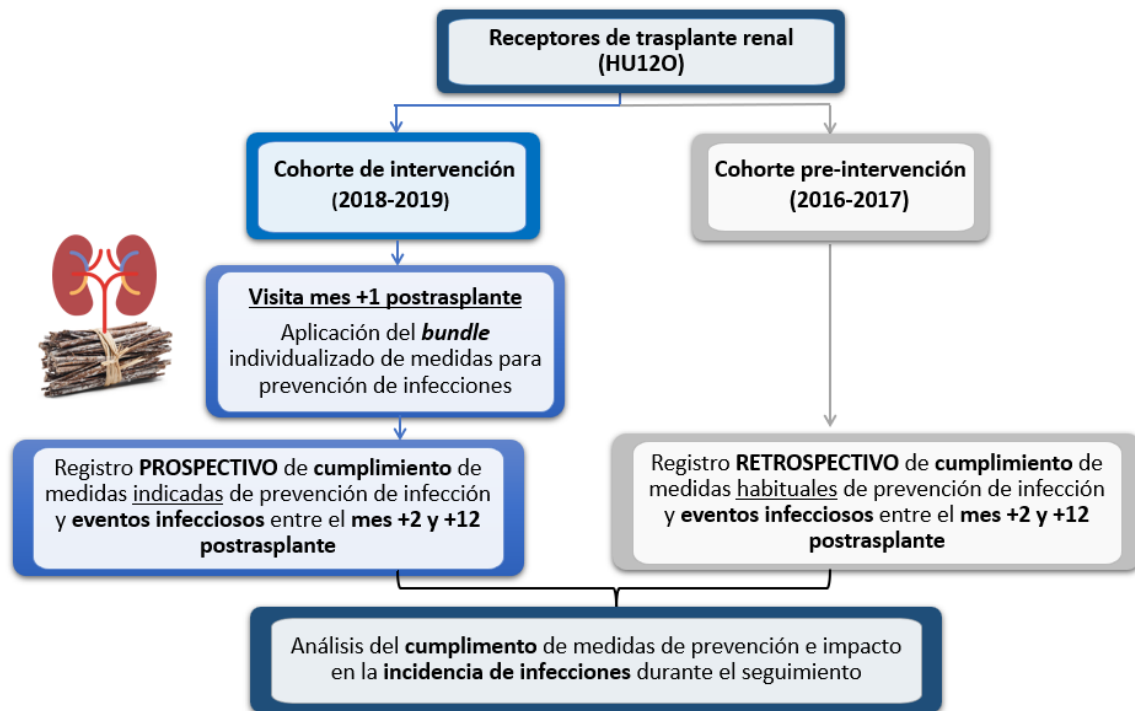
### **7.1.2. Diseño y periodo del estudio**

El presente trabajo es un estudio prospectivo cuasi-experimental, denominado ATALANTA-DOS, aprobado y financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Ciencia e Innovación de España (proyecto PI16/00793), y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), “Una manera de hacer Europa”. El proyecto se desarrolló entre 2017 y 2021 después de la prórroga inicial concedida sobre la duración inicial de tres años (**Anexo 5**).

Se seleccionaron todos los pacientes consecutivos de  $\geq 18$  años con ERC terminal (ERCT) que se sometieron a TR en el HU12O entre el 1 febrero de 2018 y el 30 de septiembre de 2019. Estos pacientes constituyeron la “cohorte de intervención”, al ser a los que se les aplicó el *bundle* de medidas de prevención de infección al día + 30 postrasplante, descrito más adelante. Estos pacientes se compararon con una cohorte histórica de pacientes con ERCT que se sometieron a TR en el HU12O en el período inmediatamente anterior, es decir, entre el 1 de febrero de 2016 y el 30 de septiembre de 2017, y que conformó la “cohorte pre-intervención” (**Figura 14**). Esta horquilla de seguimiento se seleccionó para incluir una temporada invernal equivalente de infecciones respiratorias en ambas cohortes (Diciembre-Marzo).

Todos los participantes fueron seguidos durante los 12 meses siguientes a la realización del TR, excepto en caso de que el fallecimiento y/o la pérdida definitiva del injerto tuvieran lugar antes de haber completado el primer año postrasplante.

FIGURA 14. DISEÑO DEL ESTUDIO



HU120: Hospital Universitario 12 de Octubre.

## 7.2. Selección de participantes

Fueron reclutados en el estudio todos los pacientes con ERCT sometidos de forma consecutiva a TR en el HU120 a lo largo del periodo indicado y que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión que se detallan a continuación:

### a) Criterios de inclusión:

1. Edad del receptor  $\geq 18$  años en el momento del trasplante;
2. Disponibilidad para mantener un seguimiento clínico y analítico habitual en el HU120 durante, al menos, el primer año postrasplante;
3. Firma del consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

### b) Criterios de exclusión:

1. Realización simultánea de doble trasplante que incluyera el injerto renal (p.ej., trasplante pancreato-renal);

2. Fallecimiento a lo largo del primer mes postrasplante;
3. Ausencia de función del injerto (no función primaria);
4. Pérdida del injerto con explante del órgano y/o retirada de la inmunosupresión a lo largo del primer mes postrasplante.

### 7.3. Procedimientos del estudio

#### *7.3.1. Seguimiento clínico*

El seguimiento de los pacientes en ambas cohortes fue realizado en las consultas externas de la Unidad de TR del Servicio de Nefrología del HU12O, mediante un calendario de visitas programadas conforme a la práctica clínica habitual: valoración pretrasplante, cada 2-3 semanas durante los tres primeros meses después del TR, mensualmente entre los meses 4 y 12, y cada dos meses a partir de entonces. Igualmente, se añadieron las visitas adicionales y/o valoraciones en el Servicio de Urgencias que fueran necesarias según la evolución clínica del paciente. Todos los episodios de infección que requirieron hospitalización fueron evaluados por un médico adjunto de la UEI junto con el nefrólogo responsable del paciente. Del mismo modo, esta labor de interconsulta se llevó a cabo en la mayoría de los casos de infección tratados de forma ambulatoria, con excepción de aquellos correspondientes a bacteriuria asintomática e infecciones no complicadas del tracto urinario inferior, que eran revisados y tratados por el nefrólogo responsable.

Además del esquema establecido de visitas, los pacientes de la cohorte de intervención fueron valorados por un médico adjunto de la UEI al día + 30 del TR para la aplicación del *bundle*. En cada caso, se indicó al nefrólogo responsable la necesidad de realizar cada una de las medidas del *bundle*, acorde al riesgo del paciente al día + 30, y se documentó su correcto cumplimiento a partir de ese momento y hasta completar el primer año postrasplante (véase apartado 7.4: *Definiciones*). En los pacientes de la cohorte pre-intervención, se evaluó de forma retrospectiva la indicación personalizada de cada medida del *bundle* en el día +30, así como su grado de

cumplimiento durante el primer año posterior al trasplante, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Finalmente, se analizaron en ambas cohortes la incidencia de infección, pérdida del injerto y mortalidad por cualquier causa y relacionadas con infección ocurridas entre el mes + 2 y el mes + 12 postrasplante (**Figura 14**).

### 7.3.2. Valoración pretrasplante (cohorte pre-intervención y de intervención)

Todos los pacientes de la cohorte pre-intervención y de intervención, recibieron una serie de recomendaciones en la visita de evaluación inicial pretrasplante, proporcionadas por el nefrólogo del programa de TR, en cumplimiento con los protocolos institucionales y las directrices vigentes. En el momento del estudio, estas recomendaciones pretrasplante eran las siguientes (**Tabla 5**):

- Revisión de alergia a antibióticos: derivación al Servicio de Alergología para estudio reglado ambulatorio, en caso de antecedente de alergia a antibióticos con estudios previos incompletos o desconocidos, a criterio del nefrólogo responsable.
- Estudio de patología importada (estudio del paciente inmigrante) con las siguientes determinaciones<sup>76</sup>, a criterio del nefrólogo responsable:
  - Cribado de HTLV-1 en pacientes nacidos en América Central, América del Sur, África o Asia Oriental: determinación serológica de anticuerpos IgG anti-HTLV-1 mediante CMIA (*Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay* - Enzimoimmunoensayo de Micropartículas Quimioluminiscente) en sangre periférica.
  - Cribado de *Strongyloides stercoralis* en pacientes originarios de América Central, América del Sur, África o Asia, mediante serología (cuantificación de IgG mediante ELISA) en sangre periférica y detección en tres muestras de heces frescas consecutivas (examen microscópico directo y técnicas de concentración en formalina-éter).

- Cribado de enfermedad de Chagas en pacientes nacidos en América Central o América del Sur, mediante serología frente *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) en sangre periférica (IgG mediante CMIA).
- Cribado serológico de infecciones habituales pretrasplante en sangre periférica:
  - VIH: detección de anticuerpos frente a VIH-1 y VIH-2 (CMIA).
  - VHB: determinación de antígeno de superficie de VHB (HBsAg) (CMIA), anticuerpos IgG del núcleo de VHB (anti-HBc) (CMIA) y anticuerpos IgG de superficie de VHB (anti-HBs) (CMIA) con títulos (mUI/mL).
  - VHA: cuantificación de IgG específica frente a VHA (CMIA).
  - Sífilis: cribado mediante prueba treponémica (CMIA) seguido de prueba no treponémica (RPR - Reagina Plasmática Rápida) en caso de resultado positivo mediante inmunoensayos de aglutinación.
  - *Toxoplasma gondii*: determinación de anticuerpos IgG (CMIA).
- Cribado de infección tuberculosa latente (ITL): mediante prueba cutánea de tuberculina (PPD) con refuerzo o “booster” a las cuatro semanas; o mediante ensayo *in vitro* de liberación de interferón-gamma (IGRA), si no existía una exposición documentada previa, a criterio del nefrólogo responsable. Se consideró PPD positivo una induración  $\geq$  5 mm, mientras que los resultados del IGRA fueron interpretados como positivos, negativos o indeterminados, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (QuantiFERON-TB Gold Plus©; Qiagen, Hilden, Alemania). En caso de confirmarse ITL, se indicó tratamiento con isoniazida (300 mg/día) durante 9 meses. A pesar de la nueva clasificación propuesta por el marco ICE-TB, que sustituye los términos clásicos de “ITL” por “infección tuberculosa” y “enfermedad tuberculosa activa” por “enfermedad tuberculosa”<sup>158</sup>, en este estudio se ha mantenido la nomenclatura tradicional, al ser la

utilizada durante su realización, con el objetivo de asegurar la coherencia histórica y facilitar la interpretación de los resultados y la referencia a estudios previos.

El cumplimiento del esquema de vacunación previo al trasplante quedaba delegado al médico de Atención Primaria y/o nefrólogo responsable del programa de TR, sin una supervisión específica por parte de la UEI ni del Servicio de Medicina Preventiva del HU120. En cuanto al cribado de la ITL y el estudio de patología importada, en los pacientes pertenecientes a otra área sanitaria, la responsabilidad recaía en el nefrólogo del hospital de referencia correspondiente.

### *7.3.3 Valoración postrasplante (cohorte pre-intervención y de intervención)*

Todos los pacientes de las cohortes pre-intervención y de intervención recibieron una serie de recomendaciones postrasplante por parte del nefrólogo del programa de TR, de acuerdo con los protocolos institucionales y las directrices en vigor en el momento del estudio.

En relación con la vacunación, se aplicaron las pautas de vacunación establecidas para TOS vigentes en el momento del estudio (Julio 2018)<sup>91</sup>. Como consecuencia, las pautas de vacunación frente al neumococo y al VPH difieren de las que se aplican en la actualidad<sup>98,110</sup>. No se incluyó la inmunización frente a VVZ, dado que el estudio es anterior a 2022, año en el que se incorporó la vacuna adyuvada para receptores de TOS<sup>125</sup>, ni frente a la COVID-19, ya que el estudio se desarrolló antes de la pandemia por SARS-CoV-2, declarada en marzo de 2020<sup>99</sup>.

En cada visita programada postrasplante, se realizó una anamnesis y examen físico completos. Se obtuvieron muestras de sangre periférica para la determinación de hemograma (con fórmula leucocitaria), bioquímica completa (con perfil hepático y renal), estudio de coagulación, concentraciones plasmáticas valle de fármacos inmunosupresores (anticalcineurínicos, ácido micofenólico e inhibidores de mTOR), sedimento de orina y proteinuria de 24 horas.

Las siguientes recomendaciones postrasplante debían recomendarse en la primera valoración tras el TR según el esquema habitual de visitas, con reevaluación periódica de su cumplimiento en las sucesivas consultas de seguimiento por parte del nefrólogo responsable:

- Vacunación frente a la gripe a todos los receptores.
- Vacunación frente a VHA en pacientes seronegativos (IgG anti-VHA negativo).
- Vacunación frente VHB en pacientes seronegativos (títulos de anti-HBs IgG < 10 UI/mL).
- Vacunación antineumocócica con la vacuna VNC13 seguido de VNP23 en receptores que no la hubieran recibido previamente, según las recomendaciones vigentes en el momento del estudio<sup>91</sup>.
- Profilaxis de infección por CMV:
  - Pacientes de alto riesgo (D+/R-): valganciclovir 900 mg/día durante seis meses.
  - Pacientes seropositivos (R+) con terapia de inducción con ATG: valganciclovir 900 mg/día durante tres meses.
  - Pacientes seropositivos (R+) sin terapia de inducción con ATG: monitorización periódica de la viremia (DNA) mediante PCR cuantitativa para detectar reactivación del CMV, idealmente de forma semanal durante los primeros cuatro meses. En caso de viremia positiva, definida como PCR detectable significativa ( $\geq 1.000$  IU/ml) en al menos dos muestras consecutivas obtenidas con una semana de diferencia, se recomendaba la terapia preventiva con valganciclovir oral 900mg cada 12h o ganciclovir intravenoso 5mg/kg cada 12h durante al menos dos semanas y hasta que la viremia del CMV ya no fuera detectable.
- Profilaxis de infección por *Toxoplasma gondii*: indicación de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg cada 72h) durante seis meses en receptores seronegativos (R-).
- Profilaxis frente a VEB:
  - Monitorización periódica de carga viral (DNA) mediante PCR cuantitativa de VEB hasta el mes +12 (mensualmente hasta el mes +6 y bimensualmente después) en pacientes seronegativos (anti-EBNA IgG).

- Prevención de infección asociada al empleo de eculizumab:
  - Vacunación frente a bacterias encapsuladas: en concreto frente a *Streptococcus pneumoniae* (VNC13 y VNP23), *Neisseria meningitidis* (MenB y MenACWY) y *Haemophilus influenzae* tipo b, a discreción del nefrólogo a cargo y según las recomendaciones vigentes en el momento del estudio<sup>91,126</sup>.
  - Profilaxis antibiótica con ciprofloxacino (500 mg diarios) o penicilina V (250 mg cada 12 horas) durante un mínimo de 4 semanas después de la vacunación meningocócica, a criterio del nefrólogo responsable.

#### **7.3.4. Bundle de recomendaciones individualizadas postrasplante para prevención de infección (cohorte de intervención)**

Los pacientes de la cohorte de intervención, además de las consultas ambulatorias habituales de TR con las recomendaciones pre y postrasplante descritas, fueron evaluados de manera adicional y sistemática por un especialista de la UEI en el día +30 postrasplante, para la aplicación del *bundle* de recomendaciones individualizadas (**Figura 15**).

La información sobre la indicación de las medidas del *bundle* se recopiló a través de la historia clínica electrónica (HCE) del paciente en el HU120, mediante el programa informático HCIS<sup>®</sup> (*Health Care Information System*) desarrollado por Dedalus<sup>®</sup>. En aquellos casos en los que el hospital de referencia del paciente no correspondía al HU120, pero su lugar de residencia se encontraba dentro de la CAM y la HCE del HU120 no incluía los datos necesarios para el estudio, se accedió de forma complementaria a la HCE de su hospital de referencia mediante la plataforma digital HORUS<sup>®</sup>. HORUS<sup>®</sup> es una herramienta de visualización clínica, utilizada por los profesionales sanitarios del Servicio Madrileño de Salud, que permite consultar la información clínica del paciente — incluidos informes de Atención Primaria y Especializada, citas pendientes y partes de interconsulta — con independencia del centro en el que hayan sido generados, lo que garantiza el acceso a los informes clínicos producidos en cualquier servicio

asistencial público de la CAM<sup>217</sup>. Para la evaluación de la cobertura vacunal, se utilizó como fuente de referencia el registro electrónico de dosis administradas del Sistema de Información de Salud Pública (SISPAL) de la CAM. SISPAL es una plataforma informática gestionada por la Dirección General de Salud Pública de la CAM cuyo objetivo principal es centralizar y gestionar los datos relacionados con la salud pública. Incluye un módulo específico para el registro y seguimiento de las vacunaciones administradas en la región con la información de las dosis administradas, tanto en centros públicos como privados, y se integra con la historia clínica informatizada de Atención Primaria (AP-Madrid). Esto permite a los profesionales sanitarios acceder a toda la información vacunal de los pacientes y hacer un seguimiento detallado de la cobertura vacunal en la población<sup>217</sup>. Se siguieron las pautas de vacunación en TOS vigentes en el momento del estudio<sup>91</sup> por lo que las estrategias de inmunización frente a neumococo, VPH, VVZ y COVID-19, diferían de las recomendaciones actuales, como se ha indicado previamente<sup>91,97,99,110</sup>.

El *bundle* aplicado en el día +30 postrasplante en los pacientes de la cohorte de intervención incluyó las siguientes medidas (**Figura 15**):

- Revisión del historial de vacunación y recomendación de la vacuna frente a VPH en mujeres menores de 26 años o en aquellas con un diagnóstico previo de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado  $\geq 2$ <sup>91</sup>.
- Revisión del estado serológico (IgG) para *Toxoplasma gondii* pretrasplante y extensión de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol de 6 a 12 meses para los receptores seronegativos (R-). Recomendación activa y por escrito de medidas dietéticas para prevención de contagio en receptores seronegativos (R-).
- Cribado de infección por *Leishmania* spp. mediante serología (anticuerpos IgG por ELISA) en sangre periférica en receptores residentes en las áreas endémicas de leishmaniasis de la región suroeste de Madrid, específicamente en los municipios de

Fuenlabrada, Leganés, Getafe y Humanes y los distritos de Usera y Villaverde de la ciudad de Madrid<sup>87</sup>.

- Cuantificación de los niveles de inmunoglobulina sérica (IgG, IgA e IgM) a día + 30 postrasplante mediante nefelometría en sangre periférica. En caso de hipogammaglobulinemia grave (IgG < 500mg/dl), se recomendó terapia de reemplazo con Ig IV en dosis única de 0,4g/Kg (Flebogamma© / Octagam©). Posteriormente, se realizó una nueva determinación de IgG sérica a las tres semanas de la infusión, con posibilidad de repetir la administración de Ig IV si los niveles no alcanzaban el umbral objetivo (IgG > 500 mg/dl) a las tres semanas.
- Determinación en sangre periférica de subpoblaciones linfocitarias (linfocitos TCD4<sup>+</sup> y TCD8<sup>+</sup>) mediante citometría de flujo; y niveles de complemento (C3 y C4) por nefelometría. En el caso de recuento de células T CD4<sup>+</sup> < 50 células/ $\mu$ L, recuento de células T CD8<sup>+</sup> < 100 células/ $\mu$ L y/o niveles de C3 < 83 mg/dL, se asumió un exceso de inmunosupresión por lo que se sugirió un descenso acelerado de la dosis diaria de esteroides y un mantenimiento de los niveles de tacrólimus en torno a 7 ng/mL.
- Evaluación de factores de riesgo específicos para aspergilosis pulmonar invasiva (API): se consideraron factores de riesgo para API la presencia de EPOC pretrasplante, retraso en la función del injerto, bacteriemia y/o rechazo agudo en los tres meses posteriores al trasplante, acorde a la evidencia previamente demostrada por nuestro grupo<sup>139</sup>. En estos casos, se indicó la realización de cultivos repetidos de esputo para hongos y una radiografía de tórax de control durante los primeros dos-tres meses postrasplante. En pacientes con dos o más factores de riesgo, también se recomendó profilaxis activa con anidulafungina (dosis de carga de 200 mg IV el primer día, seguida de 100 mg IV cada 24 horas) durante un periodo de dos a cuatro semanas, conforme a los esquemas de profilaxis con eficacia y seguridad previamente demostradas en TOS<sup>141</sup>.

- Niveles de vitamina D: determinación en sangre periférica de niveles de 25-OH-vitamina D (inmunoensayo por quimioluminiscencia) al día + 30 post-TR (ng/mL). En caso de deficiencia de vitamina D, definida por niveles de 25-OH-vitamina D < 20 ng/mL<sup>180</sup>, se recomendó la suplementación con vitamina D3 (colecalfiferol – *Deltius*®), a una dosis de 25.000 UI por vía oral, administrada una vez al mes.
- Revisión sistemática el cumplimiento de las medidas preventivas protocolizadas pre y postrasplante (véanse los apartados 7.3.2. *Valoración pretrasplante* y 7.3.3. *Valoración postrasplante*), con indicación de su realización en los casos en que no hubieran sido completadas o no constaran específicamente en la HCE.
  - En el caso concreto de la vacunación, los pacientes fueron remitidos sistemáticamente al Servicio de Medicina Preventiva del HU12O para la actualización de su calendario vacunal. La vacunación frente a la gripe se administró en el mes +1 postrasplante si coincidía con la temporada en curso (determinada por el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España del Instituto de Salud Carlos III<sup>218</sup>), o entre los meses + 3 y + 6 en el período interestacional. El resto de vacunas se administraron según las indicaciones del servicio de Medicina Preventiva, conforme al protocolo institucional y a las recomendaciones oficiales vigentes de vacunación en el TOS (Julio 2018)<sup>91</sup>.
  - En cuanto al cribado de la ITL, inicialmente se recomendó la prueba PPD, con *booster* a las cuatro semanas, en aquellos casos en los que no constara específicamente su realización previa. Sin embargo, en una revisión preliminar se observó un bajo grado de cumplimiento, debido a la escasa asistencia a la lectura del resultado del PPD a las 48–72 horas y/o a la administración del *booster*, lo que impedía disponer de un resultado válido. Como consecuencia, se modificó la estrategia de cribado y se indicó como primera opción el uso de

IGRA para despistaje de ITL (QuantiFERON®-TB Gold Plus; Qiagen, Hilden, Alemania). Este cambio se implementó en los pacientes de la cohorte intervención reclutados a partir del 1 de diciembre de 2018.

- Entrega por escrito de las recomendaciones sobre hábitos de vida orientadas a reducir el riesgo de infección postrasplante a todos los pacientes de la cohorte de intervención **(Anexo 4)**.

Finalmente, el conjunto de recomendaciones personalizadas para cada receptor, elaborado a partir de la evaluación individualizada de su riesgo, se entregó al nefrólogo responsable mediante un informe escrito en la HCE del paciente (HCIS®).

La descripción completa de las prácticas previamente establecidas en nuestro centro, así como las específicamente implementadas en el *bundle* y el algoritmo de actuación, se detalla en la **Tabla 5 y Figura 15**.

**TABLA 5. RESUMEN COMPARATIVO DE LAS RECOMENDACIONES HABITUALES FRENTE A LAS MEDIDAS ADICIONALES INCLUIDAS EN EL *BUNDLE* DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN**

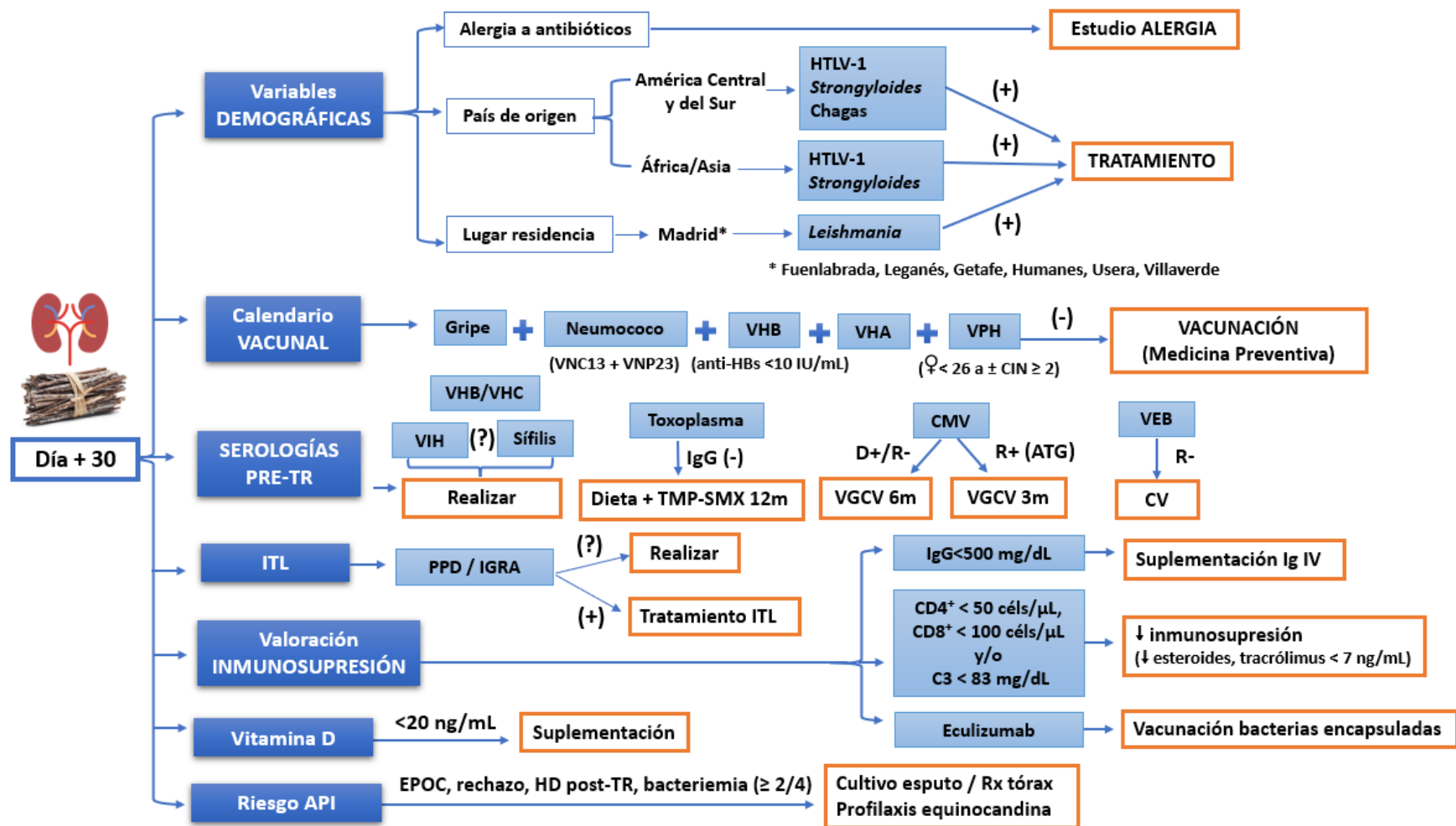
<b>Intervención</b>	<b>Recomendaciones previas en nuestro centro</b>	<b>Recomendaciones adicionales implementadas dentro del <i>bundle</i> de medidas, al día + 30 postrasplante</b>
<b>Antecedente de alergia a antibióticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación por el servicio de Alergología en caso de estudio previo incompleto o no registrado, a criterio del médico responsable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión sistemática de antecedente y derivación activa al servicio de Alergología del HU12O u hospital de referencia, en caso de estudio previo incompleto o no registrado.</li> </ul>
<b>Vacunación<sup>91</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe estacional.</li> <li>VHA/VHB en pacientes seronegativos (IgG VHA negativo, títulos anti-HBs IgG &lt;10 IU/mL).</li> <li>Neumococo (VNC13 seguida de VNP23) si no figura administración previa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vacunación frente a VPH en mujeres &lt; 26 años y/o antecedente de lesión cervical CIN ≥ 2, si no figuraba administración previa</li> <li>Revisión sistemática de cumplimiento e indicación de vacunación.</li> <li>Derivación sistemática al servicio de Medicina Preventiva del HU12O u hospital de referencia, para completar calendario vacunal.</li> </ul>
<b>Estudio patología importada (estudio inmigrante)<sup>70</sup></b>	<p>A criterio del médico responsable:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serología HTLV-1 en pacientes de Centro y Sudamérica, África y Asia oriental.</li> <li>Serología <i>Strongyloides stercoralis</i> y detección en tres muestras de heces en pacientes de Centro y Sudamérica, África y Asia.</li> <li>Serología enfermedad de Chagas (<i>T.cruzi</i>) en pacientes de Centro y Sudamérica (excepto islas del Caribe).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión sistemática de cumplimiento.</li> <li>Solicitud sistemática y dirigida de serologías y/o estudio en heces, si no se habían realizado o no figuraba resultado previamente.</li> <li>Recomendaciones específicas según resultado.</li> </ul>
<b>Exposición potencial a Leishmaniasis</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Serología de <i>Leishmania</i> en pacientes residentes en zonas de alto riesgo del suroeste de la CAM (municipios de Fuenlabrada, Leganés, Getafe y Humanes) y los distritos de Usera y Villaverde de la ciudad de Madrid<sup>87</sup>.</li> </ul>
<b>Cribado de infección pretrasplante habitual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serología pretrasplante frente a VIH, VHB, VHC y sífilis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión sistemática de cumplimiento.</li> <li>Solicitud sistemática y dirigida de serologías no realizadas o sin resultado documentado previamente.</li> </ul>

<b>Cribado ITL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPD con <i>booster</i> a las cuatro semanas, o IGRA, si no existía determinación previa, a criterio del médico responsable.</li> <li>• Tratamiento de ITL, en caso de PPD positiva (induración <math>\geq 5</math> mm) o IGRA positivo, con isoniazida (300 mg diario) durante 9 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión sistemática de cumplimiento. Solicitud sistemática y dirigida si no se había realizado despistaje o no figuraba resultado previamente. Recomendación activa de tratamiento frente a ITL cuando estuviera indicado.</li> </ul>
<b>Profilaxis CMV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis con VGCV (900 mg diarios) durante 6 meses en pacientes de alto riesgo (D+/R-).</li> <li>• Profilaxis con VGCV (900 mg diarios) durante 3 meses en pacientes seropositivos (R+) que recibían terapia de inducción con ATG.</li> <li>• Terapia anticipada en pacientes R+ que no recibían ATG, mediante realización periódica de PCR de CMV en sangre periférica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión sistemática de cumplimiento. Recomendación activa de esquema de profilaxis según el caso y duración.</li> </ul>
<b>Riesgo de toxoplasmosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serología pretrasplante IgG frente a <i>Toxoplasma gondii</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión sistemática de cumplimiento.</li> <li>• Extensión de profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (160/800mg cada 72h) de 6 a 12 meses en receptores seronegativos (R-).</li> <li>• Recomendación activa de medidas dietéticas de prevención de infección en receptores seronegativos (R-).</li> </ul>
<b>Profilaxis VEB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorización de carga viral VEB (DNA) mediante PCR en sangre periférica, hasta el mes + 12 postrasplante (mensual durante los primeros seis meses, bimensual posteriormente) en pacientes seronegativos (anti-EBNA IgG negativo), a criterio del médico responsable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión sistemática de cumplimiento.</li> <li>• Recomendación activa de estas medidas según indicación.</li> </ul>
<b>Riesgo de infección asociado a hipogammaglobulinemia<sup>20</sup></b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinación de nivel de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM IgA) a en el día + 30 postrasplante.</li> <li>• Reposición con Ig IV (0,4 g/Kg) en caso de hipogammaglobulinemia grave (IgG &lt;500 mg/dL).</li> <li>• Determinación de nivel de IgG sérica tres semanas después de la infusión y repetir nueva dosis en caso de no alcanzar niveles objetivo (IgG &gt; 500mg/dl).</li> </ul>

<b>Riesgo de sobreinmunosupresión<sup>43</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinación de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> en sangre periférica a día + 30.</li> <li>• Determinación de niveles de complemento (C3, C4) en sangre periférica a día + 30.</li> <li>• Descenso de inmunosupresión en pacientes de riesgo (recuento linfocitos T CD4<sup>+</sup> &lt; 50 céls/μL, linfocitos T CD8<sup>+</sup> &lt; 100 céls/μL y/o niveles C3 &lt; 83 mg/dL) con reducción de dosis de prednisona y objetivo de niveles valle de tacrólimus de 4-6 ng/mL.</li> </ul>
<b>Riesgo de aspergilosis invasiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultivo de esputo para hongos y radiografía de tórax durante los 2-3 primeros meses postrasplante.</li> <li>• Profilaxis con anidulafungina de 2 a 4 semanas en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo para API<sup>139</sup>.</li> </ul>
<b>Prevención infección asociado a eculizumab<sup>126</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunación frente a bacterias encapsuladas (VNC13 y VNP23, MenB y MenACWY y HiB), a criterio del médico responsable.</li> <li>• Profilaxis antibiótica (ciprofloxacino 500 mg al día o penicilina V 250 mg cada 12h) durante al menos cuatro semanas después de la vacunación frente a meningococo, a criterio del médico responsable.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión sistemática de cumplimiento.</li> <li>• Derivación activa al servicio de Medicina Preventiva del HU120 u hospital de referencia, para completar calendario vacunal.</li> <li>• Recomendación activa de profilaxis cuando estuviera indicado.</li> </ul>
<b>Vitamina D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinación de niveles de 25-OH-vitamina D al mes + 30 postrasplante.</li> <li>• Suplementación con colecalciferol (25.000 IU vía oral una vez al mes) en caso de deficiencia de vitamina D (25-OH-vitamina D &lt; 20 ng/mL)<sup>180</sup></li> </ul>

**API:** aspergilosis pulmonar invasiva; **ATG:** globulina antitímocítica; **C3:** factor de complemento C3; **CAM:** Comunidad Autónoma de Madrid; **CIN:** neoplasia intraepitelial cervical; **CMV:** citomegalovirus; **D:** donante; **HGG:** hipogammaglobulinemia; **Hib:** *Haemophilus influenzae* tipo b; **HTLV-1:** virus linfotrópico de células T humanas tipo 1; **HU120:** Hospital Universitario 12 de Octubre; **IgG:** inmunoglobulina G; **Ig IV:** inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa; **IGRA:** ensayo de liberación de interferón-γ; **ITL:** infección tuberculosa latente; **MenACWY:** vacuna frente a meningococo de los serogrupos A, C, W e Y; **MenB:** vacuna frente a meningococo del serogrupo B; **mTOR:** inhibidores de la diana mecanística de rapamicina; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **PPD:** prueba cutánea de tuberculina con derivado proteico purificado; **R:** receptor; **TMP-SMX:** trimetoprima-sulfametoxazol; **VEB:** virus de Epstein-Barr; **VGCV:** valganciclovir; **VHA:** virus de la hepatitis A; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VNC13:** vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos; **VNP23:** vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos; **VPH:** virus del papiloma humano.

FIGURA 15. RESUMEN DEL BUNDLE DE MEDIDAS Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN EN EL DÍA + 30 POSTRASPLANTE (COHORTE DE INTERVENCIÓN)



API: aspergilosis pulmonar invasiva; C3: factor de complemento C3; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CMV: citomegalovirus; D+: donante seropositivo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HD: hemodiálisis; HTLV-1: virus linfotrófico de células T humanas tipo 1; IgG: inmunoglobulina G; IgG IV: inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa; IGRA: ensayo de liberación de interferón-γ; ITL: infección tuberculosa latente; mTOR: inhibidores de la diana mecánica de la rapamicina; PPD: prueba cutánea de tuberculina con derivado proteico purificado; R+: receptor seropositivo; R-: receptor seronegativo; Rx: radiografía; TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; TR: trasplante renal; VEB: virus Epstein-Barr; VGCV: valganciclovir; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13 serotipos; VNP23: vacuna neumocócica polisacárida 23 serotipos; VPH: virus del papiloma humano.

### 7.3.5. Regímenes de inmunosupresión

- a) Tratamiento de inducción: se administró globulina antitimocítica de conejo (ATG-Fresenius<sup>®</sup>, 1 mg/kg/día durante 5 a 7 días) con inicio diferido de tacrólimus (a partir del sexto día postrasplante) en todos los receptores de injertos procedentes de donantes en asistolia, con el objetivo de reducir el riesgo de nefrotoxicidad asociada a los inhibidores de calcineurina. Asimismo, recibieron inducción con ATG durante un periodo de uno a tres días, seguida de introducción temprana de tacrólimus (desde el primer día postrasplante), aquellos pacientes considerados de alto riesgo inmunológico: panel reactivo de anticuerpos superior al 50%, receptores de un segundo TR con pérdida del injerto previo por rechazo en los dos años anteriores, así como receptores de un tercer o cuarto trasplante. En los pacientes con mayor riesgo de nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, ya fuera por edad avanzada o comorbilidades significativas previas al trasplante, se optó por un esquema de inducción con basiliximab (Simulect<sup>®</sup>, 25 mg los días 0 y 4) con retraso en la administración de tacrólimus hasta el quinto día postrasplante.
- b) Tratamiento de mantenimiento: se empleó un esquema triple compuesto por tacrólimus (dosis inicial de 0,1 mg/kg/día, ajustada para alcanzar concentraciones valle entre 10 y 15 ng/mL durante el primer mes postrasplante, y entre 5 y 10 ng/mL en los meses posteriores), micofenolato mofetilo (1000 mg cada 12 horas) o ácido micofenólico (360 mg cada 12 horas), y prednisona (1 mg/kg/día con reducción progresiva según protocolo). Los inhibidores de la mTOR no fueron incluidos en los regímenes primarios de inmunosupresión; sin embargo, a criterio del nefrólogo responsable, se podía llevar a cabo una conversión secundaria a everólimus (0,75 mg cada 12 horas ajustado para mantener concentraciones plasmáticas valle de 4-6 ng/mL) con interrupción del antimetabolito y disminución de la dosis de tacrólimus (concentraciones plasmáticas valle de 4-6 ng/mL) en casos seleccionados de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos o complicaciones

postrasplante asociadas al exceso de inmunosupresión (neoplasia *de novo* o viremia persistente por VEB<sup>162</sup>).

### 7.3.6. Regímenes de profilaxis

Todos los pacientes recibieron una dosis única de cefazolina intravenosa (o vancomicina en caso de alergia documentada a beta-lactámicos) como profilaxis antibiótica prequirúrgica. La profilaxis frente a la neumonía por *P. jirovecii* se realizó con trimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg, tres veces por semana), o, en presencia de hipersensibilidad a sulfamidas, con pentamidina nebulizada (300 mg cada 3–4 semanas), mantenida durante los primeros nueve meses tras el trasplante. En pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, definidos por discordancia serológica donante positivo/receptor negativo (D+/R-) o por haber recibido inducción con ATG, se instauró profilaxis universal con ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/día) o valganciclovir oral (900 mg/día), con ajuste de dosis según función renal. La duración del tratamiento osciló entre tres y seis meses, en línea con las recomendaciones vigentes tanto a nivel nacional<sup>50</sup> como internacional<sup>219</sup>. En receptores con serología positiva para CMV antes del trasplante, se recomendó continuar con una estrategia de terapia anticipada mediante la realización periódica de PCR de CMV en sangre, de forma semanal durante al menos los tres primeros meses postrasplante o mientras durara el tratamiento inmunosupresor intensivo (p. ej., uso de ATG), con posibilidad de espaciar la monitorización a cada dos semanas a partir del tercer mes y hasta el sexto mes, si el paciente permanecía estable y sin viremia detectable<sup>66</sup>.

### 7.3.7. Recogida de datos clínicos

La información fue registrada de forma prospectiva mediante un cuaderno de recogida de datos estandarizado, conforme al conjunto de definiciones operativas especificadas en el *apartado 7.4 - Definiciones*. Los datos se incluyeron en una base digital protegida, debidamente anonimizada, que garantizaba la confidencialidad de los participantes. Las variables recogidas se agruparon en cinco grandes categorías:

- a) Variables relacionadas con el receptor: en todos los pacientes se recogieron características demográficas (edad, sexo); país de origen y lugar de residencia; principales comorbilidades crónicas pretrasplante (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad aterotrombótica [cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y/o enfermedad arterial periférica], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], y hepatopatía) y antecedente de neoplasia de cualquier origen (sólida o hematológica). Se registró también la causa de la nefropatía de base, al igual que la existencia de TOS previo y tipo. Además, se registró la existencia de alergia referida a antibióticos y si había sido evaluada de forma reglada por el Servicio de Alergología (del HU12O o del hospital de referencia); el estado vacunal frente a gripe, neumococo, VHA, VHB y VPH; y el estado serológico frente a CMV, VEB, VIH, sífilis, VHB, VHC y *Toxoplasma gondii*. También se comprobó si se había realizado cribado previo de ITL (y resultado si procedía) y de patología importada (según país de origen); serología de *Leishmania* en los pacientes residentes en áreas de alto riesgo<sup>87</sup> y la presencia de factores de riesgo clínicos para aspergilosis invasiva<sup>139</sup>. Asimismo, se determinaron los niveles séricos de IgG (mg/dL), linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> (células/ $\mu$ L), complemento C3 y C4 (mg/dL) y vitamina D (ng/mL) al día +30 postrasplante en todos los pacientes de la cohorte de intervención y en aquellos del grupo pre-intervención que disponían de estos datos por motivos clínicos ajenos al estudio, a criterio del médico responsable. En ambas cohortes se documentó, además, si cada una de las medidas del *bundle* estaba indicada según el riesgo del paciente y si se cumplió a los 12 meses del TR, de acuerdo con las definiciones establecidas (ver apartado 7.4. Definiciones).
- b) Variables relacionadas con el donante: características demográficas (edad y sexo), tipo de donación (donante en muerte encefálica o cerebral, donante en asistolia [muerte cardíaca o circulatoria], o donante vivo), así como el estado serológico frente a CMV.
- c) Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico y pautas de inmunosupresión y profilaxis: fecha del trasplante, grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor, tipo

de TR (único o doble), tipo de terapia de inducción, esquema primario de inmunosupresión y profilaxis (frente a *P. jirovecii*, CMV).

- d) Complicaciones postrasplante de naturaleza no infecciosa: pérdida del injerto, episodios de rechazo agudo, neoplasia *de novo* postrasplante y mortalidad por cualquier causa.
- e) Complicaciones postrasplante de naturaleza infecciosa: se registraron todos los episodios infecciosos ocurridos entre el mes +2 al mes +12 tras el trasplante, con recogida de la fecha del diagnóstico, naturaleza (bacteriana, vírica, fúngica o parasitaria), síndrome clínico y microorganismo causal identificado.

#### 7.4. Definiciones empleadas

TABLA 6. DEFINICIONES DE LOS DISTINTOS EVENTOS DE INFECCIÓN

Tipo de infección	Definición
<i>Bacteriemia</i>	Aislamiento de bacterias en al menos un set (botella aerobia, anaerobia o ambas) de hemocultivos. En el caso de microorganismos habitualmente integrantes de la microbiota cutánea (como estafilococos coagulasa negativos, <i>Bacillus</i> spp. o difteroides), el diagnóstico de bacteriemia requirió su aislamiento en dos o más sets de hemocultivos, acompañado clínicamente de fiebre, escalofríos y/o hipotensión. Dentro de esta definición se distinguieron a su vez: <i>bacteriemia primaria</i> (sin foco infeccioso identificable), <i>bacteriemia asociada a catéter intravascular</i> <sup>220</sup> y <i>bacteriemia secundaria a otro foco infeccioso</i> (p.ej., urológico, respiratorio, partes blandas o intraabdominal).
<i>Endocarditis infecciosa</i>	Se consideró endocarditis infecciosa <i>definitiva</i> , cuando se cumplían los criterios modificados de Duke, tanto clínicos como patológicos,

vigentes en el momento del estudio (2 criterios mayores, o 1 mayor y 3 menores, o 5 menores)<sup>221</sup>.

---

*Enfermedad por CMV* Se consideraron dos presentaciones clínicas: síndrome viral y enfermedad de órgano diana. El diagnóstico de síndrome viral requirió evidencia de replicación de CMV en sangre total o plasma, mediante PCR, en el contexto de fiebre (>37,8 °C) y al menos uno de los siguientes hallazgos: leucopenia (< 3.500 céls/μL si el recuento basal era ≥ 4.000 céls/μL, o una disminución ≥20% si el basal era < 4.000 céls/μL), linfocitosis atípica (>3% del total de linfocitos), trombocitopenia (< 100.000 céls/μL si el recuento basal era ≥ 115.000 céls/μL, o una disminución ≥ 20% si el basal era < 100.000 céls/μL), o elevación de transaminasas hepáticas (AST o ALT ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad). El diagnóstico confirmado de enfermedad de órgano diana (hepatitis, gastritis, colitis o neumonitis) requirió la presencia de manifestaciones clínicas o hallazgos endoscópicos compatibles, junto con la demostración de replicación viral en tejido mediante cultivo, inmunohistoquímica, histología (identificación de efecto citopático característico) o técnicas moleculares. Por otro lado, la presencia de síntomas o hallazgos endoscópicos compatibles, acompañados de replicación de CMV en sangre o plasma, fue considerada como diagnóstico posible<sup>166</sup>.

---

*Infección de piel y partes blandas* Presencia de dolor, eritema, rubor y edema, a nivel de piel y tejido celular subcutáneo, acompañados de fiebre, y de un aislamiento microbiológico local o en hemocultivos<sup>222</sup>

---

*Infección del tracto respiratorio inferior* Presencia de tos con expectoración purulenta o cambios en las características del esputo, en ausencia de alteraciones radiológicas en la radiografía de tórax. El aislamiento microbiológico no se consideró imprescindible para el diagnóstico, siempre que el clínico responsable decidiera iniciar tratamiento antibiótico dirigido a dicho proceso. En los casos con sospecha de etiología viral, se procedió a la recogida de una muestra mediante exudado nasofaríngeo utilizando una torunda en medio de transporte específico para virus (ViralPack®, Biomedics, Madrid, España), sobre la cual se realizó una PCR múltiple comercial (Hexaplex®, Prodesse, Wisconsin, EE. UU.) capaz de detectar simultáneamente los siguientes virus respiratorios: virus de la gripe A y B, VRS.

---

*Infección del tracto urinario inferior* Presencia simultánea en un urocultivo adecuadamente recogido, de un recuento de  $\geq 10^5$  UFC/mL acompañado de uno o más de los siguientes síntomas: disuria, polaquiuria, urgencia miccional, dolor en hipogastrio o hematuria, en ausencia de fiebre o bacteriemia<sup>223</sup>.

---

*Infección digestiva* Presencia de síntomas, signos, hallazgos analíticos y de imagen compatibles, según la valoración clínica del médico responsable, en ausencia de criterios diagnósticos de infección del sitio quirúrgico o de infección intraabdominal. Se incluyeron las infecciones que cursaran con colitis y/o diarrea [emisión de tres o más deposiciones diarias de consistencia líquida (tipo 7 según la escala de Bristol)] documentadas mediante detección microbiológica en heces (coprocultivo, detección de enterotoxina) causadas por bacterias (por ejemplo, *Clostridioides*

---

*difficile*, *Salmonella* spp. o *Campylobacter* spp.), virus (por ejemplo, rotavirus) o parásitos (helminchos o protozoos).

---

*Infección fúngica invasiva* Diagnóstico de caso probado o probable establecido según los criterios propuestos por el *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* vigente en el momento del estudio<sup>224</sup>. No se consideraron en el análisis los casos de infección fúngica invasora posible.

---

*Infección herida quirúrgica* En esta categoría se incluyeron las infecciones del sitio quirúrgico que permanecieron activas más allá de los primeros 30 días postrasplante, así como aquellas que se presentaron en el área quirúrgica tras finalizar el periodo estándar de vigilancia (infección herida quirúrgica tardía), es decir, después de 30 días en procedimientos sin implante y después de 90 días (o hasta 1 año, según el tipo de implante) en procedimientos con material protésico<sup>225,226</sup>.

---

*Infección intraabdominal* Presencia de síntomas, signos, datos analíticos y/o de imagen compatibles de acuerdo con la valoración del clínico responsable en ausencia de criterios de infección del sitio quirúrgico o infección digestiva. En esta categoría se incluyó la colangitis y colecistitis, con o sin peritonitis, abscesos viscerales, así como infecciones anexiales u otro absceso intrabdominal<sup>225</sup>.

---

*Infección lecho quirúrgico* Infección dentro de los primeros 30 días posteriores a la intervención (o hasta 12 meses en caso de presencia de material protésico), con afectación de piel y tejido celular subcutáneo (infección incisional superficial), fascia y planos musculares (infección incisional profunda), o estructuras orgánicas o cavidades anatómicas manipuladas durante

---

el procedimiento (infección de órgano/espacio). El diagnóstico requirió el aislamiento microbiológico a partir de al menos una muestra obtenida de forma aséptica, preferentemente mediante aspiración con jeringa estéril u obtenida durante una exploración intraoperatoria<sup>225</sup>.

---

*Infección postrasplante* Se estableció si se cumplía al menos uno de los siguientes criterios: (1) cultivo positivo para un microorganismo patógeno inequívoco a partir de cualquier tipo de muestra; (2) aislamiento de cualquier microorganismo a partir de una muestra obtenida en condiciones estériles; (3) aislamiento de un microorganismo potencialmente patógeno en cualquier muestra, acompañado de signos de infección local o sistémica; y/o (4) datos clínicos sugestivos de infección sin aislamiento microbiológico, pero con resolución completa del cuadro tras tratamiento antimicrobiano.

---

*Infección postrasplante grave* Episodio de infección postrasplante que requirió atención hospitalaria durante  $\geq 24$  horas (ingreso hospitalario u observación en el Servicio de Urgencias).

---

*Infección postrasplante leve* Episodio de infección postrasplante atendido de forma ambulatoria, sin necesidad de ingreso hospitalario ni atención en el Servicio de Urgencias.

---

*Nefropatía asociada a poliomavirus BK* Se consideró *probada* si existió confirmación histológica en biopsia renal y *probable* en presencia de viremia por BK  $> 4 \log_{10}$  copias/mL con aumento consecutivo en una o dos determinaciones durante las siguientes 3 semanas<sup>227</sup>.

---

*Neumonía* Presencia de tos con expectoración purulenta o cambios en las características del esputo, acompañados de dolor torácico de características pleuríticas y la identificación de un infiltrado pulmonar, consolidación o cavitación en prueba de imagen pulmonar (radiografía y/o TC de tórax). El aislamiento microbiológico no se consideró un requisito para el diagnóstico, siempre que el clínico responsable hubiera establecido dicho diagnóstico y decidido iniciar tratamiento antibiótico dirigido.

---

*Pielonefritis aguda* Presencia simultánea de fiebre ( $>37,8^{\circ}\text{C}$ ) y un recuento  $\geq 10^5$  UFC/mL en un urocultivo adecuadamente recogido, acompañados de uno o más de los siguientes síntomas: dolor lumbar, dolor a nivel del injerto, escalofríos o síndrome miccional<sup>228</sup>.

---

*Tuberculosis* Presencia de manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles acompañadas del aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis complex* en cultivo o su identificación mediante PCR en una muestra clínica representativa, o bien de demostración histopatológica<sup>144</sup>.

---

**ALT:** alanina aminotransferasa; **AST:** aspartato aminotransferasa; **CMV:** citomegalovirus; **EE. UU.:** Estados Unidos; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **TC:** tomografía computarizada; **UFC:** unidad formadora de colonias; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

**TABLA 7. DEFINICIONES DE LOS DISTINTOS EVENTOS NO INFECCIOSOS**

<b>Evento</b>	<b>Definición</b>
<i>Hipogammaglobulinemia grave</i>	Niveles séricos de IgG < 500mg/dL.
<i>Hipovitaminosis D</i>	Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D < 20 ng/ mL.
<i>Neoplasia de novo</i>	Aparición de tumores malignos de órgano sólido o neoplasia hematológica después del TOS, en un paciente sin antecedentes personales de neoplasia maligna activa ni lesiones precursoras preexistentes.
<i>Pérdida del injerto</i>	Retorno definitivo a diálisis o retrasplante, con o sin explante del injerto previo.
<i>Rechazo agudo del injerto</i>	Se siguieron los criterios vigentes en el momento del diseño del estudio. Se consideró rechazo agudo mediado por anticuerpos la presencia de criterios histológicos propuestos en la clasificación de Banff 2015 <sup>229</sup> o en la clasificación de Banff 2013 <sup>230</sup> para el rechazo agudo mediado por anticuerpos. En los casos sin confirmación histológica, se aceptó como diagnóstico de probabilidad el desarrollo de deterioro agudo del FGe sin causa alternativa identificable, con normalización posterior tras intensificación del tratamiento inmunosupresor (bolos de corticoesteroides o una o varias dosis de ATG).
<i>Retraso en la función del injerto</i>	Necesidad de al menos una sesión de diálisis durante las dos primeras semanas posteriores al trasplante.

---

<i>Riesgo de alergia a antibióticos</i>	Alergia a cualquier tipo de antibiótico reflejada en la HCE del paciente, sin confirmación mediante estudio reglado por Servicios de Alergología.
---	---

---

<i>Riesgo de aspergilosis pulmonar invasiva</i>	Presentar dos o más de los siguientes factores de riesgo: antecedente de EPOC pretrasplante, bacteriemia postrasplante, retraso en la función del injerto y/o rechazo agudo en el mes previo <sup>139</sup> .
---	---

---

<i>Riesgo de infección inmunoprevenible</i>	Ausencia del esquema de vacunación completo, de acuerdo con las recomendaciones oficiales vigentes en el momento del estudio <sup>91</sup> , según la información registrada en la HCE del paciente y/o en el sistema SISPAL, frente a: gripe (campaña vigente), neumococo (VNC13 seguida de VNP23), VPH (mujeres < 26 años no vacunadas previamente y/o con antecedente de CIN $\geq$ 2), VHA (anticuerpos IgG anti-VHA negativos) y/o VHB (anticuerpos IgG anti-HBs <10 IU/mL).
---	---

---

<i>Riesgo de infección por bacterias encapsuladas</i>	Administración de eculizumab en el postrasplante por cualquier motivo por parte del nefrólogo responsable (p.ej., rechazo mediado por anticuerpos y/o su profilaxis en pacientes hiperinmunizados).
---	---

---

<i>Riesgo de infecciones importadas</i>	Receptor oriundo de América Central, América del Sur, África o Asia (con cribado acorde a riesgo), independientemente de la fecha del último viaje a país de origen (ver <b>Tabla 5</b> ).
---	--

---

<i>Riesgo de ITL</i>	Receptor sin registro en su HCE de cribado de ITL mediante PPD y/o IGRA previamente al día + 30 post-TR.
----------------------	--

---

<i>Riesgo de leishmaniasis</i>	Receptor residente en alguno de los municipios del suroeste de la CAM con alta incidencia de leishmaniasis en el momento del
--------------------------------	--

---

	estudio (Fuenlabrada, Leganés, Getafe y Humanes) o en los distritos de Villaverde y Usera de la ciudad de Madrid <sup>87</sup> y que no tuviera registrada serología previa frente a <i>Leishmania</i> spp. al día + 30 post-TR.
<i>Riesgo de sobreinmunosupresión</i>	Recuento en sangre periférica al día + 30 postrasplante de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> < 50 células/μL, linfocitos T CD8 <sup>+</sup> < 100 células/μL y/o niveles de complemento C3 < 83 mg/dL <sup>36,43</sup>

**ATG:** globulina antitimocítica; **CAM:** Comunidad Autónoma de Madrid; **CIN:** neoplasia cervical intraepitelial; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FGe:** filtrado glomerular estimado; **HCE:** historia clínica electrónica; **IGRA:** *Interferon-Gamma Release Assays*; **IgG:** inmunoglobulina G; **ITL:** infección tuberculosa latente; **PPD:** prueba cutánea de la tuberculina con derivado proteico purificado; **SISPAL:** Sistema de Información de Salud Pública de la Comunidad de Madrid; **TOS:** trasplante de órgano sólido; **TR:** trasplante renal; **VHA:** virus de la hepatitis A; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VNC13:** vacuna neumocócica conjugada 13 valente; **VNP23:** vacuna neumocócica polisacárida 23 valente; **VPH:** virus del papiloma humano.

**TABLA 8. DEFINICIONES DE CUMPLIMIENTO DE LAS MEDIDAS DEL BUNDLE DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN**

Evento	Definición
<i>Despistaje de alergia a antibióticos realizado</i>	Estudio de alergia a antibióticos realizada y validada por el servicio de Alergología del HU12O u hospital de referencia.
<i>Vacunación completa realizada (según protocolo vigente)<sup>91</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gripe: administración de una dosis de vacuna inactivada frente a gripe en el año del reclutamiento, bien durante la campaña estacional (a partir del primer mes postrasplante) o inter-temporada (a partir del tercer - sexto mes postrasplante).</li> <li>- Neumococo: pauta secuencial (VNC13 + VNP23) con un intervalo mínimo de ocho semanas; y una dosis de recuerdo</li> </ul>

	<p>con VNP23 siempre que hubieran transcurrido cinco años desde la anterior.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- VPH: administración de tres dosis (a los 0, 1-2 y 6 meses)</li><li>- VHA: administración de dos dosis (0 – 6 meses) con serología postvacunal positiva (anticuerpos IgG anti-VHA) entre uno y dos meses después de la vacunación. En pacientes que no seroconvirtieron, se consideró pauta completa si se administró una dosis de refuerzo adicional.</li><li>- VHB: administración de tres dosis (0, 1 y 6 meses) y serología postvacunal positiva (anticuerpos IgG anti-VHB &gt; 10 UI/mL) entre uno y dos meses después de completar la pauta de vacunación.</li></ul>
<i>Estudio inmigrante realizado</i>	Realización y registro en la HCE de serología frente a HTLV-1 y <i>T.cruzi</i> y serología frente <i>Strongyloides stercoralis</i> y detección en tres muestras de heces, según el caso.
<i>Cribado de leishmaniasis realizado</i>	Realización y registro en la HCE de serología frente a <i>Leishmania</i> spp. en receptores residentes en los municipios de Fuenlabrada, Leganés, Getafe y Humanes de la CAM y los distritos de Usera y Villaverde de la ciudad de Madrid <sup>87</sup> .
<i>Cribado pretrasplante habitual realizado</i>	Realización y registro en HCE de serología frente a VIH, VHB, VHC y sífilis.
<i>Cribado ITL realizado</i>	Realización y registro en HCE de PPD con <i>booster</i> a las cuatro semanas y/o IGRA.

---

<i>Profilaxis específicas realizadas</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- CMV: profilaxis con VGCV (900 mg diarios) durante seis meses en pacientes de alto riesgo (D+/R-) o durante tres meses en pacientes seropositivos (R+) con terapia de inducción con ATG. Realización periódica de PCR de CMV en sangre en R+ que no recibieron ATG para terapia anticipada en caso de positividad.</li><li>- <i>Toxoplasma gondii</i>: profilaxis extendida con trimetoprim-sulfametoxazol (160/800mg cada 72h) durante 12 meses y recomendación activa de medidas dietéticas de prevención de infección por escrito en receptores seronegativos.</li><li>- VEB: realización periódica de carga viral VEB hasta el mes + 12 postrasplante (mensual durante los primeros seis meses, bimensual posteriormente) en pacientes seronegativos (anti-EBNA IgG negativo).</li></ul>
<i>Profilaxis HGG realizada</i>	Terapia de reemplazo con Ig IV en dosis única de 0,4 g/Kg hasta alcanzar niveles IgG > 500mg/dl (determinación de IgG sérica cada tres semanas desde la infusión con nueva dosis en caso de no alcanzar niveles objetivo).
<i>Recomendaciones por sobreinmunosupresión realizadas</i>	Reducción acelerada de la dosis diaria de esteroides y disminución de la dosis de tacrólimus para concentraciones plasmáticas valle de 4-6 ng/mL, por parte del nefrólogo responsable, en receptores con recuento de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> < 50 céls/μL, linfocitos T CD8 <sup>+</sup> < 100 céls/μL y/o niveles complemento C3 < 83 mg/dL al día + 30 postrasplante.

---

<i>Profilaxis API realizada</i>	En pacientes con $\geq 2$ factores de riesgo de API <sup>139</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Realización de cultivo de esputo para hongos y radiografía de tórax periódica (cada 15 días) y/o si clínica respiratoria, durante los dos-tres primeros meses postrasplante.</li><li>- Administrar profilaxis con anidulafungina (dosis de carga de 200 mg IV el primer día, seguida de 100 mg IV cada 24 horas) durante un periodo de dos a cuatro semanas<sup>141</sup></li></ul>
<i>Profilaxis infecciones asociadas a la utilización de eculizumab realizada</i> <sup>91</sup>	Realización y registro en la HCE de vacunación completa frente a: <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b: una dosis única de vacuna conjugada, independientemente de la vacunación anterior.</li><li>- Neumococo: pauta secuencial VNC13+VNP23.</li><li>- Meningococo serogrupo B: dos dosis separadas mínimo ocho semanas.</li><li>- Meningococo serogrupo ACWY: dos dosis separadas mínimo ocho semanas.</li></ul> Recibir profilaxis antibiótica continua hasta al menos cuatro semanas después de la vacunación frente a meningococo (ciprofloxacino 500mg/día o penicilina V 250mg cada 12h)
<i>Suplementación con vitamina D realizada</i>	Suplementación con colecalciferol (25.000UI mensual) con determinación de niveles séricos 25-hidroxivitamina D a los 12 meses postrasplante.
<i>Tratamiento ITL realizado</i>	Isoniazida 300 mg diarios durante nueve meses.

---

**API:** aspergilosis pulmonar invasiva; **ATG:** globulina antitimocítica; **CMV:** citomegalovirus; **HCE:** historia clínica electrónica; **HGG:** hipogammaglobulinemia; **HTLV-1:** virus linfotrópico de células T humanas 1; **HU120:** Hospital

Universitario 12 de Octubre; **IGRA**: ensayo de liberación de interferón- $\gamma$ ; **IgG**: inmunoglobulina G; **Ig IV**: inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa; **ITL**: infección tuberculosa latente; **PCR**: reacción en cadena de la polimerasa; **PPD**: prueba cutánea de tuberculina con derivado proteico purificado; **TMP-SMX**: trimetoprima-sulfametoxazol; **TOS**: trasplante de órgano sólido; **UI**: unidades internacionales; **VEB**: virus de Epstein-Barr; **VGCV**: valganciclovir; **VHA**: virus de la hepatitis A; **VHB**: virus de la hepatitis B; **VHC**: virus de la hepatitis C; **VIH**: virus de inmunodeficiencia humana; **VNC13**: vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos; **VNP23**: vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos; **VPH**: virus del papiloma humano.

### 7.5. Aspectos éticos

A todos los participantes se les proporcionó una Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado (**Anexo 2**), el cual debía ser firmado por el propio paciente o por su representante legal antes de su inclusión en el estudio. Los datos e información de carácter personal de los pacientes fueron tratados de forma confidencial de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley 41/2002 de 14 de noviembre Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica, y la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica. El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HU120 (código interno: ref.no.16/342), con fecha de 15 de noviembre de 2016 (**Anexo 3**).

### 7.6. Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Las variables cuantitativas se expresaron mediante media o mediana como medidas de tendencia central; y desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RIC) como medidas de dispersión, respectivamente, en función de si la distribución se ajustaba o no a la normalidad. La normalidad de la distribución fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la igualdad de varianzas con la prueba de Levène.

Para comparar las variables cuantitativas continuas se utilizó la prueba de la t de Student cuando su distribución cumplía la normalidad; y mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon en caso contrario. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de  $\chi^2$ , excepto en los casos en los que la frecuencia absoluta esperada fue menor de 5, en cuyo caso se aplicó la prueba de Fisher.

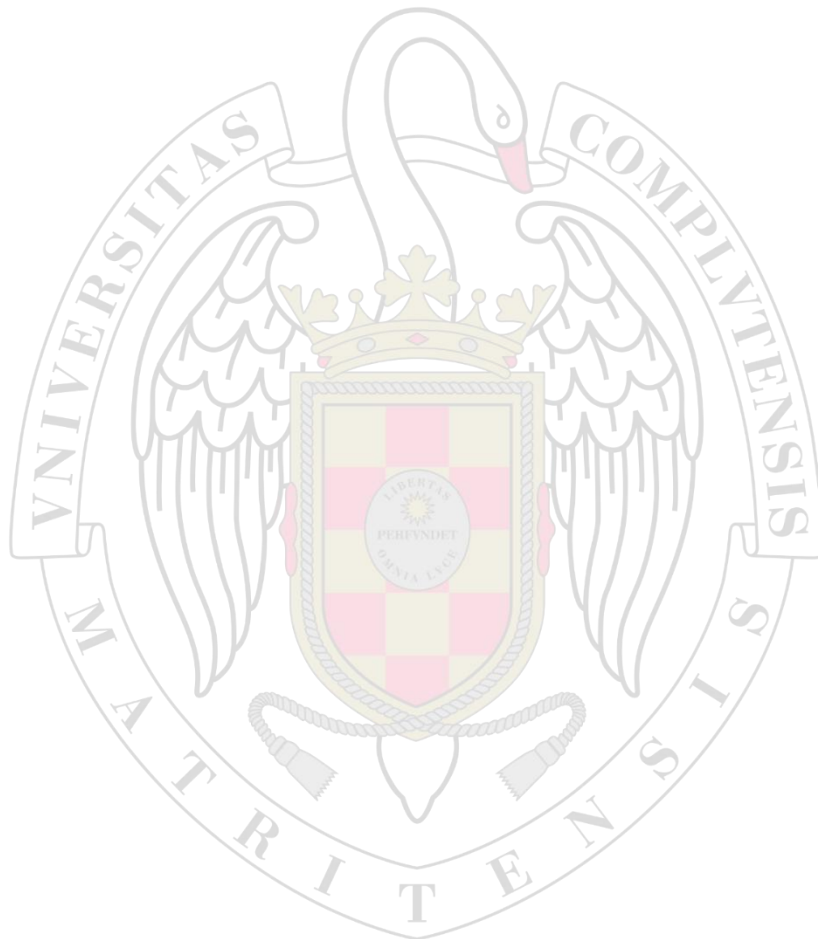
En los análisis basados en densidades de incidencia, el RR se estimó como la razón entre las tasas de incidencia (número de eventos dividido entre el tiempo total de seguimiento en trasplantes-año) de ambos grupos. En los casos en los que una de las cohortes presentó cero eventos, se aplicó la corrección de Haldane-Anscombe con adición de 0,5 a cada celda de la tabla de contingencia.

Las curvas de incidencia acumulada de infección fueron estimadas por el método no paramétrico de Kaplan-Meier y su representación gráfica mediante las curvas de supervivencia.

Todos los test de contraste de hipótesis fueron bilaterales (dos colas). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos y la generación de los gráficos se realizaron con el paquete estadístico de software SPSS versión 25.0 (IBM Corp., Chicago, Illinois, EE. UU.).

## 8.- Resultados

---



## 8.1. Descripción general de las cohortes: características clínicas y demográficas

En total, se incluyeron 307 receptores de trasplante renal: 159 en la cohorte pre-intervención (trasplantados entre el 1 de febrero de 2016 y el 30 de septiembre de 2017) y 148 en la cohorte de intervención (trasplantados entre el 1 de febrero de 2018 y el 30 de septiembre de 2019). Las características demográficas y clínicas de los receptores se detallan en la **Tabla 9**.

**TABLA 9. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES DE AMBAS COHORTES**

Variable	Cohorte	Cohorte	P-valor
	pre-intervención (n = 159)	intervención (n = 148)	
Edad del receptor, años (media ± DE)	56,1 ± 15,7	55,7 ± 15,8	0,672
Género del receptor (masculino) [n (%)]	108 (67,9)	95 (64,2)	0,621
TOS previo (n [%])	23 (18,2)	31 (20,9)	0,140
Tipo de TOS previo (n [%])			
Renal simple	19 (82,6)	28 (90,3)	0,443
Renal doble	1 (4,3)	2 (6,4)	1,000
Hepático	2 (6,9)	1 (3,2)	0,606
Hepato-Renal	1 (4,3)	0 (0,0)	0,426
Principales comorbilidades pretrasplante [n (%)]			
Hipertensión arterial	135 (84,9)	116 (78,4)	0,214
Diabetes mellitus	40 (25,2)	42 (28,4)	0,537
EPOC	19 (11,9)	12 (8,1)	0,144
Enfermedad aterotrombótica	35 (22,0)	41 (27,7)	0,307
Cardiopatía isquémica	13 (8,2)	16 (10,8)	0,553
Enfermedad arterial periférica	12 (7,5)	13 (8,8)	0,852
Accidente cerebrovascular	10 (6,3)	12 (8,1)	0,692
Hepatopatía crónica	7 (4,4)	6 (4,1)	1,000
Malignidad	25 (15,7)	31 (20,9)	0,344
Órgano sólido	23 (92,0)	28 (90,3)	0,989
Hematológica	2 (8,0)	3 (9,7)	1,000
Etiología de la enfermedad renal de base [n (%)]			
Glomerulonefritis	31 (19,5)	34 (23,0)	0,544
Nefropatía diabética	24 (15,1)	33 (22,3)	0,440
Enfermedad renal poliquística	27 (17,0)	18 (12,6)	0,520

Nefroangioesclerosis hipertensiva	16 (10,1)	14 (9,5)	0,798
Nefropatía intersticial crónica	14 (8,8)	12 (8,1)	0,842
Nefropatía por reflujo	6 (3,8)	5 (3,4)	0,831
Nefritis lúpica	3 (1,9)	3 (2,0)	0,842
Nefropatía congénita	3 (1,9)	2 (1,4)	0,713
No filiada	22 (13,8)	14 (9,5)	0,456
Otra <sup>a</sup>	13 (8,2)	13 (8,7)	0,646
Receptor perteneciente a otra área sanitaria <sup>b</sup>	8 (5,0)	11 (7,4)	0,531
Tipo de trasplante renal [n (%)]			
Riñón único	158 (99,4)	146 (98,6)	0,950
Riñón doble	1 (0,6)	2 (1,4)	0,931
Edad del donante, años (media ± DE)	54,9 ± 17,3	54,1 ± 16,8	0,681
Género del donante (masculino) [n (%)]	90 (56,6)	81 (54,7)	0,830
Tipo de donante [n (%)]			
Muerte encefálica	103 (64,8)	96 (64,9)	0,940
Asistolia	41 (25,7)	30 (20,2)	0,112
Donante vivo	15 (9,4)	22 (14,9)	0,142
Discordancia CMV (D+/R-) [n (%)]	10 (6,3)	20 (13,5)	<b>0,035</b>
Número incompatibilidades HLA (media [RIQ])	4 (3 - 5)	5 (4-5)	0,855
Terapia de inducción [n (%)]			
Ninguna	17 (10,7)	15 (10,1)	0,820
ATG	81 (50,9)	68 (45,9)	0,560
Basiliximab	60 (37,7)	63 (42,6)	0,467
Alemtuzumab	1 (0,6)	0 (0,0)	0,443
Eculizumab	0 (0,0)	2 (1,4)	0,232
Inmunosupresión primaria [n (%)]			
Corticosteroides	158 (99,4)	148 (100)	0,944
Tacrólimus	159 (100,0)	148 (100)	1,000
Micofenolato de mofetilo / ácido micofenólico	158 (99,4)	140 (94,6)	0,126
Azatioprina	1 (0,6)	0 (0,0)	0,445
Everólimus	0 (0,0)	8 (5,4)	<b>0,003</b>

**a)** Incluye toxicidad por fármacos anticalcineurínicos, microangiopatía trombótica, afectación por mieloma múltiple, nefrocalcinosis, nefronoptosis, esclerosis tuberosa, nefropatía hiperuricémica familiar y amiloidosis. **b)** Incluye receptores residentes en la Comunidad de Madrid fuera del área en la que el HU120 es centro de referencia para TOS (Aranjuez, Coslada, Alcalá de Henares, Pozuelo de Alarcón y Majadahonda) y de otras CC.AA. (Ciudad Real, Cáceres). **ATG:** globulina antitimocítica; **CC. AA:** Comunidades Autónomas. **CMV:** citomegalovirus; **D:** donante; **DE:** desviación estándar; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **HLA:** *human leukocyte antigen*; **R:** receptor; **RIQ:** rango intercuartílico; **TOS:** trasplante de órgano sólido.

Ambos grupos presentaron características demográficas similares. La edad media fue equiparable entre las cohortes (56,1 ± 15,7 años cohorte pre-intervención vs. 55,7 ± 15,8 años cohorte de intervención;  $p = 0,672$ ) con un predominio de varones en ambas (67,9% [108/159] vs. 64,2% [95/148],  $p = 0,621$ ). En cuanto a las comorbilidades pretrasplante, no se encontraron diferencias significativas, con una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos: hipertensión arterial (84,9% [135/159] vs. 78,4% [116/148],  $p = 0,214$ ), diabetes mellitus (25,2% [40/159] vs. 28,4% [42/148],  $p = 0,537$ ) y enfermedad aterotrombótica en sus diversas formas clínicas (22,0% [35/159] vs. 27,7% [41/148],  $p = 0,307$ ). Aproximadamente un quinto de los pacientes había recibido previamente un TOS, generalmente renal (18,2% [23/159] vs. 20,9% [31/148],  $p = 0,140$ ).

Respecto a la etiología de la enfermedad renal de base, en ambas cohortes la glomerulonefritis (19,5% [31/159] vs. 23,0% [34/148],  $p = 0,544$ ) y la nefropatía diabética (15,1% [24/159] vs. 22,3% [33/148],  $p = 0,440$ ) fueron predominantes, seguidas de la enfermedad renal poliquística (17,0% [27/159] vs. 12,6% [18/148],  $p = 0,520$ ) y la nefroangioesclerosis hipertensiva (10,1% [16/159] vs. 9,5% [14/148],  $p = 0,798$ ).

En cuanto al tipo de donación, tampoco hubo diferencias entre los grupos. En la mayor parte de las ocasiones tuvo lugar tras el diagnóstico de muerte encefálica (64,8% [103/159] vs. 64,9% [96/148],  $p = 0,940$ ), si bien la proporción de donantes tras muerte circulatoria (donación en asistolia) fue relevante (25,7% [41/159] vs. 20,2% [30/148],  $p = 0,112$ ).

En la práctica totalidad de los casos se trasplantó un único riñón (99,4% [158/159] vs 98,6% [146/148],  $p = 0,950$ ). La mediana de incompatibilidades HLA fue de 4 (RIQ: 3 -5) en la cohorte pre-intervención y de 5 (RIQ: 4-5) en la de intervención, sin diferencias significativas ( $p = 0,855$ ). En relación con la discordancia serológica frente a CMV, los pacientes de la cohorte de intervención presentaron una proporción significativamente mayor de discordancia en el

serostatus CMV (D+/R-), en comparación con la cohorte pre-intervención (6,3% [10/159] vs. 13,5% [20/148],  $p = 0,035$ ).

Respecto al tratamiento inmunosupresor, la administración de terapia de inducción en el momento del trasplante fue común entre los grupos, pues cerca de la mitad de ambas cohortes recibió ATG (50,9% [81/159] vs. 45,9% [68/148],  $p = 0,560$ ) y más de la tercera parte, basiliximab (37,1% [59/159] vs. 42,6% [64/148],  $p = 0,467$ ).

La pauta primaria de inmunosupresión consistió mayoritariamente en un régimen triple formado por tacrólimus, mofetil micofenolato o ácido micofenólico, y esteroides. El uso de inhibidores de la vía mTOR como parte de esta pauta fue excepcional; no obstante, se observó un mayor empleo de everólimus en la cohorte de intervención de forma estadísticamente significativa (0% [0/159] vs. 5,4% [8/148];  $p = 0,003$ ).

## **8.2. Descripción general de las cohortes: características de los receptores en relación con las medidas del *bundle***

La indicación de las medidas del *bundle* en cada una de las cohortes, basadas en el riesgo de los receptores al día + 30 postrasplante, se expone en la **Tabla 10**.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la indicación de estudio de alergia referida a antibióticos, con un porcentaje bajo de pacientes en ambos grupos (3,1% [5/159] vs. 5,4% [8/148];  $p = 0,484$ ).

Respecto a las infecciones inmunoprevenibles, todos los receptores de ambas cohortes presentaron indicación de vacunación antigripal anual al ser pacientes inmunodeprimidos. Se observó, de forma estadísticamente significativa, una mayor proporción de pacientes candidatos a vacunación antineumocócica, por pauta incompleta previa, en la cohorte pre-intervención (84,8% [134/159] vs. 74,3% [110/148];  $p = 0,044$ ), sin encontrarse diferencias en la indicación del resto de vacunas, tanto frente a VHB, VHA o VPH.

La proporción de receptores inmigrantes con riesgo de infecciones importadas fue similar y próxima al 20% en ambos grupos (17,6% [28/159] vs. 19,6% [29/148];  $p = 0,764$ ), con una distribución geográfica equiparable en cuanto a la procedencia de países de África, Centroamérica y América del Sur.

Cerca de la mitad de los receptores en ambas cohortes, presentaron un riesgo aumentado de infección por *Leishmania* spp., al residir en zonas endémicas del suroeste de la CAM<sup>87</sup> (43,4% [69/159] vs. 51,4% [76/148];  $p = 0,201$ ), así como de riesgo de toxoplasmosis al no presentar inmunidad previa, aunque sin alcanzar la significación estadística (49,7% [79/159] vs. 51,4% [76/148];  $p = 0,859$ ). Asimismo, la proporción de receptores con cribado incompleto o no registrado de ITL fue elevada en ambos grupos, aunque algo menor en la cohorte de intervención, pero sin ser estadísticamente significativo (97,4% [155/159] vs. 93,2% [138/148];  $p = 0,132$ ).

No se observaron tampoco diferencias en relación con el riesgo de infección por VEB (4,4% [7/159] vs. 4,1% [6/148];  $p = 1,000$ ) o con la indicación de profilaxis frente a CMV en receptores seropositivos que recibieron inducción con ATG (50,3% [80/159] vs. 46,0% [68/148];  $p = 0,515$ ). No obstante, se evidenció, de forma estadísticamente significativa, una mayor proporción de receptores en riesgo de infección por CMV por una mayor prevalencia de serodiscordancia D+/R- en la cohorte de intervención (6,3% [10/159] vs. 13,5% [20/148];  $p = 0,035$ ).

La proporción de pacientes con HGG fue cercana al 15% en ambos grupos (12,6% [20/159] vs. 14,9% [22/148];  $p = 0,677$ ), con niveles medios de IgG similares entre los receptores con HGG (433,4  $\pm$  44,0 mg/dL vs. 422,8  $\pm$  56,6 mg/dL;  $p = 0,763$ ). Por su parte, la prevalencia de pacientes con deficiencia de vitamina D fue significativamente mayor en la cohorte de intervención (31,5% [50/159] vs. 44,6% [66/148];  $p = 0,024$ ), con niveles medios próximos a la deficiencia grave entre los receptores con hipovitaminosis D (11,4  $\pm$  4,6 ng/mL vs. 10,9  $\pm$  4,2 ng/mL;  $p = 0,481$ ).

Por último, se detectó una tendencia no significativa hacia una mayor proporción de pacientes con sobreinmunosupresión en la cohorte pre-intervención (64,8% [103/159] vs 53,4% [79/148];  $p = 0,055$ ). Otros factores, como el riesgo de API (4,4% [7/159] vs. 4,1% [6/148];  $p = 1,000$ ) o de infección por bacterias encapsuladas (0,0% [0/159] vs. 1,3% [2/148];  $p = 0,232$ ) fueron poco frecuentes y sin diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes.

**TABLA 10. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES DE AMBAS COHORTES EN RELACIÓN CON LAS MEDIDAS DEL BUNDLE A DÍA + 30 POSTRASPLANTE**

Variable	Cohorte pre-intervención (n = 159)	Cohorte intervención (n = 148)	P-valor
Riesgo alergia a antibióticos	5 (3,1)	8 (5,4)	0,484
Riesgo infecciones inmunoprevenibles (sin vacunación completada)			
Gripe	159 (100,0)	148 (100,0)	1,000
Neumococo	134 (84,8)	110 (74,3)	<b>0,044</b>
VHB	44 (27,7)	41 (27,7)	1,000
VHA	18 (11,3)	19 (12,8)	0,816
VPH	1 (0,6)	1 (0,6)	1,000
Riesgo de infecciones importadas (receptor inmigrante) [n (%)]			
América del Sur <sup>a</sup>	19 (67,8)	21 (72,4)	0,680
Centroamérica <sup>b</sup>	3 (10,7)	3 (10,3)	1,000
África <sup>c</sup>	4 (14,2)	3 (10,3)	1,000
Asia <sup>d</sup>	2 (7,1)	2 (6,9)	1,000
Riesgo de leishmaniasis <sup>e</sup> [n (%)]	69 (43,4)	76 (51,4)	0,201
Riesgo ITL (sin cribado registrado)	155 (97,4)	138 (93,2)	0,132
Riesgo toxoplasmosis (IgG negativo)	79 (49,7)	76 (51,4)	0,859
Riesgo VEB (IgG anti-EBNA negativo)	7 (4,4)	6 (4,1)	1,000
Riesgo CMV			
D+/ R-	10 (6,3)	20 (13,5)	<b>0,035</b>
R + inducción con ATG	80 (50,3)	68 (46,0)	0,515
HGG IgG [n (%)]	20 (12,6)	22 (14,9)	0,677
Niveles séricos IgG, mg/dL (media ± DE)	433,4 ± 44,0	422,8 ± 56,6	0,763

Riesgo sobreinmunosupresión <sup>f</sup>	103 (64,8)	79 (53,4)	0,055
Riesgo API <sup>g</sup>	7 (4,4)	6 (4,1)	1,000
Riesgo infección bacterias encapsuladas	0 (0,0)	2 (1,3)	0,232
Hipovitaminosis D	50 (31,5)	66 (44,6)	<b>0,024</b>
Niveles séricos 25-hidroxivitamina D, ng/mL (media ± DE)	11,4 ± 4,6	10,9 ± 4,2	0,481

**a)** Incluye Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Perú, Venezuela; **b)** Incluye Honduras, El Salvador, Cuba, República Dominicana; **c)** Incluye Marruecos, Túnez, Egipto, Guinea Ecuatorial; **d)** Incluye China, Filipinas; **e)** Receptores residentes en municipios de Fuenlabrada, Leganés, Getafe y Humanes de la Comunidad Autónoma de Madrid y distritos de Usera y Villaverde de la ciudad de Madrid<sup>87</sup>; **f)** Linfocitos T CD4<sup>+</sup> < 50 células/μL, linfocitos T CD8<sup>+</sup> < 100 células/μL y/o niveles C3 < 83 mg/dL<sup>36,43</sup>; **g)** Receptores con ≥ 2 factores de riesgo: EPOC pretrasplante, bacteriemia postrasplante, retraso en la función del injerto y/o rechazo agudo en el mes previo<sup>139</sup>  
**API:** aspergilosis pulmonar invasiva; **ATG:** globulina antitímocítica; **CMV:** citomegalovirus; **D+:** donante seropositivo; **DE:** desviación estándar; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **HGG:** hipogammaglobulinemia IgG; **ITL:** infección tuberculosa latente; **R-:** receptor seronegativo; **R+:** receptor seropositivo; **VEB:** virus Epstein-Barr; **VHA:** virus hepatitis A; **VHB:** virus hepatitis B; **VHC:** virus hepatitis C; **VPH:** virus papiloma humano.

### **8.3. Cumplimiento del bundle de medidas de prevención de infección**

En el análisis del cumplimiento del *bundle* a los 12 meses postrasplante, se observó una mejora en la realización de múltiples intervenciones en la cohorte de intervención, en comparación con la cohorte pre-intervención.

En primer lugar, se observó un incremento significativo de la vacunación frente a la gripe, que aumentó del 34,6% [55/159] en la cohorte pre-intervención, al 80,4% [119/148] en la cohorte de intervención ( $p < 0,001$ ). De forma similar, la cobertura vacunal frente a neumococo aumentó del 22,3% en la cohorte pre-intervención [30/134] al 78,2% en la cohorte de intervención [86/110] ( $p < 0,001$ ), al igual que la vacunación frente a VHB (4,5% [2/44] vs. 63,4% [26/41];  $p < 0,001$ ) y VHA (0,0% [0/18] vs. 63,2% [12/19];  $p < 0,001$ ). La vacunación frente al VPH no se realizó en ninguno de los grupos en el contexto de un bajo porcentaje de receptores con indicación, según las recomendaciones vigentes en el momento del estudio<sup>91</sup>.

Respecto al cribado de infecciones importadas, se evidenció también un mayor despistaje en la cohorte de intervención, de la enfermedad de Chagas (4,3% [1/24] vs. 73,1% [19/26];  $p < 0,001$ ), de la infección por HTLV-1 (4,0% [1/25] vs. 85,7% [24/28];  $p < 0,001$ ) y de la estrongiloidiasis (14,3% [4/28] vs. 75,9% [22/29];  $p < 0,001$ ), de forma estadísticamente significativa.

Asimismo, el cribado de infección por *Leishmania* spp. en los receptores de zonas de riesgo, fue significativamente más frecuente en la cohorte de intervención, en comparación con la cohorte pre-intervención (4,3% [3/69] vs. 96,1% [73/76];  $p < 0,001$ ).

En cuanto al despistaje de la ITL, se documentó una mayor proporción de pacientes cribados en la cohorte de intervención mediante PPD y/o IGRA (1,3% [2/155] vs. 82,6% [114/138];  $p < 0,001$ ).

En esta cohorte, el cumplimiento fue superior cuando se indicó la realización de IGRA en comparación con PPD (92,7% [51/55] vs 75,9% [60/79];  $p = 0,021$ ), debido a la falta de asistencia a la lectura del resultado del PPD a las 48–72 horas y/o a la administración del *booster*. Se detectaron cinco casos de ITL en el período postrasplante en la cohorte de intervención (4,4% [5/114]), uno mediante PPD y cuatro con IGRA, y todos recibieron tratamiento (100% [5/5]). En la cohorte pre-intervención, los dos pacientes evaluados presentaron ITL y ambos recibieron tratamiento (100% [2/2]).

La profilaxis frente a CMV en receptores que recibieron inducción con ATG se cumplió de forma elevada y sin diferencias entre grupos (98,8% [79/80] vs. 100,0% [68/68];  $p = 0,988$ ), al igual que la profilaxis durante seis meses en el caso de serodiscordancia D+/R– (100,0% [10/10] vs. 95,0% [19/20];  $p = 0,968$ ).

En cuanto a la profilaxis frente a toxoplasmosis en receptores seronegativos, se observó un aumento significativo en la prolongación de TMP-SMX hasta los 12 meses en la cohorte de intervención (1,3% [1/79] vs. 19,7% [15/76];  $p < 0,001$ ) y en la entrega, por escrito, de las recomendaciones dietéticas específicas para su prevención (0,0% [0/79] vs. 55,3% [42/76];  $p < 0,001$ ).

La terapia de reemplazo con Ig IV en caso de HGG grave, fue significativamente más frecuente en la cohorte de intervención (5,0% [1/20] vs. 95,5% [21/22];  $p < 0,001$ ). La mayoría de los receptores de la cohorte de intervención que recibieron Ig IV lograron niveles séricos de IgG por encima de 500 mg/dL con una única dosis (niveles post-suplementación:  $649 \pm 102,5$  mg/dL). Únicamente dos pacientes (9,1% [2/22]) requirieron una segunda dosis de Ig IV debido a niveles persistentes de IgG  $< 500$  mg/dL a las tres semanas.

Asimismo, los pacientes que recibieron suplementación con vitamina D aumentaron, de forma significativa, del 34,0% [17/50] en la cohorte pre-intervención, al 66,7% [44/66] en la cohorte de intervención ( $p < 0,001$ ). A los 12 meses del TR, los niveles de 25-OH-vitamina D fueron significativamente más elevados en el grupo de la cohorte de intervención ( $23,8 \pm 12,6$  ng/mL) en comparación con la cohorte pre-intervención ( $15,3 \pm 4,5$  ng/mL;  $p < 0,001$ ).

Por su parte, la valoración reglada de la alergia a antibióticos aumentó de forma notable en la cohorte de intervención (0,0% [0/5] vs. 37,5% [3/8];  $p = 0,122$ ), aunque sin lograr la significación estadística. El cribado de infección por VIH, VHC y sífilis en la fase pretrasplante se había realizado en todos los casos, por lo que no existieron pacientes con indicación de su realización durante el periodo de estudio.

Finalmente, el descenso de inmunosupresión en pacientes con sobreinmunosupresión, fue ligeramente más frecuente en la cohorte de intervención, aunque sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (19,4% [20/103] vs. 25,3% [20/79];  $p = 0,534$ ), al igual que la profilaxis antifúngica en pacientes con riesgo de API (0,0% [0/7] vs. 33,3% [2/6];  $p = 0,089$ ).

La comparación detallada del cumplimiento de las recomendaciones y prácticas incluidas en el *bundle*, entre ambas cohortes, se resume en la **Tabla 11**.

**TABLA 11. COMPARACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LAS MEDIDAS DEL BUNDLE AL MES + 12 POSTRASPLANTE ENTRE LAS COHORTES.**

Cumplimiento <sup>a</sup> [n (%)]	Cohorte pre-intervención (n = 159)	Cohorte intervención (n = 148)	P-valor
Evaluación alergia a antibióticos	0,0 (0 / 5)	37,5 (3 / 8)	0,122
Vacunación gripe	34,6 (55 / 159)	80,4 (119 / 148)	<0,001
Vacunación neumococo	22,3 (30 / 134)	78,2 (86 / 110)	<0,001
Vacunación VHB	4,5 (2 / 44)	63,4 (26 / 41)	<0,001
Vacunación VHA	0,0 (0 / 18)	63,2 (12 / 19)	<0,001
Vacunación VPH	0,0 (0 / 1)	0,0 (0 / 1)	1,000
Cribado infecciones importadas			
Serología <i>T.cruzi</i>	4,2 (1 / 24)	73,1 (19 / 26)	<0,001
Serología <i>Strongyloides stercoralis</i>	14,3 (4 / 28)	75,9 (22 / 29)	<0,001
Serología HTLV-1	4,0 (1 / 25)	85,7 (24 / 28)	<0,001
Serología <i>Leishmania</i> spp.	4,3 (3 / 69)	96,1 (73 / 76)	<0,001
Cribado habitual infecciones pretrasplante			
Serología sífilis	100,0 (1 / 1)	100,0 (2 / 2)	1,00
Serología VIH	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	1,00
Serología VHC	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	1,00
Despistaje ITL (n [%])	1,3 (2 / 155)	82,6 (114 / 138)	<0,001
PPD	50,0 (1 / 2)	75,9 (60 / 79)	<0,001
IGRA	-	92,7 (51 / 55)	<0,001
IGRA + PPD	50,0(1 / 2)	75,0 (3 / 4)	0,462
Profilaxis CMV			
VGCV 3 meses post-inducción ATG	98,8 (79 / 80)	100,0 (68 / 68)	0,988
VGCV 6 meses en D+/R-	100,0 (10 / 10)	95,0 (19 / 20)	0,958
Profilaxis Toxoplasma R-			
12m TMP-SMX	1,3 (1 / 79)	19,7 /15 / 76)	<0,001
Recomendaciones dietéticas	0,0 (0 / 79)	55,3 (42 / 76)	<0,001
Profilaxis VEB			
Carga viral VEB en R- (anti-EBNA IgG)	100,0 (7 / 7)	100,0 (6 / 6)	1,000
Terapia de reemplazo con Ig IV en HGG grave	5,0 (1 / 20)	95,5 (21 / 22)	<0,001
Niveles séricos IgG post-Ig IV, mg/dL (media ± DE)	-	649,0 ± 102,5	-

Descenso de inmunosupresión en receptores con sobreinmunosupresión	19,4 (20 / 103)	25,3 (20 / 79)	0,534
Profilaxis API	0,0 (0 / 7)	33,3 (2 / 6)	0,079
Vacunación bacterias encapsuladas (eculizumab)	-	100,0 (2 / 2)	-
Suplementación con vitamina D	34[,0] (17 / 50)	66,7 (44 / 66)	<0,001
Niveles séricos 25-hidroxivitamina D a los 12 meses, ng/mL (media ± DE)	15,3 ± 4,5	23,8 ± 12,6	<0,001

a) (Número de pacientes con cumplimiento de la medida al mes + 12 post-TR / número de pacientes con indicación de realizar la medida a día +30 post-TR) x 100.

**ATG:** globulina antitimocítica; **C3:** factor de complemento C3; **CMV:** citomegalovirus; **HTLV-1:** virus linfotrópico de células T humanas tipo 1; **IGRA:** ensayo de liberación de interferón-gamma; **IgG:** inmunoglobulina G; **Ig IV:** Inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa; **ITL:** infección tuberculosa latente; **mTOR:** inhibidores de la diana **mecanicística** de rapamicina; **PPD:** prueba cutánea de derivado proteico purificado o tuberculina; **TMP-SMX:** trimetoprima-sulfametoxazol; **VEB:** virus Epstein-Barr; **VGCV:** valganciclovir; **VHA:** virus hepatitis A; **VHB:** virus hepatitis B; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VPH:** virus papiloma humano.

#### 8.4. Evolución postrasplante: complicaciones infecciosas

Entre el mes + 2 y el mes + 12 postrasplante, se registraron un total de 187 episodios de infección en 92 pacientes de la cohorte pre-intervención y 112 episodios en 63 pacientes de la cohorte de intervención. La incidencia acumulada de cualquier tipo de infección postrasplante a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de intervención en comparación con la cohorte pre-intervención (57,9% [92/159] vs. 42,6% [63/148];  $p = 0,037$ ) (**Tabla 12**). La aplicación del *bundle* se asoció a una reducción absoluta del riesgo (RAR) de infección postrasplante del 15,3% (IC95%: 4,2–26,4), lo que se traduce en un número necesario a *tratar* (NNT) de 6,5 pacientes (IC95%: 4–23), en quienes se debe aplicar el *bundle* para prevenir un episodio de infección durante el seguimiento. Esta reducción fue significativamente mayor en la infección grave (hospitalización y/o atención en urgencias), que disminuyó del 32,1% de la cohorte pre-intervención al 17,6% en la cohorte de intervención ( $p = 0,030$ ) con un NNT 7 (IC95%: 5–19) y en especial, en la infección grave de causa bacteriana (23,9% [38/159] vs. 13,5% [20/148];  $p =$

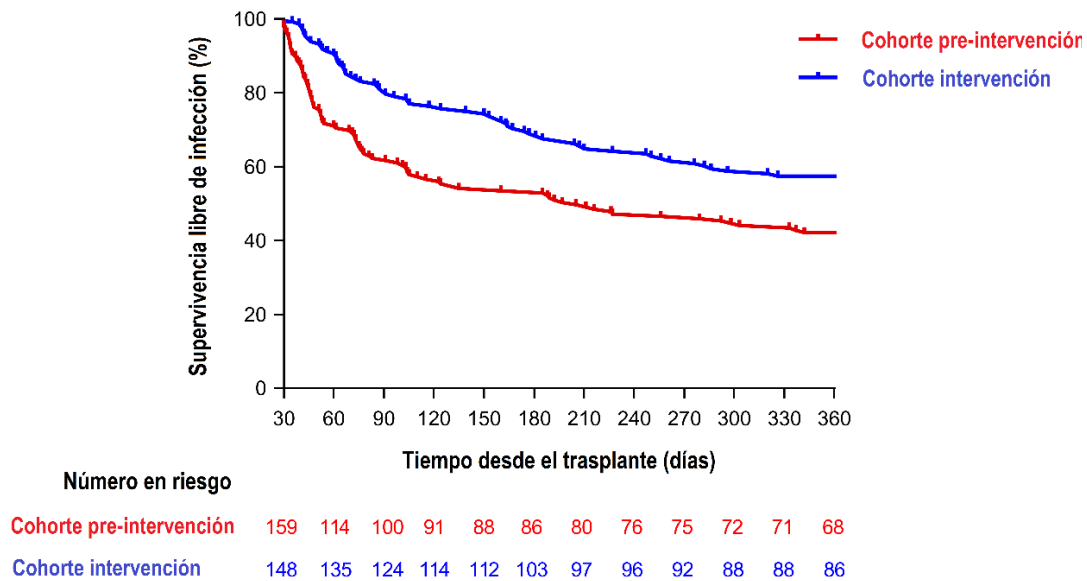
0,029) con un NNT 10 (IC95%: 6–56). Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infección viral grave (7,5% vs 6,3%,  $p = 0,668$ ), fúngica grave (2,5 % vs. 0,7 %;  $p = 0,373$ ) ni infección leve ambulatoria (27,0 % vs. 26,4 %;  $p = 0,891$ ) (**Tabla 12**).

Globalmente, el tiempo mediano hasta la ocurrencia del primer episodio de infección fue significativamente mayor en la cohorte de intervención, con 105 días (RIQ: 62,0–204,3), en comparación con 75 días (RIQ: 44,3–195,8) en la cohorte pre-intervención (log-rank  $p = 0,027$ ). La curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de infección postrasplante en ambas cohortes se representa en la **Figura 16**.

**TABLA 12. INCIDENCIA ACUMULADA DE EVENTOS DE INFECCIÓN A LOS 12 MESES POSTRASPLANTE**

Incidencia acumulada (n [%]) (mes + 2 a mes + 12 postrasplante)	Cohorte	Cohorte	P-valor
	pre-intervención (n = 159)	intervención (n = 148)	
Infección postrasplante (global)	92 (57,9)	63 (42,6)	0,037
Infección grave (hospitalización / urgencias)	51 (32,1)	26 (17,6)	0,003
Infección bacteriana grave	38 (23,9)	20 (13,5)	0,029
Infección fúngica grave	4 (2,5)	1 (0,7)	0,541
Infección viral grave	12 (7,5)	8 (6,3)	0,668
Infección leve (ambulatorio)	43 (27,0)	39 (26,4)	0,891
Mortalidad de causa infecciosa	2 (1,3)	2 (1,4)	1,000

**FIGURA 16. CURVA KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE INFECCIÓN POSTRASPLANTE EN AMBAS COHORTES (LOG RANK  $P = 0,027$ ).**



En relación con los síndromes clínicos, se observó una reducción en la tasa de incidencia en la cohorte de intervención en la mayoría de los tipos de infección, con significación estadística para pielonefritis aguda del injerto (14,9 vs. 25,9 por 100 trasplantes-año), con un RR de 0,55 (IC95%: 0,30–0,98;  $p = 0,031$ ) y bacteriemia (11,2 vs. 22,4 por 100 trasplantes-año), con un RR de 0,50 (IC95%: 0,25–0,95;  $p = 0,020$ ) (**Tabla 13**). En cuanto a la infección del tracto urinario inferior, se observó una reducción en la cohorte de intervención (39,1 vs. 29,6; RR 0,74; IC95%: 0,48–1,14;  $p = 0,160$ ), al igual que en la infección de herida quirúrgica (tardía) (2,7 vs. 0,7; RR 0,27; IC95%: 0,03–2,40;  $p = 0,377$ ) y la enfermedad por CMV (6,3 vs 4,5; RR 0,71; IC95%: 0,21–2,24;  $p = 0,531$ ), aunque ninguna de forma significativa.

Por su parte, la tasa de incidencia de infecciones digestivas (RR 0,86; IC95%: 0,38–1,92;  $p = 0,712$ ), intraabdominales (RR 1,25; IC95%: 0,36–4,49;  $p = 0,702$ ), de piel y partes blandas (RR 1,05; IC95%: 0,32–2,77;  $p = 0,920$ ) y de la neumonía e infección respiratoria de vías bajas (RR 0,92; IC95%: 0,38–2,13;  $p = 0,835$ ) fueron similares entre ambas cohortes, sin alcanzar diferencias significativas.

Los episodios de endocarditis infecciosa (RR 3,22; IC95%: 0,13–78,5;  $p = 0,304$ ), nefropatía por virus BK (RR 1,07; IC95% (0,07-17,18);  $p = 0,988$ ) y de infección fúngica invasiva (RR 0,36; IC95%: 0,01–8,72;  $p = 0,955$ ) fueron muy infrecuentes y sin diferencias significativas entre los grupos (**Tabla 13**).

Respecto a la caracterización microbiológica, en la **Tabla 14** y **Tabla 15** se detallan los microorganismos causantes de los episodios de infección y su tasa de incidencia, respectivamente. En ambos grupos, la mayor parte de los episodios fueron causados por bacilos gramnegativos, con predominio de *Escherichia coli* (21,4% [40/187] vs. 16,1% [16/112];  $p = 0,120$ ), *Klebsiella pneumoniae* (16,0% [30/187] vs. 15,1% [17/112],  $p = 0,086$ ) y *Pseudomonas aeruginosa* (5,9% [11/187] vs. 4,5% [5/112],  $p = 0,793$ ). En este sentido, se documentó una reducción del riesgo de infección por *Escherichia coli* en la cohorte de intervención, con una tasa de incidencia de 19,4 frente a 29,4 de la cohorte pre-intervención (RR 0,66; IC95% 0,38–1,10;  $p=0,091$ ), aunque sin alcanzar la significación estadística. También se observó un descenso en el riesgo de *Klebsiella pneumoniae* (13,9 vs. 10,5; RR 0,75;  $p = 0,413$ ) y *Pseudomonas aeruginosa* (8,4 vs. 5,9; RR 0,71;  $p = 0,465$ ), aunque de forma no significativa. Otras infecciones por bacilos gramnegativos, como *Enterobacter* spp. o *Proteus* spp., y cocos grampositivos, como *Enterococcus* spp. (10,5 vs. 8,2; RR 0,78;  $p = 0,796$ ) o neumococo (1,4 vs. 0,0; RR 0,22;  $p = 0,501$ ), presentaron tasas más bajas y sin diferencias relevantes entre cohortes.

**TABLA 13. TASA DE INCIDENCIA DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES POSTRASPLANTE**

	Cohorte pre-intervención (n = 159)	Cohorte intervención (n = 148)	RR (95% IC)	P-valor
<b>Tasa de incidencia</b> (por 100 trasplante-año)				
Infección tracto urinario inferior	39,1	29,6	0,74 (0,48-1,14)	0,160
Pielonefritis aguda del injerto	25,9	14,9	0,55 (0,30-0,98)	<b>0,031</b>
Bacteriemia	22,4	11,2	0,50 (0,25-0,95)	<b>0,020</b>
Infección digestiva	11,2	9,7	0,86 (0,38-1,92)	0,712
Infección herida quirúrgica <sup>a</sup>	2,7	0,7	0,27 (0,03-2,40)	0,377
Neumonía e infección del tracto respiratorio inferior	9,2	8,9	0,92 (0,38-2,13)	0,834
Infección piel y partes blandas	6,0	6,3	1,05 (0,32-2,77)	0,920
Infección intraabdominal	4,2	5,2	1,25 (0,36-4,49)	0,701
Bacteriemia asociada a catéter	2,1	0,7	0,36 (0,04-3,44)	0,626
Endocarditis infecciosa	0,0	0,7	3,22 (0,13-78,5)	0,304
Enfermedad por CMV	6,3	4,5	0,71 (0,21-2,23)	0,531
Nefropatía por virus BK	0,7	0,7	1,07 (0,07-17,2)	0,988
Infección fúngica invasiva	2,7	0,7	0,27 (0,03-2,40)	0,377

a) Incluye episodios de infección de lecho quirúrgico activas más allá de los primeros 30 días postrasplante e infección tardía de herida quirúrgica<sup>225,226</sup>

CMV: citomegalovirus; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Entre los virus, la infección por CMV fue el episodio más frecuente en ambos grupos (24,1% [45/187] vs. 25,0% [28/112],  $p = 0,965$ ), la mayoría como viremias asintomáticas, con pocos episodios documentados de enfermedad viral (4,8% [9/187] vs. 4,5% [5/112];  $p = 1,000$ ). En el análisis por densidad de incidencia, se observó una tendencia, aunque no significativa, a un menor riesgo de infección por CMV en el grupo de intervención durante el seguimiento (20,6 vs. 30,8; RR 0,67 IC95% 0,42-1,07;  $p = 0,094$ ). No se observaron diferencias en los episodios de infección por virus de la gripe, que fueron poco frecuentes en ambas cohortes (2,1% [4/187] vs. 1,8% [2/112],  $p = 0,986$ ). El único agente viral con diferencia estadísticamente significativa fue el

SARS-CoV-2, ausente en la cohorte pre-intervención, y con una tasa de 3,7 en la cohorte intervención (RR 11,8; IC95% 0,66–211,8;  $p = 0,025$ ), en relación con el contexto epidemiológico global al final del estudio<sup>231</sup>.

Por su parte, no se encontraron diferencias en la incidencia de infecciones importadas entre los receptores nacidos en el extranjero, con ningún caso reportado de enfermedad de Chagas ni de infección por HTLV-1. Solo se documentó un caso posible de estrongiloidiasis (serología positiva sin aislamiento en heces y sin síndrome de hiperinfestación) en la cohorte pre-intervención y ningún caso en el período de intervención, sin diferencia significativa en el riesgo (RR 0,36; IC95% 0,01-8,72;  $p = 0,955$ ). El resto de las infecciones por hongos y parásitos fueron muy infrecuentes y sin diferencias entre grupos (**Tabla 14** y **Tabla 15**).

Finalmente, no hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas a los 12 meses (2,5% [4/159] vs. 1,4% [2/148];  $p = 0,686$ ) entre los dos grupos. La mortalidad atribuida a causa infecciosa fue baja y similar en ambas cohortes (1,3 % vs. 1,4 %;  $p = 1,000$ ) (**Tabla 12**). Las causas de muerte de causa infecciosa en la cohorte pre-intervención incluyeron *shock* séptico y hemorrágico causado por la rotura de la arteria ilíaca interna, con aislamiento de *Escherichia coli* y *Rhizopus* spp. en muestras del injerto, así como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En la cohorte de intervención, las causas de muerte relacionadas con infección fueron *shock* séptico de origen biliar debido a *Klebsiella pneumoniae* y neumonía nosocomial sin filiación microbiológica.

TABLA 14. MICROORGANISMOS CAUSANTES DE LOS EPISODIOS DE INFECCIÓN

	Cohorte pre-intervención (n=187)	Cohorte intervención (n =112)	P-valor
<b>Microorganismo causante [n (%)]</b>			
<b>Bacterias</b>			
Cocos Gram positivos			
<i>Enterococcus</i> spp.	15 (8,0)	11 (9,8)	0,747
Estafilococos coagulasa-negativos	3 (1,6)	1 (0,9)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (1,1)	0 (0,0)	0,530
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1,1)	0 (0,0)	0,530
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
Bacilos Gram negativos			
<i>Escherichia coli</i>	40 (21,4)	16 (14,2)	0,120
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30 (16,0)	17 (15,1)	0,086
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (0,5)	1 (0,9)	1,000
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
Otra <i>Enterobacteriaceae</i>	16 (8,6)	11 (9,8)	0,872
<i>Proteus</i> spp.	2 (1,1)	1 (0,9)	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (5,9)	5 (4,5)	0,793
<i>Campylobacter</i> spp.	1 (0,5)	1 (0,9)	1,000
Otros			
<i>Clostridioides difficile</i>	5 (2,7)	3 (2,7)	1,000
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
<i>Nocardia</i> spp.	1 (0,5)	0 (0[,0])	1,000
<b>Virus</b>			
Herpesvirus			
VHS-1 y VHS-2	5 (2,7)	3 (2,7)	1,000
VVZ	3 (1,6)	2 (1,8)	1,000
CMV	45 (24,1)	28 (25,0)	0,965
Enfermedad por CMV	9 (4,8)	5 (4,5)	1,000
Otros			

Virus de la gripe	4 (2,1)	2 (1,8)	0,986
VRS	3 (1,6)	2 (1,6)	1,000
SARS-CoV-2	0 (0,0)	5 (4,5)	<b>0,007</b>
Viremia por poliomavirus BK	18 (9,6)	12 (10,7)	0,917
Nefropatía por virus BK	1 (0,5)	1 (0,9)	1,000
Rotavirus	1 (0,5)	2 (1,8)	0,558
VEB	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
HTLV-1	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
VHA	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
VHB	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
VPH	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
<b>Hongos</b>			1,000
<i>Candida</i> spp.	2 (1,1)	1 (0,9)	1,000
<i>Aspergillus</i> spp.	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
Mucorales	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
<b>Parásitos</b>			1,000
<i>Leishmania donovani</i> complex	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
<i>Toxoplasma gondii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
<i>Trypanosoma cruzi</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

**CMV:** citomegalovirus; **HTLV-1:** virus linfotrópico de células T humanas tipo 1; **SARS-CoV-2:** coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; **VEB:** virus Epstein-Barr; **VHS-1:** virus del herpes simple tipo 1; **VHS-2:** virus del herpes simple tipo 2; **VPH:** virus papiloma humano; **VRS:** virus respiratorio sincitial; **VVZ:** virus varicela-zóster.

**TABLA 15. TASA DE INCIDENCIA DE INFECCIÓN POSTRASPLANTE SEGÚN AGENTE CAUSAL**

	Cohorte pre-intervención (n=159)	Cohorte intervención (n =148)	RR (95% IC)	P-valor
<b>Tasa de incidencia</b> (por 100 trasplante-año)				
<b>Bacterias</b>				
Cocos Gram positivos				
<i>Enterococcus</i> spp.	10,5	8,2	0,78 (0,32-1,82)	0,786
Estafilococos coagulasa-				
negativos	2,1	0,7	0,35 (0,01-4,43)	0,424
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,6	0,7	1,06 (0,07-17,1)	0,969
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,4	0,0	0,22 (0,01-4,48)	0,501
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	0,6	0,0	0,36 (0,01–8,72)	0,955
Bacilos Gram negativos				
<i>Escherichia coli</i>	29,4	19,4	0,66 (0,38-1,10)	0,091
<i>Klebsiella</i> spp.	13,9	10,5	0,75 (0,35-1,56)	0,413
<i>Enterobacter</i> spp.	0,7	0,7	1,07 (0,07-17,18)	0,988
<i>Serratia marcescens</i>	0,7	0,0	0,36 (0,01–8,72)	0,955
Otra <i>Enterobacteriaceae</i>	11,2	8,2	0,73 (0,31-1,68)	0,450
<i>Proteus</i> spp.	1,4	0,7	0,53 (0,01-10,3)	0,661
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,4	5,9	0,71 (0,25-1,89)	0,465
<i>Campylobacter</i> spp.	0,6	0,7	1,07 (0,07-17,18)	0,988
Otros				
<i>Clostridioides difficile</i>	3,5	2,2	0,64 (0,09-3,29)	0,573
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000
<i>Nocardia</i> spp.	0,6	0,0	0,36 (0,01–8,72)	0,955
<b>Virus</b>				
Herpesvirus				
VHS-1 y VHS-2	4,2	2,2	0,53 (0,08-2,50)	0,390
VVZ	2,1	1,5	0,71 (0,12-4,29)	0,741

CMV	30,8	20,6	0,67 (0,42-1,07)	0,094
Enfermedad por CMV	6,3	3,7	0,71 (0,21-2,24)	0,531
<b>Otros</b>				
Virus de la gripe	2,8	2,2	0,78 (0,11-4,74)	0,795
VRS	2,1	0,7	0,36 (0,04-3,44)	0,626
SARS-CoV-2	0,0	3,7	11,8 (0,66-211,7)	<b>0,025</b>
Viremia por poliomavirus BK	12,6	8,9	0,71 (0,31-1,56)	0,366
Nefropatía por virus BK	0,7	0,7	1,07 (0,07-17,18)	0,988
Rotavirus	0,7	1,5	2,15 (0,19-23,70)	0,612
VEB	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000
HTLV-1	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000
VHA	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000
VHB	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000
VPH	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000
<b>Hongos</b>				
<i>Candida</i> spp.	1,4	0,7	0,53 (0,01-10,27)	0,661
<i>Aspergillus</i> spp.	0,7	0,0	0,36 (0,01-8,72)	0,955
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	0,7	0,0	0,36 (0,01-8,72)	0,955
Mucorales	0,7	0,0	0,36 (0,01-8,72)	0,955
<b>Parásitos</b>				
<i>Leishmania donovani</i> complex	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000
<i>Toxoplasma gondii</i>	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000
<i>Strongyloides stercoralis</i>	0,7	0,0	0,36 (0,01-8,72)	0,955
<i>Trypanosoma cruzi</i>	0,0	0,0	1,00 (NE)	1,000

**CMV:** citomegalovirus; **HTLV-1:** virus linfotrópico de células T humanas tipo 1; **IC:** intervalo de confianza; **NE:** no estimable; **RR:** riesgo relativo; **SARS-CoV-2:** coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; **VEB:** virus Epstein-Barr; **VHS-1:** virus del herpes simple tipo 1; **VHS-2:** virus del herpes simple tipo 2; **VPH:** virus papiloma humano; **VRS:** virus respiratorio sincitial; **VVZ:** virus varicela-zóster.

### 8.5. Evolución postrasplante: complicaciones no-infecciosas

En cuanto a las complicaciones de naturaleza no infecciosa, no se observaron diferencias en la incidencia de rechazo agudo a los 12 meses (6,3% [10/159] vs 6,1% [9/148];  $p = 0,262$ ) ni en la pérdida del injerto (2,5% [4/159] vs 0,7% [1/148];  $p = 0,132$ ), con baja incidencia de ambos eventos en las cohortes.

La incidencia de neoplasia *de novo* postrasplante a los 12 meses fue similar y próxima al 4% en ambos grupos (4,4% [7/159] vs 4,1% [6/148];  $p = 0,661$ ). Hubo cinco casos de tumor de órgano sólido, una malignidad cutánea y una neoplasia hematológica en la cohorte pre-intervención, en comparación con cuatro casos de tumor de órgano sólido, un cáncer cutáneo y una neoplasia hematológica en la cohorte de intervención.

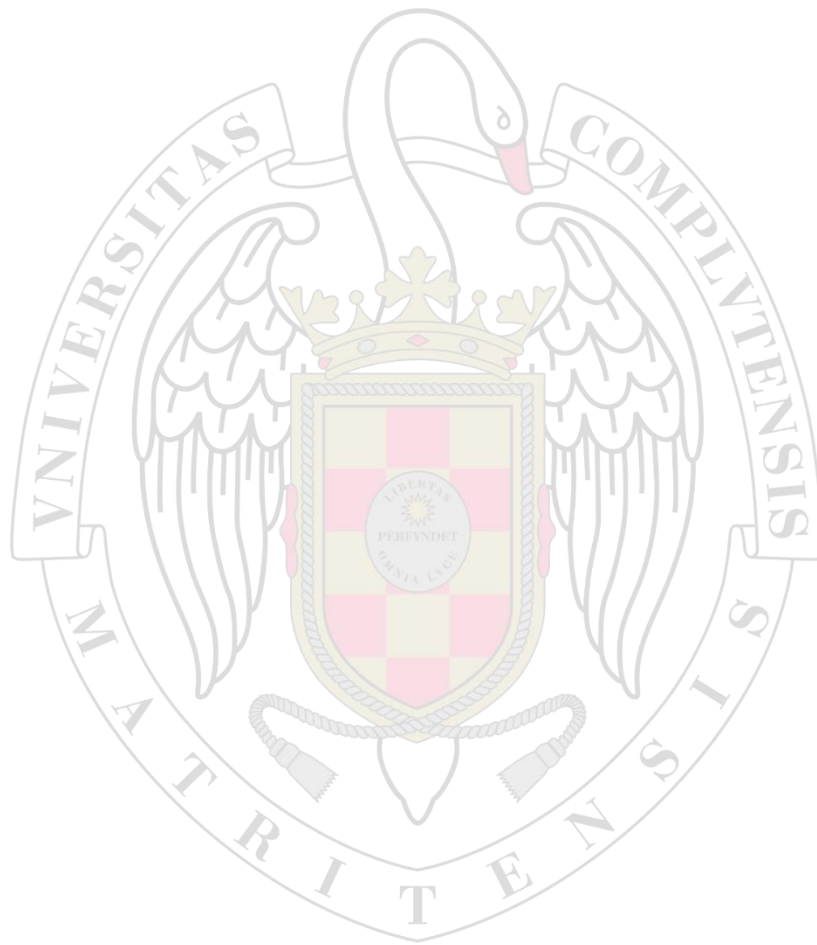
Finalmente, la mortalidad por cualquier causa a los 12 meses postrasplante fue baja en ambas cohortes y sin diferencias estadísticamente significativas (2,5% [4/159] vs. 1,4% [2/148];  $p = 0,695$ ) (Tabla 16).

**TABLA 16. INCIDENCIA ACUMULADA DE EVENTOS NO-INFECCIOSOS A LOS 12 MESES POSTRASPLANTE**

Incidencia acumulada a 12 meses (n [%])	Cohorte	Cohorte	P-valor
	pre-intervención (n = 159)	intervención (n = 148)	
Rechazo agudo del injerto	10 (6,3)	9 (6,1)	0,262
Pérdida del injerto	4 (2,5)	1 (0,7)	0,132
Neoplasia <i>de novo</i>	7 (4,4)	6 (4,1)	1,000
Mortalidad por todas las causas	4 (2,5)	2 (1,4)	0,686

## 9.- Discusión

---



La presente investigación surge de la necesidad de optimizar las estrategias actualmente utilizadas para individualizar el riesgo de infección en receptores de TR. En la práctica clínica, la aproximación con mayor grado de implantación sigue siendo la monitorización terapéutica de fármacos inmunosupresores —principalmente anticalcineurínicos e inhibidores de mTOR— estrategia que, sin embargo, resulta limitada para una estratificación precisa del riesgo<sup>8,14</sup>. Aunque la monitorización terapéutica de los inmunosupresores ha demostrado utilidad para estimar el riesgo de rechazo, su asociación con eventos atribuibles al exceso de inmunosupresión—como la infección postrasplante— es menos clara y consistente al ser un enfoque puramente farmacocinético y unidimensional basado en estrechos márgenes terapéuticos<sup>14,15</sup>. Por ello, resulta relevante incorporar en la toma de decisiones clínicas, parámetros adicionales que no sólo traduzcan el impacto del tratamiento inmunosupresor y el riesgo de sobreinmunosupresión, sino que tengan en cuenta otros aspectos clínicos y epidemiológicos que aumentan el riesgo de infección. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio prospectivo que analiza el efecto de la implementación de un conjunto multifacético de medidas, específicamente diseñado para reducir las complicaciones infecciosas después del TR.

A través de la aplicación de este *bundle*, hemos tratado de ofrecer una aproximación integradora de los múltiples determinantes que condicionan la vulnerabilidad individual del receptor de TOS a la infección. La formulación de este *bundle* está acompasado con la visión “holística” de la patogénesis de la infección postrasplante propuesta por Fishman<sup>232</sup>. En este modelo confluyen, por un lado, los efectos directamente atribuibles al tratamiento inmunosupresor, como el tipo de inducción empleada o la duración de la inmunosupresión; y, por otro, factores propios del huésped, que incluyen comorbilidades y exposiciones epidemiológicas, como colonizaciones previas o infecciones latentes del donante o receptor, entre otras<sup>232</sup>. De forma complementaria, el autor destaca que las estrategias de profilaxis antimicrobiana y la vigilancia microbiológica individualizada constituyen factores determinantes para reducir la incidencia y la gravedad de las infecciones en este grupo de pacientes, y por ello, deben considerarse igualmente en la

valoración del riesgo individual<sup>232</sup>. Sobre esta base, puede plantearse que el modelo inmunológico, basado en la determinación de inmunoglobulinas<sup>20</sup>, niveles de complemento<sup>36</sup> y de poblaciones linfocitarias<sup>43</sup>, podría ayudar a capturar ese estado neto de inmunosupresión; mientras que el modelo clínico, basado en la revisión de antecedentes clínicos y epidemiológicos, reflejaría principalmente la exposición ambiental y del huésped. Por ello, al combinar ambos conjuntos de variables, el *bundle* maximiza su capacidad de discriminación y predicción del riesgo individual de infección.

### 9.1.- Descripción general: perfil de riesgo y cumplimiento del *bundle*

En cuanto a las cohortes del estudio, consideramos que han sido muestras comparables al no presentar diferencias significativas en sus características basales, tanto en las **comorbilidades** previas al trasplante, equipos médicos o quirúrgicos, ni en el manejo postrasplante en nuestra institución (a excepción de la aplicación del *bundle*). No observamos diferencias en el perfil clínico de los pacientes que pudiera condicionar una mayor susceptibilidad infecciosa en alguno de los grupos, como en la prevalencia de diabetes o de EPOC para el riesgo concreto de API<sup>139,140</sup>. No obstante, cabe destacar que aproximadamente una quinta parte de los pacientes en ambas cohortes (18,2% vs. 20,9%,  $p = 0,140$ ) recibió previamente un TOS, generalmente renal, lo que implicó la existencia de inmunosupresión previa y un potencial riesgo de hiperinmunización. De hecho, cerca de la mitad de los receptores recibió ATG (50,3% vs. 45,9%;  $p = 0,560$ ) y más de la mitad de los pacientes presentaban criterios de **sobreinmunosupresión** por linfopenia CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> y/o hipocomplementemia C3 (64,8% vs. 53,4%;  $p = 0,055$ ). Esta situación evidencia el perfil de alto riesgo inmunológico de nuestra muestra y, probablemente, contribuyó al limitado cumplimiento de la recomendación de reducción de inmunosupresión por el nefrólogo responsable (19,4% vs. 25,3%;  $p = 0,534$ ), ante la percepción de un mayor riesgo de rechazo, especialmente en los pacientes con inducción con ATG, quienes con mayor frecuencia desarrollan linfopenia<sup>233</sup>. Asimismo, la mayor proporción de pacientes con criterios de sobreinmunosupresión en la cohorte pre-intervención, con una diferencia próxima a la

significación estadística ( $p= 0,055$ ), sugiere un riesgo potencialmente más elevado de infección en este grupo, lo que podría haber contribuido a acentuar las diferencias observadas en los episodios infecciosos, como se discutirá más adelante.

La única diferencia relevante en las características basales fue la mayor prevalencia del estado serológico de alto riesgo para **CMV** (D+/R-) en la cohorte de intervención (6,3% vs. 13,5%;  $p = 0,035$ ). A pesar de la mayor proporción de pacientes serodiscordantes, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de infección por CMV durante el seguimiento. De hecho, se identificó una tendencia hacia un menor riesgo de CMV en la cohorte de intervención, a pesar del potencial incremento de riesgo esperado (20,6 vs. 30,8; RR 0,67;  $p = 0,094$ ). En este contexto, el uso de inhibidores de la vía mTOR —particularmente everólimus— como parte del esquema primario de inmunosupresión fue significativamente más frecuente en la cohorte de intervención (0 % vs. 5,4 %;  $p = 0,003$ ). Este hallazgo podría reflejar el mayor riesgo basal de infección por CMV en dicho grupo y, al mismo tiempo, haber contribuido a la tendencia observada hacia una reducción de los episodios<sup>234</sup>.

Otro aspecto relevante en ambas cohortes fue la elevada proporción de **receptores inmigrantes** con riesgo de infecciones importadas, que alcanzó cifras cercanas al 20% en ambos grupos, con una frecuencia ligeramente superior en la cohorte de intervención (17,6% vs. 19,6%;  $p = 0,764$ ), en línea con el aumento progresivo de población inmigrante sometida a TR en nuestro país<sup>72,79</sup>. En nuestra serie, la distribución geográfica estuvo constituida mayoritariamente por inmigrantes procedentes de América del Sur, quienes representaron aproximadamente el 70% de los receptores foráneos en ambos grupos, principalmente originarios de Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú, Brasil, Chile y Venezuela. Este hallazgo pone de manifiesto el incremento sostenido y documentado de receptores de TR nacidos en el extranjero que acuden con más frecuencia a centros de trasplante en países occidentales<sup>72,79</sup> y la necesidad creciente de un cribado sistemático de enfermedades importadas de forma dirigida<sup>70,79</sup>. De hecho, nuestros resultados reflejaron esta situación: en ausencia de una revisión protocolizada de dichas infecciones (cohorte

pre-intervención), el porcentaje de cribado documentado fue bajo (enfermedad de Chagas 4,3%; infección por HTLV-1 4,0%; estrogiloidiasis 14,3%), sin poder excluir que algunas determinaciones se hubieran realizado, sin constancia documental, en los hospitales de referencia de receptores procedentes de otras áreas sanitarias. En contraste, la implementación de un protocolo estructurado y dirigido (cohorte de intervención) se asoció con una mejora sustancial en las tasas de cribado (enfermedad de Chagas 73,1%; infección por HTLV-1 85,7%; estrogiloidiasis 75,9%;  $p < 0,001$ ). Aunque en nuestra muestra no se detectó ningún caso de enfermedad de Chagas ni de infección por HTLV-1 — en consonancia con la baja prevalencia reportada en población inmigrante en España, aproximadamente 2,1% para infección por *T.cruzi*<sup>235</sup> y 0,5–0,6% para HTLV-1 en programas de cribado<sup>236</sup> —, sí se identificó un posible caso de estrogiloidiasis postrasplante en la cohorte pre-intervención. Este hecho refuerza la pertinencia del cribado incluso en escenarios de baja frecuencia y en especial, durante los primeros meses postrasplante donde se ha documentado mayor riesgo de reactivación<sup>235–237</sup>.

Uno de los aspectos más destacables de la aplicación del *bundle* fue la mejora significativa en el cumplimiento del calendario vacunal. En este sentido, los receptores de TR de ambas cohortes fueron seguidos durante el mismo rango de meses desde su inclusión (febrero-septiembre), que abarcaba la temporada de **gripe** estacional. Aunque todos los receptores tenían indicación de vacunación antigripal durante la campaña anual, en la cohorte pre-intervención la cobertura vacunal fue únicamente del 34,6%. La recomendación activa de esta vacunación, incorporada como parte del *bundle*, se asoció con un aumento significativo de la cobertura, que alcanzó el 80,4%. Este hallazgo subraya la necesidad de sensibilizar, tanto a los pacientes como a los profesionales sanitarios, sobre la relevancia de la vacunación, y refuerza que el recordatorio en cada campaña constituye una estrategia esencial para mejorar la adherencia<sup>104</sup>. Aunque se documentaron menos episodios de gripe en la cohorte de intervención (2,1% vs 1,8%;  $p = 0,986$ ), la diferencia no alcanzó significación estadística, pese a la mayor cobertura vacunal. Este hallazgo probablemente obedezca al reducido número de episodios en ambas cohortes, debido a la baja exposición global de estos pacientes (favorecida por un mayor autocuidado), así como por un posible infradiagnóstico

derivado de presentaciones clínicas atípicas y de la ausencia de confirmación microbiológica sistemática<sup>238</sup>, ya que el efecto protector de esta medida está ampliamente demostrado en el entorno del TOS<sup>101,103,104,106</sup>.

De forma similar, la cobertura vacunal frente a neumococo fue subóptima antes de la aplicación del *bundle*, con únicamente un 22,3% de pacientes correctamente vacunados en la cohorte pre-intervención, de acuerdo con las recomendaciones oficiales vigentes en el momento del estudio<sup>91</sup>. Este bajo nivel de cobertura se vio probablemente condicionado por la complejidad y heterogeneidad de las pautas del calendario vacunal previo, con las combinaciones de la VNC13 y VNP23<sup>91,99,110</sup>. La recomendación activa de esta vacunación, con derivación sistemática al servicio de Medicina Preventiva, se asoció con un incremento significativo en la cobertura vacunal completa, que alcanzó el 78,2% ( $p < 0,001$ ). Este hallazgo, sumado a la reciente simplificación desde 2023 de las pautas de vacunación frente a neumococo en la Comunidad Autónoma de Madrid con la incorporación de la VNC20<sup>110</sup>, permite ser optimistas respecto a la mejora progresiva de las estrategias de esta inmunización en receptores de TR en todos los niveles asistenciales, en especial en Atención Primaria, y no sólo desde los servicios de Medicina Preventiva. A pesar de la mejoría observada en la cobertura vacunal, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. No obstante, resulta destacable la ausencia de casos en la cohorte de intervención, frente a los dos episodios registrados en la cohorte pre-intervención. La escasa frecuencia de eventos y la limitada duración del seguimiento (11 meses), insuficiente para captar un mayor número de casos, probablemente expliquen la falta de significación estadística.

Igualmente, se documentó una mejora marcada de la cobertura vacunal frente a VHB (4,5% vs. 63,4%;  $p < 0,001$ ) y VHA en receptores seronegativos (0,0% vs. 63,2%;  $p < 0,001$ ).

De forma conjunta, estos resultados en el ámbito de la vacunación ponen de manifiesto la necesidad de una reevaluación continua del grado de adherencia a los protocolos de inmunización y su recomendación proactiva, dado que se asumía un nivel de cumplimiento

superior al realmente observado antes de la intervención. Asimismo, destacan que esta recomendación es una estrategia viable en todos los niveles asistenciales en los que son atendidos estos pacientes, con un papel central de la Atención Primaria como núcleo habitual de la actividad vacunal, o, en su defecto, mediante protocolos conjuntos con los servicios de Medicina Preventiva<sup>91,92,95</sup>.

Otro hallazgo relevante de nuestro estudio fue el porcentaje de pacientes con historia referida de **alergia a antibióticos**, que se situó alrededor del 5% en ambos grupos. Como se ha expuesto previamente, las alergias a antibióticos no confirmadas en receptores de TOS tienen un impacto en el pronóstico, ya que pueden conducir al uso innecesario de antibióticos de amplio espectro y/o “de segunda línea” que aumentan los riesgos de efectos adversos, infecciones por microorganismos multirresistentes, costes en la atención médica e incluso la mortalidad<sup>133,136</sup>. A pesar de estas implicaciones, el estudio reglado de la alergia referida a antibióticos, no se realizó en ningún caso previamente a la aplicación del *bundle*, con una mejoría significativa en dicha evaluación tras su incorporación, aunque con porcentajes de cribado modestos, a pesar del escaso número de pacientes con indicación (37,5% [3/8];  $p = 0,122$ ). En este punto, podría ser interesante intensificar y agilizar los circuitos de derivación a los servicios de Alergología de los receptores de TOS, con el objetivo de reducir los condicionantes descritos de dificultad de estudio, como la documentación deficiente, las barreras logísticas y la escasez de recursos y protocolos específicos en el entorno del trasplante<sup>239</sup>.

Otro factor epidemiológico de interés fue el riesgo aumentado de infección por ***Leishmania spp.***, que se documentó entorno al 50% de los receptores de ambos grupos, al ser seronegativos y residir en zonas endémicas del suroeste de la Comunidad de Madrid<sup>87</sup>, próximas a nuestro hospital, en un periodo próximo al brote documentado en esta Comunidad Autónoma<sup>82,86</sup>. El cribado fue poco frecuente antes de la implementación del *bundle* (4,3% [3/69]), mientras que, tras su aplicación, se alcanzó un elevado nivel de cumplimiento (96,1% [73/76];  $p < 0,001$ ), probablemente facilitado por tratarse de una determinación serológica única. A pesar del

elevado número de receptores cribados en nuestra cohorte y de su potencial mayor riesgo, no se identificó ningún caso de infección por *Leishmania* spp., ni clínica ni asintomática. Este hallazgo podría explicarse por la baja sensibilidad de la serología en pacientes trasplantados, que oscila entre 5% y 10% para la detección de infección asintomática<sup>89</sup>, lo que limita su capacidad para detectar infecciones subclínicas, en comparación con la PCR y las pruebas de inmunidad celular<sup>89,240</sup>. Entre estas, destacan el *Cell Proliferation Assay* (CPA), considerado el método de referencia, que evalúa la respuesta de linfocitos T frente a antígenos específicos de *Leishmania* (*soluble leishmanial antigen* - SLA), y la determinación de la quimiocina CXCL10 en sangre total estimulada con SLA, más sencilla de realizar y con un rendimiento diagnóstico excelente (AUC 0,96; sensibilidad 93%; especificidad 95% respecto a CPA)<sup>240</sup>. Ambas técnicas permiten la detección de infección asintomática hasta en el 28% de los casos, frente a solo un 8% mediante serología<sup>240</sup>, aunque su aplicación rutinaria se ve limitada por la necesidad de laboratorios especializados, costes elevados y la falta de protocolos estandarizados<sup>89,240</sup>. En nuestro caso, la serología se implementó con carácter exploratorio dada su amplia accesibilidad. Sin embargo, la ausencia de casos identificados y la baja sensibilidad reportada hacen insuficiente su recomendación sistemática como estrategia de cribado en pacientes trasplantados y debería considerarse su valoración mediante técnicas más precisas.

En relación con el riesgo de **toxoplasmosis**, destaca también la elevada proporción de receptores seronegativos en ambas cohortes, cercana al 50%. La prolongación de la profilaxis con TMP-SMX de 9 a 12 meses mostró un bajo grado de cumplimiento en la cohorte de intervención (19,7%), dado que la mayoría de los pacientes suspendió el tratamiento a los 9 meses, coincidiendo con la finalización del esquema habitual frente a otros patógenos oportunistas como *P. jirovecii*<sup>66,118</sup>. No se registraron casos de toxoplasmosis en ninguno de los grupos, independientemente de la duración de la profilaxis. Es posible que esta nula incidencia de casos, junto con la evidencia aún limitada sobre la prolongación de la profilaxis y la ausencia de recordatorios tras la indicación inicial, contribuyera al escaso cumplimiento por parte de los nefrólogos responsables, motivado por una menor

convicción sobre la relevancia de esta medida, más que por un problema de adherencia de los pacientes trasplantados. En contraposición, la entrega de recomendaciones dietéticas por escrito para su prevención y la documentación por escrito en el informe clínico se incrementó de manera sustancial (0% a 55,3%;  $p < 0,001$ ). Por su sencillez y valor educativo, consideramos adecuada su incorporación de forma protocolizada en las consultas de seguimiento.

Asimismo, la proporción de receptores con cribado incompleto o no registrado de ITL al día +30 postrasplante fue elevada en ambos grupos (97,4% [155/159] vs. 93,2% [138/148];  $p = 0,132$ ). Este bajo porcentaje de cribado observado creemos que responde a varios factores. En primer lugar, es probable que una parte de los pacientes hubiera sido evaluada en sus hospitales de referencia; sin embargo, la ausencia de un registro integrado imposibilitó verificar dicha información, lo que probablemente contribuyó a una infraestimación del cribado realmente realizado. En según lugar, la estrategia empleada de forma habitual en el momento del estudio se basaba en la PPD, una técnica con limitaciones logísticas importantes al requerir al menos dos visitas para su lectura, sumado a una dosis de refuerzo (“booster”) debido a la inmunosupresión, lo que implicaba hasta cuatro visitas hospitalarias<sup>151</sup>. A ello se añadió que no existía un protocolo estandarizado de verificación de la ITL, por lo que la indicación y comprobación dependía de la iniciativa del nefrólogo responsable, lo que contribuyó a una elevada variabilidad clínica, con pérdidas de seguimiento y baja adherencia global. Con la implementación del *bundle*, el cumplimiento del cribado de ITL aumentó de forma muy significativa (1,3% vs. 82,6%;  $p < 0,001$ ). Este cumplimiento fue superior cuando se indicó la realización de IGRA en comparación con PPD (92,7% vs 75,9%;  $p = 0,021$ ), probablemente debido a la simplicidad de la prueba que requiere únicamente una determinación analítica<sup>143</sup>. Por este motivo, se decidió modificar el protocolo de detección de ITL, tal como se ha señalado previamente. No obstante, el número de pacientes en los que se realizaron ambas pruebas de forma simultánea fue muy reducido (un paciente en la cohorte pre-intervención y tres en la cohorte de intervención), lo que impidió comparar directamente la eficacia de ambas estrategias. En conjunto, estos hallazgos respaldan el uso

preferente de IGRA en receptores de TR, dado su mayor grado de cumplimiento y la ausencia de interferencias relacionadas con la vacunación con BCG respecto a la PPD<sup>143,150,241</sup>. Asimismo, ponen de relieve que la protocolización del cribado, junto con la recomendación activa por parte del equipo médico, son elementos clave para optimizar la detección de la ITL, en línea con lo previamente descrito en la literatura<sup>95,156</sup>. Aun así, reconocemos que esta valoración debería haberse realizado sistemáticamente en la etapa pretrasplante, con el fin de instaurar tratamiento frente a la ITL y reducir al mínimo el riesgo de reactivación tras el trasplante. Este aspecto constituye una de las principales limitaciones del *bundle*, como se detallará más adelante, dado que la programación de más de una visita dentro del protocolo (con evaluaciones tanto pre- como postrasplante) planteó importantes desafíos logísticos, en términos de tiempo y recursos humanos. Además, las guías KDIGO y la Sociedad Americana de Trasplantes reconocen que en situaciones clínicas donde el retraso del trasplante podría comprometer la supervivencia o el acceso al procedimiento, es aceptable iniciar el trasplante y continuar la profilaxis con isoniazida en el periodo postrasplante, siempre bajo estrecha monitorización clínica y bioquímica<sup>66,118</sup>. De hecho, en la cohorte de intervención se identificaron cinco casos de ITL en el periodo postrasplante, todos ellos tratados durante el seguimiento con buena tolerancia y sin evidencia de progresión a enfermedad tuberculosa. En la cohorte pre-intervención, los dos pacientes evaluados presentaron igualmente ITL y ambos recibieron tratamiento sin complicaciones. Sin embargo, es probable que en este grupo existieran casos adicionales no diagnosticados, debido a la baja tasa de detección alcanzada.

Otro hallazgo destacable fue la proporción de pacientes con **hipogammaglobulinemia IgG** al día +30 postrasplante, que se situó en torno al 15% en ambos grupos, con niveles medios de IgG similares entre los receptores afectados ( $433,4 \pm 44,0$  mg/dL vs.  $422,8 \pm 56,6$ ;  $p = 0,763$ ). Este hallazgo traduce un riesgo aumentado en nuestra muestra de infecciones globales, especialmente bacterianas, bacteriemia y pielonefritis aguda del injerto, tal y como se ha documentado en la literatura<sup>20,23,26</sup> y refuerza la importancia de la monitorización inmunológica

en el seguimiento postrasplante como herramienta para estratificar el riesgo, ajustar el seguimiento y las intervenciones preventivas de forma individualizada<sup>20</sup>. La mayoría de los receptores tratados alcanzaron niveles séricos de IgG > 500 mg/dL a las tres semanas tras una única dosis (media post-suplementación: 649 ± 102,5 mg/dL), con solo dos pacientes con necesidad de una segunda administración para obtener dichos niveles. La mejoría de la hipogammaglobulinemia observada parece deberse, de forma predominante, a la terapia sustitutiva con Ig IV, dado que el intervalo temporal de medición (tres semanas) es demasiado breve para atribuirlo a otros factores, como la recuperación de la función renal o la reducción progresiva de la inmunosupresión<sup>242</sup>. Estos resultados respaldan la eficacia de la reposición precoz como estrategia para la corrección bioquímica de la HGG grave y su potencial relevancia en la prevención de complicaciones infecciosas, como se comentará más adelante.

Finalmente, otro aspecto relevante de las características basales de nuestro estudio fue la prevalencia de pacientes con deficiencia de **vitamina D**, significativamente mayor en la cohorte de intervención (31,5% vs. 44,6%;  $p = 0,024$ ) y con niveles medios próximos al umbral de deficiencia grave<sup>180</sup> en ambas cohortes (11,4 ± 4,6 ng/mL vs. 10,9 ± 4,2 ng/mL;  $p = 0,481$ ). La aplicación del *bundle* se asoció a un aumento significativo del porcentaje de pacientes que recibieron suplementación con vitamina D (34,0% vs. 66,7%;  $p < 0,001$ ), así como a una mejora en los niveles medios de 25-hidroxivitamina D, que alcanzaron valores dentro del rango de normalidad en el grupo de intervención tras la suplementación (15,3 ± 4,5 ng/mL vs. 23,8 ± 12,6 ng/mL;  $p < 0,001$ ). Por ello, consideramos que la identificación sistemática y la corrección de la hipovitaminosis D constituye una intervención sencilla en la práctica clínica postrasplante, con un impacto potencialmente relevante, dado que su deficiencia se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones postrasplante, rechazo agudo del injerto e, incluso, mortalidad<sup>172,174,183,186</sup>.

## 9.2.- Efecto del *bundle* sobre los eventos de infección

La incidencia acumulada de infección postrasplante a 12 meses fue significativamente menor en la cohorte de intervención (57,9% vs. 42,6%;  $p = 0,037$ ), con una menor frecuencia de infecciones

graves que requirieron hospitalización y/o atención en urgencias, las cuales disminuyeron del 32,1% al 17,6% ( $p = 0,030$ ). En particular, se observó una reducción significativa de las infecciones de origen bacteriano (23,9% vs. 13,5%;  $p = 0,029$ ), en concreto de la pielonefritis del injerto (RR = 0,55;  $p = 0,031$ ) y de la bacteriemia (RR = 0,50;  $p = 0,020$ ), con una menor frecuencia de episodios causados por bacilos gramnegativos, fundamentalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Además, los pacientes de la cohorte de intervención tardaron más tiempo en presentar un primer episodio infeccioso (105 días vs. 75 días; log-rank  $p = 0,027$ ; **Figura 16**).

Cabe destacar que la evaluación de los episodios de infección se realizó entre el mes +2 y el mes +12 postrasplante, con exclusión deliberada del primer mes postrasplante en ambos grupos. Este diseño metodológico tuvo como objetivo identificar diferencias potencialmente atribuibles al *bundle* aplicado en el día +30, lo que explica el mayor tiempo observado hasta el primer episodio y la menor frecuencia de infecciones típicas del periodo inmediato postrasplante, como la infección del tracto urinario, la infección de herida quirúrgica o la bacteriemia asociada a catéter<sup>243,244</sup>. Además, el análisis basado en tasas de incidencia aporta valor al cuantificar, no solo la proporción de pacientes afectados, sino la velocidad de aparición de nuevos episodios en relación al tiempo en riesgo<sup>245</sup>, lo que consideramos ofrece una medida más sensible para evaluar la intervenciones preventivas del *bundle*.

La reducción observada en los episodios de infección podría explicarse por diversos factores. Por un lado, consideramos que una medida con impacto fue la utilización de terapia de **reemplazo con Ig IV** en pacientes con HGG grave, que consiguió la recuperación de niveles séricos de IgG en los pacientes tratados, la mayoría con una única dosis. Como se ha señalado previamente, la presencia de HGG en el primer mes post-TR se ha asociado con una mayor incidencia de infecciones, en particular bacterianas, bacteriemia y pielonefritis aguda del injerto<sup>20,23,26</sup>. Asimismo, la terapia de reemplazo con Ig IV ha demostrado ser eficaz en la reducción de la incidencia de infecciones postrasplante en otras poblaciones de receptores de TOS, como los de

trasplante cardiaco o pulmonar<sup>29,31,32</sup>. En concordancia con esta evidencia, en nuestra cohorte los eventos que experimentaron una mayor reducción tras la suplementación y corrección de los niveles de IgG, fueron precisamente los de origen bacteriano, la pielonefritis aguda del injerto y la bacteriemia, lo que refuerza la plausibilidad del beneficio conferido por la corrección de la HGG<sup>23,32</sup>. No obstante, es importante considerar que la reposición periódica con Ig IV constituye una terapia de elevado coste económico, sometida además a recientes problemas de disponibilidad a nivel mundial y no exenta de potenciales efectos adversos<sup>33,34</sup>. Por ello, resulta imprescindible realizar una valoración individualizada y rigurosa de los receptores candidatos, así como generar evidencia más sólida acerca del beneficio de esta intervención en series con un mayor número de pacientes y con una metodología dirigida a evaluar dicha intervención. En nuestro caso, a pesar de los resultados observados, el número total de receptores tratados fue limitado (N = 21), lo que restringe la capacidad de extraer conclusiones definitivas. Además, no puede descartarse un posible efecto sinérgico o confusor derivado de otras medidas incluidas en el *bundle*, dado que el análisis se llevó a cabo de manera global y no por componentes individuales, como se discutirá más adelante.

En segundo lugar, otra medida que pudo contribuir a la reducción de infecciones fue la mayor **suplementación con vitamina D** en la cohorte de intervención, que se tradujo en la normalización de los niveles de 25-hidroxivitamina D en este grupo. Tal como se ha señalado previamente, la deficiencia de vitamina D se ha identificado como un factor de riesgo de infecciones en el TR<sup>173,174,179</sup>, con un gradiente biológico entre niveles más bajos y mayor riesgo infeccioso, particularmente cuando los valores en el primer mes postrasplante son <12 ng/mL<sup>173</sup>. Este fenómeno puede explicarse por las funciones pleiotrópicas de la vitamina D con implicaciones relevantes en la inmunidad innata y adaptativa, tanto en proliferación y maduración de monocitos, la modulación de la secreción de citocinas proinflamatorias, la regulación positiva de péptidos antimicrobianos endógenos —como la catelicidina— y la potenciación de la citotoxicidad mediada por linfocitos *natural killer* y linfocitos T

reguladores<sup>171,175</sup>. En este contexto, resulta plausible que la corrección de la deficiencia de vitamina D en los receptores de la cohorte de intervención, haya favorecido una mejor respuesta inmunitaria y, en consecuencia, contribuido a la menor incidencia de infecciones observada. Sin embargo, debido al efecto sumativo del *bundle*, no es posible tampoco valorar el efecto individual de esta medida, del mismo modo que la ausencia de determinaciones inmunológicas específicas en nuestra cohorte —como el análisis de la citotoxicidad de los linfocitos NK o la cuantificación de catelicidinas en los pacientes suplementados— limita la interpretación de los hallazgos. En este punto, se plantea como futura línea de investigación el diseño de estudios dirigidos a evaluar el impacto inmunomodulador de la suplementación con vitamina D en receptores de TR con parámetros inmunológicos específicos, así como ensayos controlados que permitan establecer de forma más robusta la relación causal entre la corrección de la deficiencia y la reducción del riesgo infeccioso.

En tercer lugar, otro aspecto potencialmente relevante que podría haber contribuido a la reducción de los eventos infecciosos en la cohorte de intervención, fue la diferencia en la **sobreinmunodepresión** entre las cohortes. Como se ha señalado, en la cohorte pre-intervención se documentó una mayor proporción de pacientes con criterios de sobreinmunosupresión por subpoblaciones linfocitarias y/o hipocomplementemia C3, con una diferencia próxima a la significación estadística (64,8% vs. 53,4%;  $p = 0,055$ ). Esta circunstancia pudo haber acentuado la incidencia de eventos infecciosos en la cohorte pre-intervención, al conferir una mayor susceptibilidad basal. Igualmente, en la cohorte de intervención se observó una proporción discretamente mayor de receptores en los que se redujo la dosis de inmunosupresores en función de su riesgo inmunológico (19,4% vs. 25,3%;  $p = 0,534$ ). Aunque esta estrategia podría haber contribuido a atenuar el riesgo de infección asociado a la sobreinmunosupresión, la ausencia de significación estadística impide atribuirle un efecto concluyente en nuestros resultados. Este hallazgo subraya la necesidad de desarrollar estudios prospectivos y de

intervención específicamente diseñados para evaluar la seguridad, eficacia y viabilidad de los ajustes inmunoguiados en pacientes con función estable del injerto.

Finalmente, debe considerarse el posible impacto del *bundle* en la reducción de infecciones **inmunoprevenibles**, derivado de la mejora observada en la administración de las vacunas frente a gripe, enfermedad neumocócica, VHA y VHB. El tiempo relativamente corto de seguimiento del estudio, sumado al beneficio tardío de estas medidas por la baja incidencia de exposición a algunas infecciones como la VHB, limitó la capacidad de nuestro estudio para demostrar resultados a largo plazo derivados de un mayor cumplimiento de la vacunación, con un número muy reducido o nulo de casos observados de estas infecciones. Esto también es aplicable al beneficio potencial, pero no documentado en nuestros resultados, del cribado de las **infecciones importadas** en receptores inmigrantes, ya que el tiempo reducido de seguimiento dificultó observar casos de enfermedad de Chagas o infección por HTLV-1, cuya baja incidencia exige periodos de observación más prolongados o cohortes de mayor tamaño para poder evidenciar un impacto clínico<sup>236,237</sup>.

### 9.3.- Efecto del *bundle* sobre los eventos no infecciosos

No se observaron diferencias significativas tras la implementación del *bundle* en la incidencia de **rechazo agudo** (6,3% vs. 6,1%;  $p = 0,262$ ), ni **pérdida del injerto** (2,5% vs. 0,7%;  $p = 0,132$ ). Tampoco se evidenciaron diferencias en la **mortalidad** global (2,5% vs. 1,4%;  $p = 0,695$ ) ni en la mortalidad de causa infecciosa (1,3 % vs. 1,4 %;  $p = 1,000$ ), con incidencias bajas en ambas cohortes. Estos resultados podrían estar condicionados por la corta duración del seguimiento, que limita la detección de diferencias en un contexto de elevada supervivencia del injerto y del paciente en la actualidad<sup>246</sup>.

Es relevante destacar la incidencia notable, cercana al 4%, de **neoplasias de novo** — especialmente, de órgano sólido, hematológicas y cutáneas— detectada en ambas cohortes durante un tiempo de seguimiento relativamente corto, como es el primer año postrasplante. Dado el riesgo incremental de neoplasias asociado a la inmunosupresión, en particular al uso de

ATG<sup>247</sup>, así como el elevado porcentaje de receptores de TR que reciben este fármaco, se plantea la necesidad de desarrollar *bundles* específicos de prevención y vigilancia oncológica en receptores de TR. En este sentido, se podrían integrar intervenciones de prevención primaria — como programas de fotoprotección sistemática con seguimiento dermatológico, cese de hábito tabáquico o revisiones ginecológicas periódicas—, junto con medidas de prevención secundaria adaptadas al riesgo individual. Adicionalmente, la optimización de la inmunosupresión mediante estrategias de minimización de inhibidores de calcineurina o conversión a inhibidores de mTOR, que han demostrado un potencial efecto protector frente a determinados tumores, como cánceres cutáneos no melanoma, sarcoma de Kaposi y los trastornos linfoproliferativos postrasplante<sup>16,246,248</sup>, podría ser otra medida a considerar en futuros *bundles* diseñados para reducir el riesgo oncológico.

Otro efecto de naturaleza no infecciosa derivado de la aplicación del *bundle*, fue la asistencia centrada en el paciente que se ofreció a cada receptor evaluado. En este sentido, el *bundle* funcionó como una medida de calidad clínica (*clinical quality measure*, CQM) dentro de un modelo de atención centrado en el paciente, al actuar tanto como indicador de proceso —al valorar la adherencia a prácticas clínicas recomendadas y basadas en la evidencia, como la vacunación o los regímenes de profilaxis<sup>206,207</sup>,— como de resultado, al evaluar la supervivencia del paciente y del injerto y las complicaciones infecciosas<sup>207,209</sup>. Gracias a este análisis, se identificaron áreas de mejora de la calidad asistencial relacionadas con el cumplimiento subóptimo de determinadas medidas, como la vacunación frente a gripe o neumococo o el cribado de infecciones importadas o de ITL, lo que motivó una modificación del protocolo asistencial en nuestro centro. Asimismo, este tipo de *bundle* puede servir para integrar la evaluación de resultados en salud comunicados por los pacientes (*patient-reported outcome measures*, PROM), al detectar barreras de adherencia derivadas de la percepción de efectos adversos o toxicidad de algunas intervenciones, como la vacunación o la prolongación de determinadas profilaxis infecciosas<sup>207,209</sup>. Por ello, consideramos que este tipo de *bundles* podría

contribuir a sentar las bases para el desarrollo de una CQM específica en el contexto del TOS, y a mejorar la calidad asistencial de esta población de forma estructurada, estandarizada y objetivamente medible.

#### 9.4.- Limitaciones del estudio

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, una de las principales limitaciones del estudio radica en que la comparación se realizó frente a una **cohorte histórica pre-intervención**. Este diseño introduce el riesgo de sesgos derivados de factores no controlados, como posibles cambios en la práctica clínica, mejoras diagnósticas, disponibilidad de recursos o variaciones epidemiológicas a lo largo del tiempo<sup>249</sup>, que podrían haber influido en los resultados más allá de la implementación del *bundle*. Sin embargo, los pacientes de ambas cohortes fueron homogéneos en sus características basales y fueron seguidos por el mismo equipo médico bajo un protocolo clínico común (con la excepción de la aplicación del *bundle*), durante dos periodos consecutivos y comparables que incluyeron una temporada invernal equivalente de infecciones respiratorias. Por ello, consideramos que, si bien la comparación con una cohorte histórica constituye una limitación, la influencia de factores no controlados se vio en gran medida minimizada por las características basales de la muestra y la cronología, lo que refuerza la validez de los resultados obtenidos. Aunque un ensayo clínico aleatorizado habría constituido el diseño óptimo para evaluar la eficacia de la intervención, este enfoque resultaba poco práctico y éticamente cuestionable, ya que el *bundle* incluía medidas preventivas ampliamente recomendadas —como la vacunación o el cribado de infecciones latentes— cuya supresión en un grupo control hubiera supuesto privar a los pacientes de actuaciones beneficiosas y potencialmente protectoras frente a complicaciones graves. En este contexto, el uso de cohortes consecutivas bajo un mismo protocolo clínico, se planteó como la alternativa más adecuada para garantizar la validez de los resultados sin comprometer la calidad asistencial.

En segundo lugar, otra limitación relevante del estudio es que todos los componentes del *bundle* se valoraron en una **única visita en el día +30 post-TR**. Este punto temporal se escogió con el fin de optimizar la estrategia, dado que algunas intervenciones solo podían aplicarse en el periodo postrasplante, por ejemplo, la reposición con Ig IV o la prolongación de diferentes profilaxis infecciosas. Reconocemos, sin embargo, que algunos componentes del *bundle* deberían haberse implementado idealmente antes del trasplante o en el momento de la inclusión en lista de espera, como el cribado de la ITL o de infecciones importadas en receptores inmigrantes. No obstante, la programación de más de una visita planteaba desafíos logísticos en términos de tiempo y recursos humanos, en un contexto ya sobrecargado de consultas de seguimiento propias del TR. Además, se asumió que estas valoraciones estarían realizadas y/o mejor documentadas en los centros de referencia de los pacientes procedentes de otras áreas sanitarias o en nuestro propio centro. Sin embargo, la adherencia y/o documentación de estas medidas resultó insuficiente, probablemente debido a la ausencia de un circuito estandarizado que garantizara la revisión sistemática, y a la ausencia de derivaciones formales a servicios especializados, como Medicina Preventiva, para la actualización del calendario vacunal, o Alergología, para el estudio reglado de las alergias referidas a antibióticos. En consecuencia, la responsabilidad de algunas de estas actuaciones recaía en gran medida en el propio paciente o en su médico de Atención Primaria, lo que generó una marcada variabilidad asistencial y aumentó el riesgo de bajo cumplimiento de medidas preventivas validadas. A raíz de estos hallazgos, el protocolo de nuestro centro fue revisado y, tras este estudio, las vacunas administradas antes y después del trasplante se actualizaron de forma sistemática con el apoyo del Servicio de Medicina Preventiva. Igualmente, se incorporó una revisión sistemática pretrasplante de cribado de ITL mediante IGRA y de patología importada en pacientes inmigrantes, ya fuera mediante su realización directa en nuestro centro o a través de la indicación expresa de su realización y documentación en los hospitales de referencia correspondientes. Futuros estudios deberán explorar la estrategia más eficiente para la

aplicación de este tipo de *bundle*, ya que, aunque lo ideal sería integrar intervenciones tanto en la etapa pre- como postrasplante, aún se desconoce si dicho modelo sería sostenible a largo plazo en términos de recursos humanos y tiempo, así como si aportaría un beneficio adicional en los resultados clínicos frente a su implementación en una única visita.

En tercer lugar, una limitación adicional del estudio fue que las intervenciones se aplicaron de forma conjunta como parte de un **paquete integral**, lo que impidió determinar la contribución relativa o la eficacia de cada uno de los componentes individuales del *bundle*. Esta limitación en el diseño obliga a interpretar el efecto final como resultado de la suma global de todas las medidas implementadas, sin poder atribuir de manera individual el impacto de cada una de ellas en la reducción de las infecciones. Aun así, es posible que el beneficio observado pudiera haber superado al efecto hipotético de cada intervención por separado, en línea con el efecto sinérgico de los *bundles* descrito previamente en la literatura<sup>191,192</sup>. Pese a esta limitación, algunas intervenciones mostraron una plausibilidad biológica y clínica más relevante en la prevención de complicaciones infecciosas, como la revisión sistemática y cumplimiento del calendario vacunal, el cribado de patología importada y la suplementación con Ig IV y vitamina D en receptores con deficiencia demostrada. Estas medidas se perfilan, por tanto, como componentes clave dentro del *bundle*, lo que adquiere especial relevancia en escenarios donde no sea posible implementar todas las intervenciones y deban priorizarse aquellas con mayor impacto potencial. En esta línea, también se observó que las medidas que requerían menos visitas hospitalarias y resultaban más sencillas de aplicar —como las extracciones sanguíneas para serologías o la realización de IGRA— alcanzaron tasas de cumplimiento superiores frente a aquellas con mayores barreras logísticas, como las visitas repetidas necesarias para la PPD o el ajuste de la inmunosupresión en pacientes con linfopenia CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Este hallazgo sugiere que las intervenciones de aplicación más sencilla tienden a alcanzar una mayor adherencia, por lo que podrían priorizarse frente a aquellas con mayores barreras de cumplimiento, especialmente en el contexto de un *bundle* orientado a la optimización de recursos. Sin embargo, se requieren

estudios específicos que permitan analizar el efecto individual de cada medida y confirmar su verdadero impacto en la reducción del riesgo infeccioso postrasplante.

Finalmente, este estudio evaluó la viabilidad y eficacia de una estrategia multifactorial en una **única institución** y durante un periodo de **seguimiento limitado**, por lo que la aplicabilidad y el impacto potencial de este *bundle* en otros programas de TR no pueden inferirse directamente a partir de los resultados obtenidos. Además, y pesar de un NNT relativamente bajo para evitar un episodio de infección (NNT= 6,5), la **sostenibilidad** a largo plazo de esta intervención aún debe ser demostrada, especialmente en lo que respecta a la definición del número y tipo de medidas más eficaces, y si la prolongación del seguimiento podría mejorar la capacidad para detectar diferencias en el rechazo del injerto o la mortalidad. En nuestra experiencia, a partir de las áreas de mejora identificadas en este estudio, se implementó en nuestro centro una revisión sistemática pretrasplante para el cribado de patología importada en receptores inmigrantes, llevada a cabo por el Servicio de Nefrología. Además, se estableció la derivación sistemática a Medicina Preventiva para la actualización del calendario vacunal y, de forma protocolizada, la extracción de IGRA y la determinación de niveles de inmunoglobulinas al día +30 postrasplante por parte del personal de enfermería del programa de TR. Sin embargo, debido a limitaciones logísticas de personal y tiempo, una vez finalizado el periodo del estudio y sin la participación activa de la UEI en la revisión sistemática, se ha vuelto a evidenciar una falta de cumplimiento de algunas medidas, lo que refleja la dificultad de integrar este *bundle* en la práctica clínica habitual. Para superar esta dificultad y como propuesta de línea de investigación, nuestro grupo quiere explorar la aplicación de herramientas basadas en inteligencia artificial (IA) para facilitar la identificación automática de pacientes en riesgo y generar recordatorios y peticiones automáticas de perfiles analíticos y citas a través de la HCE, con el objetivo de optimizar la planificación de las revisiones, mejorar la adherencia y la integración sostenida de las intervenciones del *bundle* en la rutina asistencial (estudio AITALANTA-DOS). Ya existe evidencia del uso de la IA en la fase pretrasplante, para optimizar la selección de candidatos o el

emparejamiento donante-receptor, según datos clínicos, genéticos, demográficos e inmunológicos, con predicción de mortalidad en lista de espera, lo que mejora la equidad y los resultados, tanto en el entorno general del TOS, como en el TR<sup>250-253</sup>. En la etapa post-TR, la IA se ha utilizado también con éxito para predecir el riesgo de rechazo del injerto, complicaciones infecciosas y la supervivencia del paciente mediante algoritmos basados en variables fácilmente disponibles en la práctica clínica, como la función renal (FGe), niveles de inmunosupresores, resultados de biopsias renales, episodios previos de rechazo, edad y comorbilidades, lo que permite intervenciones tempranas y ajustes individualizados en la inmunosupresión<sup>252-254</sup>.

En conjunto, esta evidencia respalda la necesidad de seguir explorando soluciones innovadoras, como la IA, que, con una implementación adecuada, podrían transformar el abordaje postrasplante y abrir nuevas líneas de investigación orientadas a mejorar la calidad asistencial mediante un mayor cumplimiento de medidas preventivas y una atención centrada en el paciente, en línea con los objetivos del presente estudio.

## 10.- Corolario

---



- La aplicación de un *bundle* de medidas de prevención de infección al día +30 postrasplante, mejoró el cumplimiento de las medidas recomendadas de inmunización frente a gripe, neumococo, VHA, VHB; cribado de infecciones asociadas al país de origen (infecciones importadas en receptores de América Central y del Sur, África y Asia) y lugar de residencia (leishmaniasis); cribado de ITL y corrección de parámetros vinculados a un mayor riesgo de infección, como la hipogammaglobulinemia IgG o el déficit de vitamina D.
- La incidencia acumulada de infección postrasplante a 12 meses fue significativamente menor en la cohorte de intervención (57,9% vs. 42,6%;  $p = 0,037$ ).
- La aplicación del *bundle* se asoció a una reducción absoluta del riesgo de infección postrasplante del 15,3% (IC95%: 4,2–26,4), lo que se traduce en un número necesario a *tratar* (NNT) de 6,5 pacientes (IC95%: 4–23), en quienes se debe aplicar el *bundle* para prevenir un episodio de infección durante el seguimiento.
- Esta reducción fue significativamente mayor en la infección grave (hospitalización y/o atención en urgencias), las cuales disminuyeron del 32,1% al 17,6% ( $p = 0,030$ ).
- Se observó una reducción significativa en la cohorte de intervención de las infecciones de origen bacteriano (23,9% vs. 13,5%;  $p = 0,029$ ), en concreto de la pielonefritis del injerto (RR = 0,55;  $p=0,031$ ) y de la bacteriemia (RR = 0,50;  $p = 0,020$ ), con una menor frecuencia de episodios causados por bacilos gramnegativos, fundamentalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- Los pacientes de la cohorte de intervención tardaron más tiempo en presentar un primer episodio infeccioso (105 días vs. 75 días; log-rank  $p = 0,027$ ).

- No se observaron diferencias significativas entre las cohortes en la incidencia de rechazo agudo (6,3% vs. 6,1%;  $p = 0,262$ ), ni pérdida del injerto (2,5% vs. 0,7%;  $p = 0,132$ ).
- Tampoco se evidenciaron diferencias en la mortalidad global (2,5% vs. 1,4%;  $p = 0,695$ ) ni en la mortalidad de causa infecciosa (1,3% vs. 1,4%;  $p = 1,000$ ), con baja incidencia en ambos grupos.
- Se documentó una incidencia cercana al 4%, de neoplasias *de novo* en ambas cohortes, especialmente de órgano sólido, hematológicas y cutáneas, que podría requerir una vigilancia específica en futuras estrategias preventivas.
- El *bundle* funcionó como una medida de calidad clínica, al identificar áreas de mejora de la práctica asistencial relacionadas con el cumplimiento subóptimo de determinadas intervenciones, lo que motivó la modificación del protocolo asistencial en nuestro centro.
- Se requieren más estudios para evaluar la sostenibilidad a largo plazo de esta estrategia y la utilidad de cada medida por separado, en la prevención de episodios de infección postrasplante.

## 11.- Conclusión

---



La aplicación de un *bundle* individualizado de medidas para la prevención de infecciones en receptores de trasplante renal en el día +30 después del trasplante, demostró mejorar de manera significativa la adherencia a diversas estrategias de prevención y logró reducir significativamente la incidencia de infecciones entre el segundo y el duodécimo mes postrasplante.

## 12.- Referencias bibliográficas

---



1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, 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(23):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(1):235-42.
3. Womer KL, Kaplan B. Recent Developments in Kidney Transplantation – A Critical Assessment. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009;9(6):1265.
4. Registro Español de Diálisis y Trasplante (REDYT). Informe anual 2023. Madrid: Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.); 2024. [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/11/MEMORIA\\_REDYT\\_2023\\_prelim.pdf](https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/11/MEMORIA_REDYT_2023_prelim.pdf)
5. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad de donación y trasplante. España 2024. Madrid: ONT; 2024. [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2025/03/ACTIVIDAD-DE-DONACION-Y-TRASPLANTE-ESPANA-2024.pdf>
6. 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(1):213-20.
7. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562-75.
8. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2013;33(2):171-80.
9. 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(8):1625-32.
10. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Aguado JM. Predictive tools to determine risk of infection in kidney transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(5):423-41.
11. Imlay H, Seibert AM, Hanson KE. Pathogen-agnostic immune biomarkers that predict infection after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2023;25(2):e14020.
12. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunol*. 2014;3(2):e12.
13. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168(6):960-76.
14. Kuypers DRJ, Meur YL, 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(2):341-58.
15. Andrews LM, Li Y, De Winter BCM, Shi YY, Baan CC, Van Gelder T, Hesselink DA. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(12):1225-1236.

16. 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(1):22-32.
17. Kaveri S. Advances in the treatment of primary and secondary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:S51.
18. Mawhorter S, Yamani MH. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13(6):581-5.
19. 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(1):60-3.
20. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, et al. Monitoring of Immunoglobulin Levels Identifies Kidney Transplant Recipients at High Risk of Infection. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2763-73.
21. 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(10):2601-10.
22. Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 2):99-108.
23. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San-Juan R, Aguado JM. Post-transplant hypogammaglobulinemia and risk of infection after kidney transplantation: Magnitude matters. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):e12628.
24. Hou YB, Chang S, Chen S, Zhang WJ. Intravenous immunoglobulin in kidney transplantation: Mechanisms of action, clinical applications, adverse effects, and hyperimmune globulin. *Clin Immunol.* 2023;256:109782.
25. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1525-60.
26. Augusto J -F., Garnier A -S., Demiselle J, Langs V, Picquet J, Legall R, et al. Hypogammaglobulinemia and risk of severe infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(5):741-51.
27. Bourassa-Blanchette S, Knoll GA, Hutton B, Fergusson N, Bennett A, Tay J, et al. Clinical outcomes of polyvalent immunoglobulin use in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2019;33(6):e13560.
28. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of Infections During Primary Immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;59(10):1462-70.
29. Carbone J, Sarmiento E, Del Pozo N, Rodriguez-Molina J j., Navarro J, Fernandez-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(3):E277-83.

30. Claustre J, Quétant 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(2):444-50.
31. Lederer DJ, Philip N, Rybak D, Arcasoy SM, Kawut SM. Intravenous Immunoglobulin for Hypogammaglobulinemia after Lung Transplantation: A Randomized Crossover Trial. *Intravenous Immunoglobulin for Hypogammaglobulinemia after Lung Transplantation: A Randomized Crossover Trial*. PLoS ONE. 2014;9(8):e103908.
32. 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(11):1249-55.
33. Bonilla FA. Adverse effects of immunoglobulin G therapy: thromboembolism and haemolysis. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(Suppl 1):72-4.
34. 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(6):1045-51.
35. 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(3-4):317-29.
36. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Morales JM, García-Reyne A, San Juan R, et al. Hypocomplementemia in Kidney Transplant Recipients: Impact on the Risk of Infectious Complications. *Am J Transplant*. 2013;13(3):685-94.
37. 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(6):630-41.
38. 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(5):526-39.
39. Carbone J, Micheloud D, Salcedo M, Rincon D, Bañares R, Clemente G, et al. Humoral and cellular immune monitoring might be useful to identify liver transplant recipients at risk for development of infection. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(6):396-402.
40. Grafals M, Thurman JM. The Role of Complement in Organ Transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:2380.
41. Golshayan D, Schwotzer N, Fakhouri F, Zuber J. Targeting the Complement Pathway in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(11):1776.
42. Fukui S, Hidaka M, Fukui S, Morimoto S, Hara T, Soyama A, et al. The Contribution of Serum Complement Component 3 Levels to 90-Day Mortality in Living Donor Liver Transplantation. *Front Immunol*. 2021;12:652-77.
43. 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(7):674-85.

44. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV [Internet]. Bethesda (MD): Department of Health and Human Services; 2023 [citado 2025 Sep 17]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>.
45. Azzopardi N, Longuet H, Ternant D, Thibault G, Gouilleux-Gruart V, Lebranchu Y, et al. Relationship Between Antithymocyte Globulin Concentrations and Lymphocyte Sub-Populations in Kidney Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(1):111-22.
46. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia*. 2007;21(7):1387-94.
47. 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(7):881-96.
48. Von Stein L, Leino AD, Pesavento T, Rajab A, Winters H. Antithymocyte induction dosing and incidence of opportunistic viral infections using steroid-free maintenance immunosuppression. *Clin Transplant*. 2021;35(1):e14102.
49. de Paula MI, Bae S, Shaffer AA, Garonzik-Wang J, Felipe CR, Cristelli MP, et al. The Influence of Antithymocyte Globulin Dose on the Incidence of CMV Infection in High-risk Kidney Transplant Recipients Without Pharmacological Prophylaxis. *Transplantation*. 2020;104(10):2139.
50. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev*. 2016;30(3):119-43.
51. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, Badshah C, et al. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clin Infect Dis*. 2024;79(3):787-94.
52. 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(9):1375-7.
53. Cheng B, Qi C, Zhang S, Wang X. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2024;38(5):e15320.
54. Kaminski H, Belliere J, Burguet L, Del Bello A, Taton B, Poirot-Mazères S, et al. Identification of Predictive Markers and Outcomes of Late-onset *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1456-63.
55. 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(1):112.
56. Meesing A, Abraham RS, Razonable RR. Clinical Correlation of Cytomegalovirus Infection With CMV-specific CD8+ T-cell Immune Competence Score and Lymphocyte Subsets in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2019;103(4):832.

57. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, Ruiz-Merlo T, Parra P, López-Medrano F, et al. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(4):1139-49.
58. 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(5):688-93.
59. Cohen JI. Epstein-Barr Virus Infection. *N Engl J Med*. 2000;343(7):481-92.
60. Le J, Durand CM, Agha I, Brennan DC. Epstein-Barr virus and renal transplantation. *Transplant Rev*. 2017;31(1):55-60.
61. 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 Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *J Clin Microbiol*. 2000;38(2):613-9.
62. Bamouid 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(3):656-62.
63. Redondo N, Navarro D, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. Viruses, friends, and foes: The case of Torque Teno Virus and the net state of immunosuppression. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(2):e13778.
64. 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(1):115-7.
65. Doberer K, Schiemann M, Strassl R, Hauptenthal F, Dermuth F, Görzer I, et al. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients—A prospective observational trial. *Am J Transplant*. 2020;20(8):2081-90.
66. Puttarajappa CM, Schinstock CA, Wu CM, Leca N, Kumar V, Vasudev BS, et al. KDOQI US Commentary on the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(6):833-56.
67. Timsit JF, Sonnevile R, Kalil AC, Bassetti M, Ferrer R, Jaber S, et al. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):573-91.
68. Yaghoubi M, Cressman S, Edwards L, Shechter S, Doyle-Waters MM, Keown P, et al. A Systematic Review of Kidney Transplantation Decision Modelling Studies. *Appl Health Econ Health Policy*. 2023;21(1):39-51.
69. Alkaissy Y, Serre-Delcor N, Vicente MA, Molina I, Norman FF, Goikoetxea AJ, et al. Trends in imported infections among migrants and travellers to Spain: a decade of analysis through the +Redivi network (2012–2022). *J Travel Med*. 2024;31(6):taae067.
70. Miró JM, Blanes M, Norman F, Martín-Dávila P. Infections in solid organ transplantation in special situations: HIV-infection and immigration. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012;30:76-85.
71. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística continua de población: últimos datos [Internet]. Madrid: INE; [citado 2024 Dic 11]. Disponible en:

- [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177095&menu=ultiDatos&idp=1254735572981](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177095&menu=ultiDatos&idp=1254735572981). INE.
72. Organización Nacional de Trasplantes. Balance de actividad de donación y trasplante 2024. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [Internet]. [citado 15 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2025/01/BALANCE-ONT-2024-PRENSA-completo.pdf>
  73. Silva JT, Fernández-Ruiz M, Grossi PA, Hernández-Jimenez P, López-Medrano F, Mularoni A, et al. Reactivation of latent infections in solid organ transplant recipients from sub-Saharan Africa: What should be remembered? *Transplant Rev*. 2021;35(4):100632.
  74. Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Lozano-Serrano AB, Soriano-Pérez MJ, Vázquez-Villegas J, Cuenca-Gómez JÁ. Newly Arrived African Migrants to Spain: Epidemiology and Burden of Disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(1):319-25.
  75. Wilson JMG, Jungner G. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
  76. Velasco M, Flores-Chávez MD, Llenas-García J, García Rodríguez M, García Vázquez E, López-Medrano F, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC: GEPI, GeSIDA, GESITRA-IC, GEIRAS) on screening for imported infectious diseases in immunocompromised patients *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2025; Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.eimc.2025.07.006.
  77. Martín-Dávila P, Fortún J, López-Vélez R, Norman F, Montes de Oca M, Zamarrón P, et al. Transmission of Tropical and Geographically Restricted Infections during Solid-Organ Transplantation. *Clin Microbiol Rev*. enero de 2008;21(1):60-96.
  78. Mérida E, Rodríguez A, Hernandez G, Huerta A, González J, Hernández A, et al. Renal Transplantation in Emigrants From Africa in Spain: Similar Results but Different Infectious Profile Compared With Spanish People. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2363-5.
  79. Grupo de Estudio de Infección en el Trasplante (GESITRA-SEIMC), Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Documento de consenso para la prevención y tratamiento de las infecciones en el paciente trasplantado [Internet]. Madrid: SEIMC; 2019 [citado 2025 Sep 17]. [Internet] Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/CRITER2.pdf>
  80. La Hoz RM, Morris MI; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13546.
  81. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 10, Volumen 28, septiembre 2023: Morbilidad por enfermedades de declaración obligatoria [Internet]. Madrid: Comunidad de Madrid; 2023 [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://gestiona3.madrid.org/bvirtual/BVCM051031.pdf>
  82. Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L, de la Fuente S, Martínez AM, Pérez AM, Aránguez E, Iriso A, Sevillano O, Bernal J, Vilas F. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Euro Surveill*. 2013; 18(30):20546.

83. González E, Molina R, Iriso A, Ruiz S, Aldea I, Tello A, et al. Opportunistic feeding behaviour and *Leishmania infantum* detection in *Phlebotomus perniciosus* females collected in the human leishmaniasis focus of Madrid, Spain (2012–2018). *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009240.
84. González E, Jiménez M, Hernández S, Martín-Martín I, Molina R. Phlebotomine sand fly survey in the focus of leishmaniasis in Madrid, Spain (2012–2014): seasonal dynamics, *Leishmania infantum* infection rates and blood meal preferences. *Parasit Vectors*. 2017;10:368.
85. Pérez Roldan F, Montilla Pérez M, Muñoz Lomas F. Brote de Leishmaniasis en la Comunidad Autónoma de Madrid: importancia de las medidas de prevención. *Enferm Glob*. 2016;15(41):361-74.
86. Alonso-Carrillo J, Pérez Ayala A, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Castaño-Pérez S, Prieto M, Valdeolivas N, Pérez-Jacoiste Asín MA, Lizasoain M, Aguado JM, López-Medrano F. Spatial Relationship between a Regional Outbreak and a Higher-than-Expected Incidence of Leishmaniasis in Urban Southern Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2024;111(4):814-818.
87. Comunidad de Madrid. Leishmaniasis en la Comunidad de Madrid [Internet]. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*; 2015;17(2). [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017837.pdf>
88. Domínguez-Bernal G, Jiménez M, Molina R, Ordóñez-Gutiérrez L, Martínez-Rodrigo A, Mas A, et al. Characterisation of the ex vivo virulence of *Leishmania infantum* isolates from *Phlebotomus perniciosus* from an outbreak of human leishmaniasis in Madrid, Spain. *Parasit Vectors*. 2014;7:499.
89. Carrillo E, Carrasco-Antón N, López-Medrano F, Salto E, Fernández L, San Martín JV, et al. Cytokine Release Assays as Tests for Exposure to *Leishmania*, and for Confirming Cure from Leishmaniasis, in Solid Organ Transplant Recipients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(10):e0004179.
90. Carrasco-Antón N, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Carrillo E, Moreno J, García-Reyne A, et al. Environmental Factors as Key Determinants for Visceral Leishmaniasis in Solid Organ Transplant Recipients, Madrid, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7):1155-9.
91. Ministerio de Sanidad. Vacunación en pacientes adultos inmunodeprimidos: trasplante de órgano sólido. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2018 [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Inmunodeficiencias.pdf>
92. Tanaka T, Kakiuchi S, Tashiro M, Fujita A, Ashizawa N, Eguchi S, et al. Adherence to recommended vaccination policies for pre- and post-solid organ transplantation patients: A national questionnaire survey in Japan. *Vaccine*. 2023;41(52):7682-8.
93. Frederick R, Ierino F, Lopez R, Goodman D. Impact of cultural diversity on COVID-19 vaccination hesitancy in kidney transplant recipients. *Nephrology*. 2024;29(9):600-6.
94. Tharmaraj D, Dendle C, Polkinghorne KR, Mulley WR. Kidney transplant recipients' attitudes toward COVID-19 vaccination and barriers and enablers to vaccine acceptance. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(1):e13749.
95. Runyo F, Matignon M, Audureau E, Vindrios W, Boueilh A, Gomart C, Grimbert P, Gallien S, Melica G. Infectious disease consultation is effective in boosting vaccine coverage in patients

- awaiting kidney transplantation: A French prospective study. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(4):e13607.
96. Kasper AK, Pallotta AM, Kovacs CS, Spinner ML. Infectious diseases consult improves vaccination adherence in kidney transplant candidates. *Vaccine.* 2018;36(34):5112-5.
  97. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2024]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster\\_RecomendacionesVacunacion.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf)
  98. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH): estrategia de una dosis. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH\\_recomendaciones\\_vacunacion\\_estrategia1dosis.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_recomendaciones_vacunacion_estrategia1dosis.pdf)
  99. Comunidad de Madrid. Documento técnico: calendario de vacunación a lo largo de toda la vida 2025. Madrid: Consejería de Sanidad; 2025 [Internet]. [citado 18 de abril de 2025]. Disponible en: [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc\\_tecnico\\_calendario\\_vacunacion\\_toda\\_la\\_vida\\_2025\\_web.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_calendario_vacunacion_toda_la_vida_2025_web.pdf)
  100. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44-100.
  101. Kumar D, Ferreira VH, Blumberg E, Silveira F, Cordero E, Perez-Romero P, et al. A 5-Year Prospective Multicenter Evaluation of Influenza Infection in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1322-9.
  102. Helanterä I, Anttila VJ, Lappalainen M, Lempinen M, Isoniemi H. Outbreak of Influenza A(H1N1) in a Kidney Transplant Unit—Protective Effect of Vaccination. *Am J Transplant.* 2015;15(9):2470-4.
  103. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Iacono A, Griffith B, Fung J, et al. Influenza Virus Infection in Adult Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2002;2(3):287-91.
  104. Harboe ZB, Modin D, Gustafsson F, Perch M, Gislason G, Sørensen SS, et al. Effect of influenza vaccination in solid organ transplant recipients: A nationwide population-based cohort study. *Am J Transplant.* 2022;22(10):2409-17.
  105. Manuel O, Estabrook M; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13511.
  106. López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, Chamorro-Camazón J, Cordero E, Cruz-Cañete M, et al. Resumen ejecutivo – Diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la infección por virus de la Gripe – Documento de Consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), la Asociación Española de Vacunología (AEV), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPGS). *An Pediatr.* 2023;98(3):213-27.

107. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* marzo de 2013;13:311-7.
108. Campins M, Bayas JM, Uriona S. Vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos. *Vacunas.* 2014;15:195-202.
109. Kumar D. Immunizations following solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* agosto de 2014;27(4):329-35.
110. Comunidad de Madrid. Documento técnico: vacunación frente a neumococo en el adulto. Madrid: Consejería de Sanidad; 2023 [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc\\_tecnico\\_vacunacion\\_frente\\_a\\_neumococo\\_en\\_el\\_adulto\\_def.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_frente_a_neumococo_en_el_adulto_def.pdf)
111. Dendle C, Stuart RL, Mulley WR, Holdsworth SR. Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: A review of current evidence. *Vaccine.* 2018;36(42):6253-61.
112. Danziger-Isakov L, Kumar D, The AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13563.
113. Larsen HK, Kjaer SK, Haedersdal M, Kjaer AK, Bonde JH, Sørensen SS, et al. Anal Human Papillomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Controls. *Clin Infect Dis.* 2022;75(11):1993-9.
114. Reinholdt K, Thomsen LT, Dehlendorff C, Larsen HK, Sørensen SS, Hædersdal M, et al. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: A Danish nationwide, registry-based cohort study. *Int J Cancer.* 2020;146(9):2413-22.
115. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) en varones. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2024]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones\\_vacunacion\\_VPHVarones.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf)
116. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid Organ Transplantation From Hepatitis B Virus–Positive Donors: Consensus Guidelines for Recipient Management. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1162-72.
117. Marinaki S, Kolovou K, Sakellariou S, Boletis JN, Delladetsima IK. Hepatitis B in renal transplant patients. *World J Hepatol.* 2017;9(25):1054-63.
118. Eckardt KU, Kasiske BL, Zeier MG. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S1-155.
119. Jeon H j., Ro H, Jeong J c., Koo T y., Han M, Min SI, et al. Efficacy and safety of hepatitis A vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(3):511-5.
120. Prasoppokakorn T, Vanichanan J, Chaiteerakij R, Jutivorakool K, Udomkarnjananun S, Pongpirul K, et al. A randomized controlled trial of comparative effectiveness between the 2 dose and 3 dose regimens of hepatitis a vaccine in kidney transplant recipients. *Sci Rep.* 2021;11:50.

121. Ginda T, Taradaj K, Kociszewska-Najman B. The influence of selected factors on the immunogenicity of preventive vaccinations against hepatitis A, B and influenza in solid organ transplant recipients undergoing immunosuppressive therapy – a review. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(4):483-97.
122. Hamm SR, Saini SK, Hald A, Vaaben AV, Pedersen NW, Suarez-Zdunek MA, et al. Herpes Virus Infections in Kidney Transplant Patients (HINT) – a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2023;23:687.
123. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim S il, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;70(2):181-90.
124. Lindemann M, Baumann C, Wilde B, Gäckler A, Meller L, Horn PA, et al. Prospective, Longitudinal Study on Specific Cellular Immune Responses after Vaccination with an Adjuvanted, Recombinant Zoster Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *Vaccines*. 2022;10(6):844.
125. Comunidad de Madrid. Vacunación frente a herpes zóster en la Comunidad de Madrid: documento técnico. Madrid: Consejería de Sanidad. 2023 [Internet]. [citado 20 de enero de 2025]. Disponible en: [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc\\_tecnico\\_vacunacion\\_frente\\_a\\_herpes\\_zoster\\_en\\_la\\_cm.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_frente_a_herpes_zoster_en_la_cm.pdf)
126. Food and Drug Administration. Epyqli (eculizumab-aagh) label [Internet]. DailyMed; Revised Apr 2025 [citado 2025 Ago 31]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1fa1aa80-1c59-44d4-9841-b6c52882651b>.
127. Barnett ANR, Asgari E, Chowdhury P, Sacks SH, Dorling A, Mamode N. The use of eculizumab in renal transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(3):E216-29.
128. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734-7.
129. Bozio CH, Isenhour C, McNamara LA. Characteristics of and meningococcal disease prevention strategies for commercially insured persons receiving eculizumab in the United States. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0241989.
130. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(9):1-41.
131. Sever MŞ, Yildiz A, Eraksoy H, Badur S, Yüksel-Önel D, Görçin B, et al. Immune Response to Haemophilus influenzae Type b Vaccination in Renal Transplant Recipients with Well-Functioning Allografts. *Nephron*. 1999;81(1):55-9.
132. DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, Glick A, Newton H, Erinne O, Riblet N. A Closer Look at Penicillin Allergy History: Systematic Review and Meta-Analysis of Tolerance to Drug Challenge. *Am J Med*. 2020;133(4):452-462.e4.
133. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10167):183-98.

134. Imlay H, Krantz EM, Stohs EJ, Lan KF, Zier J, Kim HN, et al. Reported  $\beta$ -Lactam and Other Antibiotic Allergies in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019;71(7):1587-94.
135. Mowrer C, Lyden E, Matthews S, Abbas A, Bergman S, Alexander BT, et al. Beta-lactam allergies, surgical site infections, and prophylaxis in solid organ transplant recipients at a single center: A retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(5):e13907.
136. Ham YY, Joshi S, Sukerman E. Delabeling penicillin and other antibiotic allergies in solid organ transplantation patients. *Transpl Infect Dis*. 2022 Oct;24(5):e13897
137. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99.
138. Friedman DZP, Johnson BK, Beam E, Kremers WK, Vergidis P. Risk Factors and Outcomes of Invasive Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Case-Control Study of United States Renal Data System Data. *Clin Infect Dis*. 2023;76(8):1431-9.
139. López-Medrano F, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Carver PL, Van Delden C, Merino E, et al. Risk Factors Associated With Early Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: Results From a Multinational Matched Case–Control Study. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2148-57.
140. Pérez-Jacoiste Asín MA, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, San Juan R, Kontoyiannis DP, et al. Risk factors for the development of invasive aspergillosis after kidney transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2021;21(2):703-16.
141. Muñoz P, Valerio M, Palomo J, Giannella M, Yañez JF, Desco M, et al. Targeted Antifungal Prophylaxis in Heart Transplant Recipients. *Transplantation*. 2013;96(7):664-9.
142. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(4):e1-60.
143. Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, Mardani M, Zamani S, Migliori GB, et al. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection*. 2019;47(3):353-61.
144. Subramanian AK, Theodoropoulos NM, the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13513.
145. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266-77.
146. Abad CLR, Razonable RR. *Mycobacterium tuberculosis* after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant*. 2018;32(6):e13259.
147. De M. Ministerio de Sanidad. Evaluación intermedia del Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España 2019-2030. Informe final [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 Mar [citado 2025 Sep 17]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/TB/docs/Informe\\_Evaluacion\\_intermedia\\_Plan\\_Nacional\\_TB\\_2019-2030\\_version\\_final.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/TB/docs/Informe_Evaluacion_intermedia_Plan_Nacional_TB_2019-2030_version_final.pdf).

148. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citado 2025 Dic 27]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>. 2023.
149. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging Issues in Tuberculosis in Solid Organ Transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(10):1473-82.
150. Hadaya K, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Delort A, Saudan P, Martin PY, et al. Contribution of Interferon- $\gamma$  Release Assays (IGRAs) to the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2013;95(12):1485.
151. Kim JS, Cho JH, Park GY, Kang YJ, Kwon O, Choi JY, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold With Tuberculin Skin Test for Detection of Latent Tuberculosis Infection Before Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(8):2899-902.
152. Ahmadinejad Z, Azmoudeh Ardalán F, Razzaqi M, Davoudi S, Jafarian A. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for diagnosis of latent tuberculosis (TB) infection in solid organ transplant candidates: a single-center study in an area endemic for TB. *Transpl Infect Dis*. 2013 Feb;15(1):90-5.
153. Casas S, Muñoz L, Moure R, Castellote J, Guerra MR, Gonzalez L, et al. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and the quantiFERON-TB gold in-tube test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17(10):1205-11.
154. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269-78.
155. Rafiei N, Williams J, Mulley WR, Trauer JM, Jenkin GA, Rogers BA. Mycobacterium tuberculosis: A ctive disease and latent infection in a renal transplant cohort. *Nephrology*. 2019;24(5):569-74.
156. Grijota-Camino MD, Montero N, Luque MJ, Díaz-Jurado M, Sabé N, Pérez-Recio S, et al. Tuberculosis prevention in patients undergoing kidney transplantation: A nurse-led program for screening and treatment. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13603.
157. The cascade of care in testing and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant candidates - Foppiano Palacios - 2023 - *Transplant Infectious Disease* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 31 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tid.13999>
158. Coussens AK, Zaidi SM, Allwood BA, Dewan PK, Gray G, Kohli M, et al. International consensus classification of early tuberculosis states to guide research for improved care and prevention: A Delphi exercise. *Lancet Respir Med*. 1 de junio de 2024;12(6):484-98.
159. Denholm JT, Coussens A, Houben RMGJ, Horton KC, Wong EB, Kendall EA, et al. The International Consensus for Early TB framework (ICE-TB): Implications from a low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2024;28(8):381-6.
160. Petrara MR, Serraino D, Di Bella C, Neri F, Del Bianco P, Brutti M, et al. Immune activation, immune senescence and levels of Epstein Barr Virus in kidney transplant patients: Impact of mTOR inhibitors. *Cancer Lett*. 2020;469:323-31.

161. Thieme CJ, Schulz M, Wehler P, Anft M, Amini L, Blázquez-Navarro A, et al. In vitro and in vivo evidence that the switch from calcineurin to mTOR inhibitors may be a strategy for immunosuppression in Epstein–Barr virus–associated post-transplant lymphoproliferative disorder. *Kidney Int.* 2022;102(6):1392-408.
162. Pascual J, Royuela A, Fernández AM, Herrero I, Delgado JF, Solé A, et al. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(6):819-31.
163. Fernandez-Sabe N, Cervera C, Farinas MC, Bodro M, Munoz P, Gurgui M, et al. Risk Factors, Clinical Features, and Outcomes of Toxoplasmosis in Solid-Organ Transplant Recipients: A Matched Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(3):355-61.
164. Ramanan P, Scherger S, Benamu E, Bajrovic V, Jackson W, Hage CA, et al. Toxoplasmosis in non-cardiac solid organ transplant recipients: A case series and review of literature. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(1):e13218.
165. Robert-Gangneux F, Meroni V, Dupont D, Botterel F, Garcia JMA, Brenier-Pinchart MP, et al. Toxoplasmosis in Transplant Recipients, Europe, 2010–2014. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(8):1497-504.
166. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation Recommendations for Screening, Monitoring and Reporting of Infectious Complications in Immunosuppression Trials in Recipients of Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(2):262-74.
167. Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(12):1089-101.
168. La Hoz RM, Morris MI, the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients— Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation.* 2019;33(9):e13546.
169. Galván-Ramírez ML, Sánchez-Orozco LV, Andrade-Sierra J, Mendoza-Cabrera S, Evangelista-Carrillo LA, Rodríguez Pérez LR, et al. Toxoplasma infection in kidney donors and transplant recipients from Western Mexico: A one-year follow-up. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(5):e13139.
170. Martina MN, Cervera C, Esforzado N, Linares L, Torregrosa V, Sanclemente G, Hoyo I, Cofan F, Oppenheimer F, Miro JM, Campistol JM, Moreno A. Toxoplasma gondii primary infection in renal transplant recipients. Two case reports and literature review. *Transpl Int.* 2011;24(1):e6-12.
171. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408.
172. Fernández-Ruiz M, Corbella L, Morales-Cartagena A, González E, Polanco N, Ruiz-Merlo T, Parra P, Silva JT, López-Medrano F, San Juan R, Aramendi M, Andrés A, Aguado JM. Vitamin D deficiency and infection risk in kidney transplant recipients: A single-center cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(6):e12988.
173. Mirzakhani M, Mohammadkhani S, Hekmatirad S, Aghapour S, Gorjizadeh N, Shahbazi M, et al. The association between vitamin D and acute rejection in human kidney

- transplantation: A systematic review and meta-analysis study. *Transpl Immunol.* 2021;67:101410.
174. Yin S, Wang X, Li L, Huang Z, Fan Y, Song T, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and impact on clinical outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022;80(4):950-61.
175. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):26-34.
176. Cassano A, Chong AS, Alegre ML. Tregs in transplantation tolerance: role and therapeutic potential. *Front Transplant.* 2023;2:1217065.
177. Mirzakhani M, Mohammadkhani S, Hekmatirad S, Aghapour S, Gorjizadeh N, Shahbazi M, Mohammadnia-Afrouzi M. The association between vitamin D and acute rejection in human kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis study. *Transpl Immunol.* 2021;67:101410.
178. Fotros D, Sohoulí M, Yari Z, Sakhdari H, Shafiekhani M, Nikoupour H, et al. Vitamin D status as a predictor for liver transplant outcomes. *Sci Rep.* 29 de noviembre de 2023;13:21018.
179. Messa P, Regalia A, Alfieri CM. Nutritional Vitamin D in Renal Transplant Patients: Speculations and Reality. *Nutrients.* 2017;9(6):550.
180. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907-1947.
181. Tsujita M, Doi Y, Obi Y, Hamano T, Tomosugi T, Futamura K, et al. Cholecalciferol Supplementation Attenuates Bone Loss in Incident Kidney Transplant Recipients: A Prespecified Secondary Endpoint Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2022;37(2):303-11.
182. Bai YJ, Li YM, Hu SM, Zou YG, An YF, Wang LL, et al. Vitamin D supplementation reduced blood inflammatory cytokines expression and improved graft function in kidney transplant recipients. *Front Immunol.* 2023;14:1152295.
183. Zhou Q, Li L, Chen Y, Zhang J, Zhong L, Peng Z, et al. Vitamin D supplementation could reduce the risk of acute cellular rejection and infection in vitamin D deficient liver allograft recipients. *Int Immunopharmacol.* 2019;75:105811.
184. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Deltius® (colecalfiferol). Ficha técnica. [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78379/FT\\_78379.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78379/FT_78379.html)
185. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Hidroferol® (calcifediol). Ficha técnica. [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80095/FichaTecnica\\_80095.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80095/FichaTecnica_80095.html)
186. Cronin IL, Byrne F, Doyle R, Fraser WD, Chipchase A, Eustace JA. The Effect of Short-Term Vitamin D Supplementation on Calcium Status in Vitamin D Insufficient Renal Transplant Recipients at Risk of Hypercalcemia. *J Ren Nutr.* 2019;29(3):181-7.
187. Barros X, Rodríguez NY, Fuster D, Rodas L, Esforzado N, Mazza A, et al. Comparison of two different vitamin D supplementation regimens with oral calcifediol in kidney transplant patients. *J Nephrol.* 2016;29(5):703-9.

188. Bouden S, Ben Messaoud M, Saidane O, Rouached L, Ben Tekaya A, Mahmoud I, et al. Effect of cholecalciferol versus calcifediol on serum 25(OH)D concentrations: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2025;79(4):296-305.
189. Mastrogianni M, Katsoulas T, Galanis P, Korompeli A, Myrianthefs P. The Impact of Care Bundles on Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) Prevention in Adult ICUs: A Systematic Review. *Antibiotics.* 2023;12(2):227.
190. Şanlı D, Sarıkaya A, Pronovost PJ. Effects of the care given to intensive care patients using an evidence model on the prevention of central line-associated bloodstream infections. *Int J Qual Health Care.* 2023;35(4):mzad104.
191. Lavallée JF, Gray TA, Dumville J, Russell W, Cullum N. The effects of care bundles on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Implement Sci IS.* 2017;12:142.
192. Pronovost P, Chu H, Roth G. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;
193. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, Díaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a National Multimodal Intervention to Prevent Catheter-Related Bloodstream Infection in the ICU: The Spanish Experience. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2364.
194. Morris AC, Hay AW, Swann DG, Everingham K, McCulloch C, McNulty J, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: Impact of implementing a care bundle\*. *Crit Care Med.* 2011;39(10):2218.
195. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" Program\*. *Crit Care Med.* 2018;46(2):181-8.
196. Pitts SI, Maruthur NM, Luu NP, Curreri K, Grimes R, Nigrin C, et al. Implementing the Comprehensive Unit-Based Safety Program (CUSP) to Improve Patient Safety in an Academic Primary Care Practice. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2017;43(11):591-7.
197. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med.* 2019;47(1):3-14.
198. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, Schmid KK, Shostrom V, Cohen MZ, et al. Effectiveness and Safety of the Awakening and Breathing Coordination, Delirium Monitoring/Management, and Early Exercise/Mobility (ABCDE) Bundle. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1024-36.
199. Wick EC, Hobson DB, Bennett JL, Demski R, Maragakis L, Gearhart SL, et al. Implementation of a Surgical Comprehensive Unit-Based Safety Program to Reduce Surgical Site Infections. *J Am Coll Surg.* 2012;215(2):193-200.
200. Woodcock T, Matthew D, Palladino R, Nakubulwa M, Winn T, Bethell H, et al. Effect of implementing a heart failure admission care bundle on hospital readmission and mortality rates: interrupted time series study. *BMJ Qual Saf.* 2024;33(1):55-65.
201. Reason J. Human error: models and management. *BMJ.* 2000;320(7237):768-70.
202. Seshia SS, Bryan Young G, Makhinson M, Smith PA, Stobart K, Croskerry P. Gating the holes in the Swiss cheese (part I): Expanding professor Reason's model for patient safety. *J Eval Clin Pract.* 2018;24(1):187-97.

203. Stein JE, Heiss K. The Swiss cheese model of adverse event occurrence—Closing the holes. *Semin Pediatr Surg.* 1 de diciembre de 2015;24(6):278-82.
204. Gerstle CR. Parallels in safety between aviation and healthcare. *J Pediatr Surg.* 2018;53(5):875-8.
205. Meeks DW, Takian A, Sittig DF, Singh H, Barber N. Exploring the sociotechnical intersection of patient safety and electronic health record implementation. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2014;21(e1):e28-34.
206. Brett KE, Ritchie LJ, Ertel E, Bennett A, Knoll GA. Quality Metrics in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(7):e308-30.
207. Schold JD, Patzer RE, Pruett TL, Mohan S. Quality Metrics in Kidney Transplantation: Current Landscape, Trials and Tribulations, Lessons Learned, and a Call for Reform. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(3):382-9.
208. Van Der Veer SN, Van Biesen W, Couchoud C, Tomson CRV, Jager KJ. Measuring the quality of renal care: things to keep in mind when selecting and using quality indicators. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1460-7.
209. Verberne WR, Das-Gupta Z, Allegretti AS, Bart HAJ, van Biesen W, García-García G, et al. Development of an International Standard Set of Value-Based Outcome Measures for Patients With Chronic Kidney Disease: A Report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) CKD Working Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2019;73(3):372-84.
210. Bonsel JM, Itiola AJ, Huberts AS, Bonsel GJ, Penton H. The use of patient-reported outcome measures to improve patient-related outcomes – a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2024;22:101.
211. Nair D, Wilson FP. Patient-Reported Outcome Measures for Adults With Kidney Disease: Current Measures, Ongoing Initiatives, and Future Opportunities for Incorporation Into Patient-Centered Kidney Care. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2019;74(6):791-802.
212. Aiyegbusi OL, Kyte D, Cockwell P, Anderson N, Calvert M. A patient-centred approach to measuring quality in kidney care: patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(6):442-9.
213. Sharma S, Beadle E, Caton E, Farrington K, Radnor Z. The Role of Patient-Reported Experience and Outcome Measures in Kidney Health Equity-Oriented Quality Improvement. *Semin Nephrol.* 2024;44(3-4):151-553.
214. Zepeda-Lugo C, Tlapa D, Baez-Lopez Y, Limon-Romero J, Ontiveros S, Perez-Sanchez A, et al. Assessing the Impact of Lean Healthcare on Inpatient Care: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5609.
215. Comunidad de Madrid. Hospital Universitario 12 de Octubre. [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/12octubre/>
216. Comunidad de Madrid. Total población adscrita al Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid: Comunidad de Madrid [Internet]. [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://gestion.comunidad.madrid/desvan/desvan/AccionDatosUnaSerie.icm?codSerie=1146165>

217. Comunidad de Madrid. Historia clínica digital del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Comunidad de Madrid; 2017 [citado 2025 Abr 20]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/historia-clinica-digital-sistema-nacional-salud>. Comunidad de Madrid.
218. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de vigilancia de la gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; [citado 2025 Jun 8]. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/inicio.do>.
219. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
220. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, De Cueto M, et al. Executive summary: Diagnosis and Treatment of Catheter-Related Bloodstream Infection: Clinical Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2018;36(2):112-9.
221. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
222. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10-52.
223. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20.
224. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. 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*. 2008;46(12):1813-21.
225. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):133-64.
226. Dicks KV, Lewis SS, Durkin MJ, Baker AW, Moehring RW, Chen LF, et al. Surveying the Surveillance: Surgical Site Infections Excluded by the January 2013 Updated Surveillance Definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2014;35(5):570-3.
227. Hirsch HH, Randhawa PS, Practice AIDC of. BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13528.

228. Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):1065-73.
229. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(1):28-41.
230. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. *Am J Transplant*. 2014;14(2):272-83.
231. Allan M, Lièvre M, Laurenson-Schafer H, de Barros S, Jinnai Y, Andrews S, et al. The World Health Organization COVID-19 surveillance database. *Int J Equity Health*. 2022;21(Suppl 3):167.
232. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14.
233. Deeks ED, Keating GM. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection. *Drugs*. 2009 30;69(11):1483-512.
234. Silva HT, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2655-64.
235. Navarro M, Reguero L, Subirà C, Blázquez-Pérez A, Requena-Méndez A. Estimating chagas disease prevalence and number of underdiagnosed, and undertreated individuals in Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2022;47:102284.
236. Norman FF, Salvador F, Gullón B, Díaz-Menéndez M, Pérez-Ayala A, Rodríguez-Guardado A, et al. Frequency and characteristics of HTLV in migrants: results from the +Redivi collaborative network in Spain. *J Travel Med*. 2022;taac019.
237. Antequera A, Molin-Veglia AD, López-Alcalde J, Álvarez-Díaz N, Muriel A, Muñoz J. Reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in immunosuppressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(8):980-8.
238. Helanterä I, Gissler M, Rimhanen-Finne R, Ikonen N, Kanerva M, Lempinen M, et al. Epidemiology of laboratory-confirmed influenza among kidney transplant recipients compared to the general population—A nationwide cohort study. *Am J Transplant*. 2021;21(5):1848-56.
239. Arnold A, Coventry LL, Foster MJ, Koplin JJ, Lucas M. The Burden of Self-Reported Antibiotic Allergies in Health Care and How to Address It: A Systematic Review of the Evidence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(10):3133-3145.e3.
240. Carrasco-Antón N, Ibarra-Meneses AV, Carrillo E, Fernández-Ruiz M, Hernández-Jiménez P, Aguado JM, et al. An exploratory analysis of C-X-C motif chemokine ligand 10 as a new biomarker of asymptomatic *Leishmania infantum* infection in solid-organ transplant recipients. *J Infect*. 2022;84(4):573-8.

241. Gotor-Rivera A, de Jorge-Huerta L, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Rodríguez-Goncer I, Pérez-Jacoiste Asín MA, et al. Optimizing compliance with latent tuberculosis infection screening among kidney transplant recipients. *Rev Esp Quimioter*. 2025;38(3):222-7.
242. Jo EA, Min S, Jo A jung, Han A, Ha J, Song EY, et al. The time-dependent changes in serum immunoglobulin after kidney transplantation and its association with infection. *Front Immunol*. 2024;15:1374535.
243. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID, Gobou A, Kostakis A, Tzanatou-Exarchou H, et al. Infectious Complications in the First Year Post Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1579-83.
244. Bharati J, Anandh U, Kotton CN, Mueller T, Shingada AK, Ramachandran R. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Infections in Kidney Transplantation. *Semin Nephrol*. 2023;43(5):151486.
245. Spronk I, Korevaar JC, Poos R, Davids R, Hilderink H, Schellevis FG, et al. Calculating incidence rates and prevalence proportions: not as simple as it seems. *BMC Public Health*. 2019;19:512.
246. Andersson C, Hansen D, Sørensen SS, McGrath M, McCausland FR, Torp-Pedersen C, et al. Long-term cardiovascular events, graft failure, and mortality in kidney transplant recipients. *Eur J Intern Med*. 2024;121:109-13.
247. Ducloux D, Kazory A, Challier B, Coutet J, Bresson-Vautrin C, Motte G, et al. Long-term toxicity of antithymocyte globulin induction may vary with choice of agent: a single-center retrospective study. *Transplantation*. 2004;77(7):1029.
248. Wolf S, Hoffmann VS, Habicht A, Kauke T, Bucher J, Schoenberg M, et al. Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0194975.
249. Pérez-Guerrero EE, Guillén-Medina MR, Márquez-Sandoval F, Vera-Cruz JM, Gallegos-Arreola MP, Rico-Méndez MA, et al. Methodological and Statistical Considerations for Cross-Sectional, Case–Control, and Cohort Studies. *J Clin Med*. 2024;13(14):4005.
250. Arjmandmazidi S, Heidari HR, Ghasemnejad T, Mori Z, Molavi L, Meraji A, et al. An In-depth overview of artificial intelligence (AI) tool utilization across diverse phases of organ transplantation. *J Transl Med*. 2025;23:678.
251. Loupy A, Preka E, Chen X, Wang H, He J, Zhang K. Reshaping transplantation with AI, emerging technologies and xenotransplantation. *Nat Med*. 2025;31(7):2161-73.
252. Badrouchi S, Bacha MM, Ahmed A, Ben Abdallah T, Abderrahim E. Predicting long-term outcomes of kidney transplantation in the era of artificial intelligence. *Sci Rep*. 2 de diciembre de 2023;13:21273.
253. Peloso A, Moeckli B, Delaune V, Oldani G, Andres A, Compagnon P. Artificial Intelligence: Present and Future Potential for Solid Organ Transplantation. *Transpl Int*. 2022;35:10640.
254. Mizera J, Pondel M, Kepinska M, Jerzak P, Banasik M. Advancements in Artificial Intelligence for Kidney Transplantology: A Comprehensive Review of Current Applications and Predictive Models. *J Clin Med*. 2025;14(3):975.

## 13.- Anexos

---



- **Anexo 1: Producción científica relacionada con la presente investigación.**
  - Jorge-Huerta L, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Rodríguez-Goncer I, Pérez-Jacoiste Asín MA, Ruiz-Merlo T, Heredia-Mena C, González-Monte E, Polanco N, San Juan R, Andrés A, Aguado JM, López-Medrano F. Novel intervention based on an individualized bundle of care to decrease infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2024 Dec;26(6):e14354. doi: 10.1111/tid.14354. Epub 2024 Aug 13. PMID: 39136146; PMCID: PMC11666872. *Journal Citation Reports (JCR)* categoría *Infectious Diseases*: Q2 (2024). Factor de impacto 2024: 4,6.
  - Gotor-Rivera A, Jorge-Huerta L, Tiago Silva J, Fernández-Ruiz M, Rodríguez-Goncer I, Pérez-Jacoiste Asín MA, Ruiz-Merlo T, Heredia-Mena C, González-Monte E, Polanco N, San Juan R, Andrés A, Aguado JM, López-Medrano F. Optimizing compliance with latent tuberculosis infection screening among kidney transplant recipients. *Rev Esp Quimioter*. 2025 Mar 5;38(3):002.2025. doi: 10.37201/req/002.2025. Epub ahead of print. PMID: 40042868. *Journal Citation Reports (JCR)* categoría *Pharmacology & Pharmacy*: Q3 (2025). Categoría *Microbiology*: Q4 (2025). Factor de impacto 2024: 1,9.
  
- **Anexo 2: Hoja de información al paciente y consentimiento informado.**
  
- **Anexo 3: Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre** (código interno: ref.no.16/342), con fecha de 11 de septiembre de 2016.
  
- **Anexo 4: Recomendaciones por escrito de hábitos de vida saludables para evitar infecciones postrasplante.**
  
- **Anexo 5: Proyecto PI16/00793** – Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal. Proyecto aprobado y financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Ciencia e Innovación de España, y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), “Una manera de hacer Europa”.
  
- **Anexo 6: Premios relacionados con la presente investigación.**
  - Premio a la Mejor Comunicación Oral de la VI Edición de la Jornada *PhDay* de la Facultad de Medicina, Escuela de Doctorado de la Universidad Complutense de Madrid (EDUCM); 2022; Madrid, España.

- Premio a la Mejor Comunicación Oral de la XII Jornada de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2022; Madrid, España
  
- **Anexo 7: Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales (primer autor).**
  - Jorge-Huerta L, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, San Juan R, Andrés A, Aguado J, et al. Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un *bundle* individualizado de medidas y un *score* del grado neto de inmunosupresión. *40º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)*; 2019 Nov 27-29; Barcelona, España.
  - Jorge-Huerta L, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Andrés Belmonte A, Aguado García JM. Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un *bundle* individualizado de medidas y un *score* del grado neto de inmunosupresión. *IX Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes*; 2021 nov 24-26; Madrid, España.
  - Jorge-Huerta L, López-Medrano F, Heredia M, Fernández-Ruiz M, San Juan R, Andrés A, et al. Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un *bundle* individualizado de medidas y un *score* del grado neto de inmunosupresión. *XII Jornada de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Interna*; 2022 Oct 7-8; Madrid, España.
  - Jorge-Huerta L, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, San Juan R, Andrés A, Aguado J, et al. Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un *bundle* individualizado de medidas y un *score* del grado neto de inmunosupresión. *52º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología*; 2022 Nov 12-14; Madrid, España.
  - Jorge-Huerta L, López-Medrano F, Heredia M, Fernández-Ruiz M, San Juan R, Andrés A, Aguado J. Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un *bundle* individualizado de medidas y un *score* del grado neto de inmunosupresión. *43º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)*; 2022 Nov 23-25; Online.
  - Jorge-Huerta L, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, San Juan R, Andrés A, Aguado J. Validation of an infection prevention strategy in kidney transplant recipients based on an individualized bundle of measures. *32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*; 2022 Apr 23-26; Lisbon, Portugal.

## Anexo 1. Producción científica relacionada con la presente investigación.

Received: 10 February 2024 | Revised: 6 June 2024 | Accepted: 27 July 2024

DOI: 10.1111/tid.14354



### ORIGINAL ARTICLE

## Novel intervention based on an individualized bundle of care to decrease infection in kidney transplant recipients

Lucía de Jorge-Huerta<sup>1</sup> | José Tiago Silva<sup>1</sup> | Mario Fernández-Ruiz<sup>1,2,3</sup> | Isabel Rodríguez-Goncer<sup>1</sup> | M. Asunción Pérez-Jacoiste Asín<sup>1</sup> | Tamara Ruiz-Merlo<sup>1</sup> | Carlos Heredia-Mena<sup>1</sup> | Esther González-Monte<sup>4</sup> | Natalia Polanco<sup>4</sup> | Rafael San Juan<sup>1,2,3</sup> | Amado Andrés<sup>2,3,4</sup> | José María Aguado<sup>1,3</sup> | Francisco López-Medrano<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Sanitaria Hospital "12 de Octubre" (imas12), Madrid, Spain

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Department of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>4</sup>Department of Nephrology, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Sanitaria Hospital "12 de Octubre" (imas12), Madrid, Spain

#### Correspondence

Francisco López-Medrano, Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario "12 de Octubre", Centro de Actividades Ambulatorias, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital "12 de Octubre" (imas12), 2ª planta, bloque D, Avda. de Córdoba, s/n, Postal code 28041, Madrid, Spain.  
Email: flmedrano@yahoo.es

#### Funding information

Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation, Grant/Award Numbers: PI16/00793, PI17/01120; European Development Regional Fund; European Social Fund, Grant/Award Number: CP 18/00073; Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation, Grant/Award Numbers: PI16/00793, PI17/01120

#### Abstract

**Background:** Infection remains a relevant complication after kidney transplantation (KT). A well-established strategy in modern medicine is the application of bundles of evidence-based practice in clinical settings. The objective of this study is to explore the application of a personalized bundle of measures aimed to reduce the incidence of infection in the first 12 months after KT.

**Methods:** A single-center prospective cohort of 148 patients undergoing KT between February 2018 and September 2019 that received an individualized infection prevention strategy was compared to a preintervention cohort ( $n = 159$ ). The bundle comprised a review of the patient's immunization history, infection risk by country of origin, screening for latent tuberculosis infection (LTBI), antimicrobial prophylaxis, and immunological assessment. Individualized recommendations were accordingly provided at a scheduled visit at day +30 after transplantation.

**Results:** The intervention cohort showed a higher compliance rate with the recommended vaccine schedule, screening for geographically restricted infections and LTBI, and intravenous immunoglobulin and vitamin D supplementation ( $p$  values  $<.001$ ). The 1-year incidence rate of infection was lower in the intervention cohort (42.6% vs.

**Abbreviations:** BKPyVAN, polyomavirus-associated nephropathy; BSI, bloodstream infection; C3, complement factor C3; CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CMV, cytomegalovirus; DCD, donation after brain death; DCD, donation after circulatory death; EBV, Epstein-Barr virus; EHR, electronic health record; ESRD, end-stage renal disease; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HGG, hypogammaglobulinemia; HIV, human immunodeficiency virus; HLA, human leukocyte antigen; HPV, human papillomavirus; HSV, herpes simplex virus; HTLV-I/II, human T-lymphotropic virus I and II; ID, infectious diseases; IgG, immunoglobulin G; IGR, interferon- $\gamma$  release assay; IPA, invasive pulmonary aspergillosis; IQR, interquartile range; IVIg, intravenous immunoglobulin; KT, kidney transplantation; KTR, kidney transplant recipient; LRTI, lower respiratory tract infection; LTBI, latent tuberculosis infection; MMF, mycophenolate mofetil; PCV13, 13-serotype pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-serotype pneumococcal polysaccharide vaccine; SD, standard deviation; SOT, solid organ transplantation; TB, tuberculosis; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; TST, tuberculin skin test; VGC, valganciclovir.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.  
© 2024 The Author(s). Transplant Infectious Disease published by Wiley Periodicals LLC.

57.9%;  $p$  value = .037), as was the rate of infection-related hospitalization (17.6% vs. 32.1%;  $p$  value = .003) and the incidence of severe bacterial infection. There were no differences in graft rejection or mortality rates between groups.

**Conclusions:** A multifaceted intervention, including a bundle of evidence-based practices, enhanced compliance with recommended preventive measures and was correlated with a reduction in the 12-month incidence of infection after KT.

**KEYWORDS**

bundle, hypogammaglobulinemia, infection, kidney-transplantation, prevention

## 1 | INTRODUCTION

Kidney transplantation (KT) is the therapy of choice for most cases of end-stage renal disease (ESRD), as it improves survival<sup>1</sup> and quality of life compared to dialysis.<sup>2</sup> However, KT recipients (KTRs) still face a higher risk of morbidity and mortality than the general population derived from the deleterious effects of long-term immunosuppression.<sup>3-5</sup> In fact, infectious complications represent one of the main causes of death among KTRs with a functioning graft, preceded by cardiovascular diseases.<sup>5</sup>

As a result, considerable efforts have been focused on identifying biological or clinical markers that may predict the occurrence of infectious episodes after KT.<sup>6-9</sup> Previous studies from our group have demonstrated that hypogammaglobulinemia (HGG),<sup>10,11</sup> decreased levels of C3-complement factor<sup>12</sup> and CD4+ and CD8+ T-cell lymphocytopenia<sup>13</sup> at month +1 after KT serve as independent risk factors for overall and bacterial infections, particularly bloodstream infection (BSI), acute graft pyelonephritis, and opportunistic infections. In addition, post-transplant changes in the human blood virome, such as persistently high DNAemia of Epstein-Barr virus (EBV) or Torque-Teno virus, are correlated with the development of infection in KTRs.<sup>14-16</sup> Specific risk factors for invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in this patient population have also been recently described, including the baseline diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or delayed renal graft function requiring hemodialysis in the immediate post-transplantation period.<sup>17</sup> Vitamin D deficiency has also been associated with acute rejection, infectious events, and mortality in KTRs.<sup>18-20</sup>

On the other hand, globalization has increased the assessment of solid organ transplant (SOT) candidates and recipients from areas with geographically restricted infections.<sup>21</sup> Consequently, conditions such as Chagas disease, endemic mycoses, tuberculosis, or leishmaniasis should be considered in the differential diagnosis of post-transplant infection in this subgroup of patients.<sup>22,23</sup>

In recent years, strategies based on the application of a bundle or "package" of evidence-based practices have gained importance in the prevention of infectious diseases (ID), especially in critically ill patients.<sup>24</sup> Pronovost et al. showed that an intervention based on five well-defined procedures during the insertion and maintenance of cen-

tral venous catheters resulted in a sustained decrease in the incidence of catheter-related BSI.<sup>25</sup>

In addition, the implementation of a bundle of evidence-based practices could be considered a quality of care and patient safety improvement initiative since the intervention would be ultimately aimed at minimizing the risk of adverse outcomes compared with usual care.<sup>26-28</sup> Nevertheless, there is limited evidence on standardized clinical care in the transplantation setting, and no studies have been published on the application of a bundle of interventions to reduce infectious events in KTRs.

The objective of the present study was to determine whether the improvement in compliance with a bundle of care based on the individualized evaluation of risk factors and immunosuppression status in KTRs, may reduce the incidence of infectious episodes during the first post-transplant year compared with a preintervention cohort that received usual care.

## 2 | PATIENTS AND METHODS

### 2.1 | Study population and setting

We performed a quasi-experimental prospective study at the University Hospital "12 de Octubre" (Madrid, Spain; ATALANTA-DOS study). All consecutive patients aged  $\geq 18$  years with ESRD who underwent KT between February 2018 and September 2019 were eligible for the intervention based on a bundle of practices aimed at reducing the risk of infection ("intervention cohort"). Double organ recipients (e.g., kidney-pancreas, liver-kidney, and heart-kidney), patients experiencing graft loss or death within the first post-transplant month or inability to perform adequate follow-up were excluded. They were compared with a historical cohort of ESRD patients who underwent KT at our center in the immediate preceding period from February 2016 to September 2017 ("preintervention cohort"). No changes in the attending medical or surgical teams, surgical techniques, immunosuppression, and prophylaxis regimens or spatial configuration of the ward were introduced between the two periods.

This study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and Istanbul. The local Clinical Research Ethics Committee approved the study protocol (ref.no. 16/342).

## 2.2 | Study design, intervention, and outcomes

Patients included in both the preintervention and intervention cohorts received a number of recommendations at the baseline (pretransplant) evaluation visit by the attending nephrologist at the KT program, following institutional protocols and current guidelines (Table 1). Compliance with these pretransplant measures (e.g., vaccinations) was left to the Primary Care physician without any specific supervision by the Unit of Infectious Diseases (ID) or the Department of Preventive Medicine.

Both cohorts were regularly examined after transplantation by a nephrologist at the outpatient transplant clinic at scheduled follow-up appointments (every 2–3 weeks during the first 3 months after transplantation, monthly up to the first 6 months, and at least every 2–3 months thereafter) or whenever clinically indicated.

All patients were followed up until month +12, unless graft loss and/or death occurred earlier. At each visit, a complete history and physical examination were performed, as well as blood tests (complete blood count and biochemistry profile), tacrolimus trough levels, and urine culture if cystitis was suspected. Moreover, an ID specialist performed an in-patient evaluation in case of hospitalization due to suspected and/or confirmed post-transplant infection during the follow-up period.

The electronic health records (EHRs) of patients enrolled in the intervention cohort were systematically reviewed by a dedicated ID specialist at day +30 after KT for the application of the individualized bundle of care, as detailed below. A set of written recommendations was provided to the nephrologist in charge of the KTR according to the individualized risk assessment performed based on information obtained from the EHR.

At month +12 after KT, the level of compliance with the bundle of practices and measures recommended for each patient in the intervention cohort was evaluated. In addition, the 12-month incidences of post-transplant infection, graft loss, and all-cause and infection-related mortality rates were assessed in both cohorts.

## 2.3 | Multifaceted bundle of practices to prevent post-transplant infection

The bundle of specific measures and interventions proposed at post-transplant day +30 comprised a: review of vaccination history and recommendations for human papillomavirus (HPV) vaccine in female patients younger than 26 years or in those with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade  $\geq 2$ ; review of pretransplant *Toxoplasma gondii* IgG serostatus and extension of prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole from 6 to 12 months for seronegative (R-) recipients<sup>29,30</sup>; *Leishmania* spp. IgG testing in patients residing in a large outbreak area of leishmaniasis in the southwestern region of Madrid<sup>31,32</sup>; quantification of serum immunoglobulin levels and recommendation for intravenous immunoglobulin (IVIg) replacement therapy if severe IgG HGG  $< 500$  mg/dL; enumeration of

peripheral blood lymphocyte subpopulations and complement levels and recommendation for tapering immunosuppression in case of CD4+ T-cell count  $< 0.050 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L, CD8+ T-cell count  $< 0.100 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L, and/or C3 levels  $< 83$  mg/dL; assessment of specific risk factors for post-transplant IPA and recommendation for mold-active antifungal prophylaxis if needed; and supplementation with vitamin D3 (cholecalciferol) at a dose of 25,000 IU monthly in case of vitamin D deficiency. A complete description of the practices already in place at our institution and those specifically implemented in the bundle of care are detailed in Table 1. If the vaccination schedule had not been completed, pending vaccines were administered according to the institutional protocol and the official recommendations of the Spanish Ministry of Health.<sup>33</sup> Generally, influenza vaccination was administered at month +1 during the ongoing season, or between month +3 and +6 in the interseasonal period. Other vaccines, including pneumococcal vaccination, were typically given at month +6. Additionally, all patients received a written document containing lifestyle recommendations to reduce the risk of post-transplant infection (Supporting Information).

## 2.4 | Study definitions

The diagnosis of "post-transplant infection" was established by at least one of the following criteria: (1) positive culture for an unequivocally pathogenic microorganism from any sample; (2) isolation of any microorganism from a sample obtained under sterile conditions; (3) isolation of a potentially pathogenic microorganism from any sample accompanied by signs of local or systemic infection; and/or (4) clinical data suggestive of infection without microbiological isolation and complete resolution under antimicrobial treatment. An episode was considered severe when hospital admission for at least 24 h with or without administration of antimicrobial therapy (either empirical or targeted) was required. Patients with episodes of asymptomatic bacteriuria were excluded from this study. "Pneumonia" was defined as the presence of a new infiltrate on chest imaging plus  $\geq 1$  compatible clinical manifestation (i.e., fever or hypothermia, new cough with or without sputum production, pleuritic chest pain, dyspnea, and/or altered breath sounds on auscultation). "Lower respiratory tract infection" denoted episodes of bronchitis and/or bronchiolitis with no new-onset pulmonary infiltrates. "Digestive tract infection" included bacterial (e.g., *Clostridioides difficile*, *Salmonella* spp., or *Campylobacter* spp.), viral (e.g., norovirus), or parasitic (helminths or protozoa) infection producing colitis and/or diarrhea. "Intra-abdominal infections" included common infections (e.g., cholangitis and cholecystitis) with or without visceral abscesses and adnexal infections. "BK polyomavirus-associated nephropathy (BKPyVAN)" was defined by the presence of plasma viral loads  $> 4 \log^{10}$  copies/mL at two-time points  $\geq 3$  weeks apart (presumptive BKPyVAN) or by demonstration of cytopathic changes in tubular epithelial cells in a renal biopsy (proven BKPyVAN).<sup>34</sup> "Proven or probable invasive fungal disease" was defined based on the criteria proposed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group.<sup>35</sup> "cytomegalovirus (CMV) viral

TABLE 1. Bundle of interventions.

Intervention	Recommendations previously in place at our center	Recommendations additionally implemented in the bundle of care at day +30 after transplantation
Antibiotic allergy label	Evaluation by the Department of Allergy in case of incomplete previous study, at discretion of the physician in charge.	Systematic and active referral to the Department of Allergy for the study.
Vaccination*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seasonal influenza vaccination</li> <li>HAV/HBV vaccination in seronegative patients (i.e., negative HAV IgG, anti-HBs IgG titers &lt;10 IU/mL)</li> <li>Influenza and pneumococcal vaccination (PCV13 followed by PPSV23) if not previously administered</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HPV vaccination in female patients &lt;26 years if not previously administered (also considered if previous CIN grade <math>\geq 2</math>)</li> <li>Systematic review of compliance with the remaining schedule. Systematic and active referral to the Department of Preventive Medicine for pending vaccinations</li> </ul>
Potential exposure to geographically restricted infections	<p>At discretion of the physician in charge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HTLV-1/II serology in patients born in Central or South America, Africa or East Asia</li> <li>Strongyloides stercoralis serology and detection in stool samples patients born in Central or South America, Africa or Asia</li> <li>Chagas disease serology in patients born in Central or South America</li> </ul>	<p>Systematic review of compliance. Systematic and active request for pending serologies if not previously performed. Specific recommendations according to the results.</p>
Potential exposure to leishmaniasis		<p>Leishmania serology in patients residing within an outbreak area in the south-western region of Madrid (municipalities of Leganes, Fuenlabrada, Getafe, and Humanes).</p> <p>Systematic review of compliance. Systematic and active request for pending serologies if not previously performed.</p>
Serological screening of common infections	Pretransplant HIV, HAV, HBV, and syphilis (EIA followed by VDRL if positive) testing.	
LTBI screening	<ul style="list-style-type: none"> <li>TST with booster or IGRA if no previous documented exposure, at discretion of the physician in charge</li> <li>LTBI treatment if positive TST (induration <math>\geq 5</math> mm) or positive IGRA with isoniazid (300 mg daily) for 9 months</li> </ul>	<p>Systematic review of compliance and active request if not previously performed<sup>†</sup>. Active recommendation of LTBI treatment when indicated.</p>
CMV prevention strategy	<ul style="list-style-type: none"> <li>VGCV prophylaxis (900 mg daily) for 6 months if high risk (D+/R-) patients receiving induction therapy with ATG</li> <li>Preemptive therapy in R+ not receiving ATG</li> </ul>	<p>Systematic review of compliance. Active recommendation of these measures when indicated.</p>
Toxoplasmosis risk assessment	Pretransplant Toxoplasma IgG testing.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Systematic review of compliance</li> <li>Extension of prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole (160/800 mg every) to 12 months in seronegative (R-) recipients<sup>†</sup></li> <li>Active recommendation of universal dietary recommendations</li> </ul>

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Intervention	Recommendations previously in place at our center	Recommendations additionally implemented in the bundle of care at day +30 after transplantation
<b>EBV serostatus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Periodic monitoring for EBV DNAemia until month +12 (monthly until month 6 and bimonthly thereafter) in seronegative (anti-EBNA IgG) patients, at discretion of the physician in charge</li> <li>Considered conversion to mTOR inhibitor and/or RTX in case of persistently high (&gt;1000 IU/mL) or increasing DNAemia</li> </ul>	<p>Systematic review of compliance. Active recommendation of these measures when indicated</p>
<b>Risk minimization if post-transplant HGG</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Serum immunoglobulin (IgG, IgM IgA) levels (nephelometry) at day +30.</li> <li>IVIg replacement therapy (0.4 g/Kg) if severe IgG HGG &lt;500 mg/dL.</li> <li>Monitoring of serum immunoglobulin level 3 weeks after infusion and repeated dose to achieve target levels (IgG &gt;500 mg/dL).</li> <li>CD4+ and CD8+ T-cell counts at day +30.</li> <li>Serum complement (C3, C4) levels (nephelometry) at day +30.</li> <li>Tapering of immunosuppression in high-risk patients (CD4+ T-cell count &lt;0.050 × 10<sup>9</sup> cells/μL, CD8+ T-cell count &lt;0.100 × 10<sup>9</sup> cells/μL and/or C3 levels &lt;83 mg/dL). Specifically, reduction of daily prednisone doses and target trough tacrolimus level of 7 ng/mL were recommended.</li> </ul>
<b>Risk assessment according to PBLs and complement levels</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Repeated sputum culture for fungi and chest X-ray examination during the first 2–3 months.</li> <li>Mold-active prophylaxis with amidulofungin for 2–4 weeks in patients with ≥2 risk factors<sup>d</sup></li> </ul>
<b>Invasive aspergillosis risk assessment</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Encapsulated bacteria vaccination (PCV13 and PPSV23, MenB and MenACWY and Hib) at discretion of the physician in charge</li> <li>Antibiotic prophylaxis (ciprofloxacin 500 mg daily or penicillin V 250 mg bid) for at least 4 weeks after meningococcal vaccination, at discretion of the physician in charge</li> </ul>
<b>Risk minimization associated with ecilizumab</b>		<p>Systematic review of compliance. Systematic and active referral to the Department of Preventive Medicine for pending vaccinations. Active recommendation of antibiotic prophylaxis when indicated.</p>
<b>Vitamin D3 supplementation</b>		<p>Vitamin D3 supplementation (25,000 IU monthly) in case of vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D &lt;20 ng/mL)</p>

Abbreviations: ATG, antithymocyte globulin; CMV, cytomegalovirus; C3, complement factor C3; D, donor; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HGG, hypogammaglobulinemia; Hib, Haemophilus influenzae type b; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papillomavirus; HTLV-1/II, human T-cell lymphotropic virus 1/II; IgG, immunoglobulin G; IGRA, interferon-γ release assay; IVIg, intravenous immunoglobulin; LTBI, latent tuberculosis infection; MenACWY, meningococcal serogroups A, C, W, and Y; MenB, meningococcal serogroup B; mTOR, mammalian target of rapamycin; PBLs, peripheral blood lymphocyte subpopulation; PCV13, 13-serotype pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-serotype pneumococcal polysaccharide vaccine; R, recipient; RTX, rituximab; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; TST, tuberculin skin test; VGC, valganciclovir.

<sup>a</sup>Subunit herpes zoster (HZ) vaccine was not included since its use in immunocompromised patients was approved by the regional Health Authorities in January 2022, once the study had been completed.

<sup>b</sup>A low compliance rate was observed in a preliminary review of the tuberculin skin test (TST) because of repeated visits to complete the test (booster). As a result, the strategy shifted to using Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) with QuantiFERON®-TB Gold Plus (Qiagen). This change was implemented after including 100 patients in the intervention cohort.

<sup>c</sup>An extended prophylaxis regimen was recommended due to reported cases of toxoplasmosis when prophylaxis was discontinued within the first year after KT.<sup>29,30</sup>

<sup>d</sup>Pretransplant diagnosis of COPD, delayed graft function, or occurrence of bloodstream infection or acute graft rejection within the 3 months.<sup>17</sup>

syndrome<sup>9</sup> was defined by the presence of CMV infection plus fever plus at least one of the following: leukopenia (white blood cell [WBC] count  $<3.50 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L if baseline WBC count was  $\geq 4.00 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L or a decrease  $>20\%$  if baseline WBC count was  $<4.00 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L), atypical lymphocytosis ( $\geq 5\%$ ), thrombocytopenia (platelet count  $<100 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L if baseline count was  $\geq 115 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L or decrease  $>20\%$  if baseline platelet count was  $<115 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L), or elevation of liver function tests two times the upper normal limit.<sup>36</sup>

"Acute graft rejection" was diagnosed by histological examination if possible according to usual histological criteria<sup>37</sup> or by response to empirical antirejection treatment. "Graft loss" denoted permanent return to hemodialysis and/or retransplantation.

## 2.5 | Statistical analysis

Quantitative data were shown as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR). Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as appropriate. Student's test or Mann-Whitney U-test was applied for continuous variables according to the normality of distribution as determined by the Kolmogorov-Smirnov test. Event-free survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method, and intergroup differences were compared using the log-rank test. A *p* value of  $<.05$  was considered significant. Data were analyzed using the statistical package SPSS version 25.0 (IBM Corp.).

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Characteristics of the study groups

Overall, 307 KTRs were included: 159 in the preintervention cohort (February 2016 to September 2017) and 148 in the intervention cohort (February 2018 to September 2019). The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 2. Overall, the two groups were similar, except for a higher use of everolimus in the intervention cohort (5.4% [8/148] vs. 0% [0/159]; *p* value = .003). Patients in the intervention cohort also had a significantly higher rate of discordant CMV serostatus (CMV-seropositive donor/CMV-seronegative recipient [D+/R-]) than those in the preintervention cohort (13.5% [20/148] vs. 6.3% [10/159], respectively; *p* value = .033).

Overall, 19.6% (28/148) and 17.6% (28/159) of the patients included in the intervention and preintervention cohorts, respectively, came from countries with endemic geographically restricted infections, specifically Africa and Central and South America (*p* value = .655). A noticeable proportion of patients in both cohorts were deemed to be at an increased risk of *Leishmania* infection as they lived in the area of the urban outbreak declared in 2009 in south-western

Madrid,<sup>31</sup> with no significant differences (51.4% [76/148] vs. 43.4% [69/159]; *p* value = .163).

### 3.2 | Compliance with the bundle of practices

Patients included in the intervention cohort exhibited a significantly higher compliance, when indicated, with vaccination against influenza (80.4% [119/148] vs. 34.6% [55/159]; *p* value  $<.001$ ), pneumococcal disease (78.2% [86/110] vs. 22.3% [30/134]; *p* value  $<.001$ ), hepatitis B virus (HBV) (63.4% [26/41] vs. 4.5% [2/44]; *p* value  $<.001$ ), and hepatitis A virus (HAV) (63.2% [12/19] vs. 0.0% [0/18]; *p* value  $<.001$ ) as compared to the preintervention cohort. There was also a significant increase in screening among foreign-born recipients for human T-cell lymphotropic virus (HTLV) I and II infections (85.7% [24/28] vs. 4.0% [1/25]; *p* value  $<.001$ ), Chagas disease (73.1% [19/26] vs. 4.3% [1/24]; *p* value  $<.001$ ), and strongyloidiasis (75.9% [22/29] vs. 14.3% [4/28]; *p* value  $<.001$ ). Screening for asymptomatic *Leishmania* infection in recipients living in the outbreak area was also more common in the intervention cohort (96.1% [73/76] vs. 4.3% [3/69]; *p* value  $<.001$ ).

We also observed a significant improvement in the screening rate for latent tuberculosis infection (LTBI) using the tuberculin skin test (TST) and/or interferon- $\gamma$  release assay (IGRA: 82.6% [114/138] vs. 1.3% [2/155]; *p* value  $<.001$ ). Five cases of LTBI were detected in the post-transplant period in the intervention cohort (4.4% [5/114]), and all of them received treatment (100% [5/5]). In the preintervention cohort, both of the two tested patients had LTBI and received treatment (100% [2/2]). However, it is possible that there were additional positive cases in the preintervention cohort that were not identified because of the low screening rate.

Moreover, there was increased adherence in the intervention cohort to the recommendations for extending trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis against *Toxoplasma* (19.7% [15/76] vs. 1.3% [1/79]; *p* value  $<.001$ ) and providing dietary practices (55.3% [42/76] vs. 0.0% [0/79]; *p* value  $<.001$ ), although the rates of compliance were overall low.

The use of IVIg replacement therapy in the presence of severe IgG HGG was significantly higher in the intervention cohort (95.5% [21/22] vs. 5.0% [1/20]; *p* value  $<.001$ ). Most KTRs who received IVIg achieved serum IgG levels above the cut-off value of 500 mg/dL (postreplacement levels:  $649 \pm 102.5$  mg/dL). Only two patients (9.5% [2/21]) required a second IVIg dose because of persistent IgG levels  $<500$  mg/dL.

Finally, vitamin D supplementation was more common in the intervention group (66.7% [44/66] vs. 34.0% [17/50]; *p* value  $<.001$ ), as was the proportion of patients with normal 25-OH-vitamin D levels at month +12 (52.1% [38/73] vs. 44.4% [48/108]; *p* value = .315), although the latter difference was not statistically significant.

The comparison of compliance rates for the remaining recommendations and practices included in the bundle between groups did not reach statistical significance (Table 3).

**TABLE 2** Demographics and clinical characteristics of both study cohorts.

	Preintervention cohort (n = 159)	Intervention cohort (n = 148)	p value
Age of recipient, years (mean ± SD)	56.1±15.7	55.7±15.8	.67
Male gender male (n [%])	108 (67.9)	95 (64.2)	.62
Previous solid organ transplantation (n [%])	23 (14.5)	31 (20.9)	.14
Pretransplant comorbidities (n [%])			
Hypertension	135 (84.9)	116 (78.4)	.21
Diabetes mellitus	40 (25.2)	42 (28.4)	.53
Coronary heart disease	13 (8.2)	16 (10.8)	.34
Chronic pulmonary disease	19 (11.9)	12 (8.1)	.14
Malignancy	25 (15.7)	31 (20.9)	.34
Risk for geographically restricted infections (n [%]) <sup>a</sup>	28 (17.6)	29 (19.6)	.65
Risk for leishmaniasis (n [%]) <sup>b</sup>	69 (43.4)	76 (51.4)	.46
Etiology of underlying ESRD (n [%])			
Glomerulonephritis	31 (19.5)	34 (23.0)	.54
Diabetic nephropathy	24 (15.1)	33 (22.3)	.44
Polycystic kidney disease	27 (17.0)	18 (12.6)	.52
Hypertensive nephroangiosclerosis	16 (10.1)	14 (9.5)	.79
Reflux nephropathy	6 (3.8)	5 (3.4)	.83
Lupus nephritis	3 (1.9)	3 (2.0)	.84
Congenital nephropathy	3 (1.9)	2 (1.4)	.71
Unknown	22 (13.8)	14 (9.5)	.45
Other	27 (17.0)	25 (16.9)	.64
CMV mismatch (D+/R-) (n [%])	10 (6.3)	20 (13.5)	.03
Type of donor (n [%])			
DBD donor	103 (64.8)	96 (64.9)	.94
DCD donor	41 (25.7)	27 (18.2)	.11
Living donor	15 (9.4)	22 (14.9)	.14
Number of HLA mismatches (median [IQR])	4 (3 - 5)	5 (4 - 5)	.85
Primary immunosuppression (n [%])			
Corticosteroids	158 (99.4)	148 (100)	.94
Tacrolimus	159 (100.0)	148 (100)	1.00
Mycophenolate mofetil/mycophenolic acid	158 (99.4)	140 (94.6)	.01
Azathioprine	1 (0.6)	0 (0.0)	.44
Everolimus	0 (0.0)	8 (5.4)	.003
Induction therapy (n [%])			
None	17 (10.7)	15 (10.1)	.82
Basiliximab	60 (37.7)	63 (42.6)	.46
Antithymocyte globulin	81 (50.9)	68 (45.9)	.56
IgG HGG at day +30 (n [%])	20 (12.6)	22 (14.9)	.56
Serum IgG levels, mg/dL (mean ± SD)	433.4 ± 44.0	422.8 ± 56.6	.76

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; D, donor; DBD, donation after brain death; DCD, donation after circulatory death; ESRD, end-stage renal disease; HGG, hypogammaglobulinemia; HLA, human leukocyte antigen; IgG, immunoglobulin G; IQR, interquartile range; R, recipient; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>African, Central or South American origin.

<sup>b</sup>Residence within an outbreak area of leishmaniasis in the south-western region of Madrid (municipalities of Leganés, Fuenlabrada, Getafe, and Humanes).<sup>31,32</sup>

TABLE 3 Compliance rates with the different components of the bundle.

Compliance, % (number of patients who complied with the intervention/number of patients with indication at day +30 x 100)	Preintervention cohort (n = 159)	Intervention cohort (n = 148)	p value
Antibiotic allergy evaluation	0.0 (0/5)	37.5 (3/8)	.12
Influenza vaccination	34.6 (55/159)	80.4 (119/148)	<.001
Pneumococcal vaccination			
PCV13	26.3 (30/114)	78.3 (72/92)	<.001
PPSV23	22.3 (30/134)	78.2 (86/110)	<.001
HVB vaccination	4.5 (2/44)	63.4 (26/41)	<.001
HVA vaccination	0.0 (0/18)	63.2 (12/19)	<.001
HPV vaccination	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	1.00
HTLV-I/II screening	4.0 (1/25)	85.7 (24/28)	<.001
Chagas disease serology	4.2 (1/24)	73.1 (19/26)	<.001
Strongyloides serology	14.3 (4/28)	75.9 (22/29)	<.001
Leishmania spp. serology	4.3 (3/69)	96.1 (73/76)	<.001
Syphilis serology	100.0 (1/1)	100.0 (2/2)	1.00
HIV serology <sup>a</sup>	0 (0/0)	0 (0/0)	1.00
HVC serology <sup>a</sup>	0 (0/0)	0 (0/0)	1.00
LTBI screening (n [%])	1.3 (2/155)	82.6 (114/138)	<.001
TST	50.0 (1/2)	75.9 (60/79)	<.001
IGRA	-	92.7 (51/55)	<.001
IGRA + TST	50.0 (1/2)	75.0 (3/4)	.46
3-month VGCV prophylaxis in ATG induction	98.8 (79/80)	100.0 (68/68)	.98
6-month VGCV prophylaxis in D+/R	100.0 (10/10)	95.0 (19/20)	.96
12-month TMP-SMX prophylaxis in Toxoplasma R-	1.3 (1/79)	19.7 (15/76)	<.001
Dietary recommendations	0.0 (0/79)	55.3 (42/76)	<.001
EBV viral load assessment in R- (anti-EBNA IgG)	100.0 (7/7)	100.0 (6/6)	1.00
IVIg replacement therapy in severe IgG HGG	5.0 (1/20)	95.5 (21/22)	<.001
Tapering of immunosuppression in high-risk immune evaluation (low CD4+ and CD8+ T-cell counts and C3 levels)	19.4 (20/103)	25.3 (20/79)	.53
Mold-active antifungal prophylaxis	0.0 (0/7)	33.3 (2/6)	.08
Encapsulated bacteria vaccination in case of eculizumab therapy	-	100.0 (2/2)	-
Vitamin D3 supplementation	34.0 (17/50)	66.7 (44/66)	<.001

Abbreviations: ATG, antithymocyte globulin; CMV, cytomegalovirus; C3, complement factor C3; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papillomavirus; HTLV-I/II, human T-cell lymphotropic virus I/II; IGRA, interferon- $\gamma$  release assay; IVIg, intravenous immunoglobulin; LTBI, latent tuberculosis infection; PCV13, 13-serotype pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-serotype pneumococcal polysaccharide vaccine; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; TST, tuberculin skin test; VGCV, valganciclovir.

<sup>a</sup>Note that day +30 serology was not indicated because it had already been performed in all cases during the pretransplant period.

### 3.3 | Post-transplant outcomes: Infection, rejection, and mortality

The 12-month incidence of post-transplant infection was significantly lower in the intervention group than in the preintervention cohort (42.6% [63/148] vs. 57.9% [92/159], respectively;  $p$  value = .037; Table 4 and Figure 1). Patients in the intervention group also had fewer infection-related hospitalizations during the first post-transplant year (17.6% [26/148] vs. 32.1% [51/159];  $p$  value = .003). There

were no differences in the incidence of infection in the outpatient setting between the two groups (27.7% [41/148] vs. 33.3% [53/159];  $p$  value = .285).

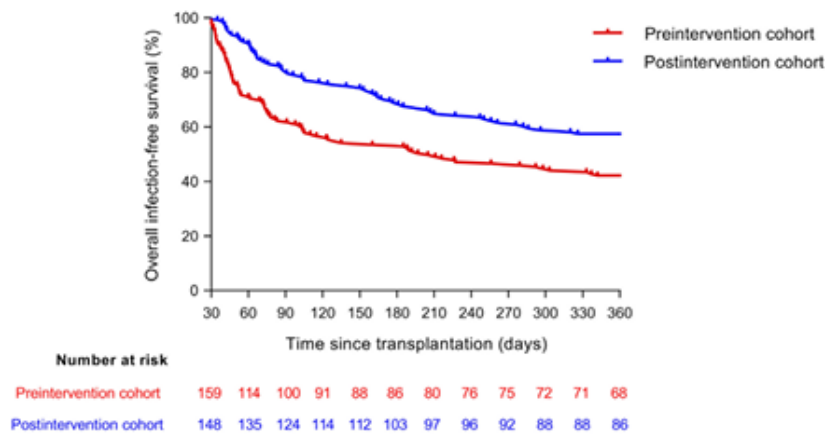
Details regarding infectious episodes, clinical syndromes, and causative agents in both cohorts are summarized in Tables 5 and 6. No differences were found in the occurrence of endemic infections among foreign-born recipients, with only one case of strongyloidiasis in the preintervention cohort (without hyperinfection syndrome) and no cases in the intervention period.

**TABLE 4** Study outcomes by month 12 after transplantation.

12-month cumulative incidence (n [%])	Preintervention cohort (n = 159)	Intervention cohort (n = 148)	p value
Post-transplant infection	92 (57.9)	63 (42.6)	.037
Infection-related hospital admission	51 (32.1)	26 (17.6)	.003
Post-transplant severe bacterial infection	38 (23.9)	20 (13.5)	.02
Post-transplant fungal infection	4 (2.5)	1 (0.7)	.54
CMV disease	9 (5.6)	6 (4.1)	.75
BKPyVAN	3 (1.8)	2 (1.4)	.46
Acute graft rejection	10 (6.3)	9 (6.1)	.26
Graft loss	4 (2.5)	1 (0.7)	.13
De novo malignancy	7 (4.4)	6 (4.1)	.66
All-cause mortality	4 (2.5)	2 (1.4)	.69
Infection-related mortality <sup>a</sup>	2 (1.3)	2 (1.4)	1.00

Abbreviations: BKPyVAN, polyomavirus-associated nephropathy; CMV, cytomegalovirus.

<sup>a</sup>Causes of death in the preintervention cohort included septic and hemorrhagic shock caused by rupture of the internal iliac artery with isolation of *Escherichia coli* and *Rhizopus* spp. in graft samples, as well as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. In the intervention cohort, causes of death were septic shock of biliary origin due to *Klebsiella pneumoniae* and hospital-acquired pneumonia.



**FIGURE 1** Comparison of Kaplan–Meier post-transplant infection-free survival curves in both study cohorts (log-rank p value = .037).

No differences were observed in the 12-month rates of acute rejection (6.1% [9/148] vs. 6.3% [10/159]; p value = .262) or graft loss (0.7% [1/148] vs. 2.5% [4/159]; p value = .203) between the intervention and preintervention cohorts. The 12-month death-censored graft survival rates were 97.5% and 99.3%, respectively.

The 12-month incidence of de novo post-transplant malignancy was similar across both cohorts (4.1% [6/148] vs. 4.4% [7/159]; p value = .661). There were four cases of solid cancer, one cutaneous cancer and one hematological malignancy in the intervention cohort, compared to five cases of solid cancer, one cutaneous malignancy and one hematological malignancy in the preintervention cohort.

Finally, there were no differences in 12-month all-cause (2.5% [4/159] vs. 1.4% [2/148]; p value = .686) or infection-related mortality rates (1.3% [2/159] vs. 1.4% [2/148]; p value = .221) between the two periods (Table 4).

#### 4 | DISCUSSION

Infection remains a major cause of morbidity and mortality in KTRs, despite continuous advances in the management of immunosuppressive regimens.<sup>4,5</sup> Little attention has been paid to the quality of care provided to KT patients, particularly focusing on minimizing

**TABLE 5** Incidence of post-transplant infection in both study periods.

	Preintervention cohort (n = 159)	Intervention cohort (n = 148)	RR (95% CI)	p value
<b>Incidence rate (per 100 transplant-years)</b>				
Lower urinary tract infection	39.1	29.6	0.74 (0.48–1.14)	.16
Acute graft pyelonephritis	25.9	14.9	0.55 (0.30–0.98)	.03
CMV viral syndrome	6.3	4.5	0.71 (0.21–2.24)	.53
Incisional surgical site infection	2.7	0.7	0.27 (0.03–2.40)	.38
Pneumonia and lower respiratory tract infection	9.2	8.9	0.92 (0.38–2.13)	.83
Skin and soft-tissue infection	6.0	6.3	1.05 (0.32–2.77)	.92
Digestive tract infection	11.2	9.7	0.86 (0.38–1.92)	.71
Intra-abdominal infection	4.2	5.2	1.25 (0.36–4.49)	.70
Bloodstream infection	22.4	11.2	0.50 (0.25–0.95)	.02
Infective endocarditis	0.0	0.7	3.22 (0.13–78.5)	.30
Other	10.5	11.9	1.14 (0.53–2.48)	.72

Abbreviations: CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; RR, rate ratio.

**TABLE 6** Incidence of post-transplant infection according to the causative agent.

	Preintervention cohort (n = 159)	Intervention cohort (n = 148)	RR (95% CI)	p value
<b>Incidence rate (per 100 transplant-years)</b>				
<b>Bacteria</b>				
Enterococcus spp.	10.5	8.2	0.78 (0.32–1.82)	.79
Coagulase-negative staphylococci	2.1	0.7	0.35 (0.01–4.43)	.42
Staphylococcus aureus	0.6	0.7	1.06 (0.01–17.1)	.97
Escherichia coli	29.4	19.4	0.66 (0.38–1.10)	.09
Klebsiella spp.	13.9	10.5	0.75 (0.35–1.56)	.41
Other enterobacteriales	11.2	8.2	0.73 (0.31–1.68)	.44
Pseudomonas aeruginosa	8.4	5.9	0.71 (0.25–1.89)	.47
Clostridioides difficile	3.5	2.2	0.64 (0.09–3.29)	.57
<b>Viruses</b>				
HSV-1 and 2	4.2	2.2	0.53 (0.08–2.50)	.39
Varicella-zoster virus	2.1	1.5	0.71 (0.05–6.22)	.74
Influenza virus	2.8	2.2	0.80 (0.11–4.74)	.79
SARS-CoV-2	0.0	3.7	11.80 (0.66–211.7)	.03
BK polyomavirus	12.6	8.9	0.71 (0.31–1.56)	.37
<b>Fungi</b>				
Candida spp.	1.4	0.7	0.53 (0.01–10.3)	.66
Aspergillus fumigatus	0.7	0.0	0.36 (0.01–8.72)	.96
Other	0.7	0.0	0.36 (0.01–8.72)	.96
<b>Parasites</b>				
Strongyloides stercoralis	0.7	0.0	0.36 (0.01–8.72)	.96

Abbreviations: CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; HSV, herpes simplex virus; RR, rate ratio; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2.

complications related to overimmunosuppression. To our knowledge, this is the first prospective study to analyze the impact of implementing a multifaceted bundle of measures specifically aimed at reducing the occurrence of infectious complications after KT.

The study cohorts were comparable, with no significant differences in pretransplant comorbidities, attending medical or surgical teams or overall post-transplant management in our institution. KTRs included in both cohorts were also followed up during the same range of months, including the seasonal influenza season. The only relevant baseline imbalance was the more common presence of high-risk CMV serostatus (D+/R-) in the intervention cohort. A notable percentage of patients were also born or resided in countries with geographically restricted latent infections that can reactivate after the transplant procedure, particularly from Africa and Central and South America. This highlights the need for a comprehensive ID evaluation of the increasing number of foreign-born KT candidates and recipients attending Western transplant centers.<sup>22,23</sup>

Regarding the bundle of interventions, we observed significant improvements in compliance with the vaccination schedule, screening for geographically restricted infections and LTBI, IVIg, and vitamin D replacement therapy in cases of deficiency in the intervention cohort. These results underscore the importance of continuous reassessment of protocol compliance, especially for pretransplant measures, as they were assumed to be completed in a larger number of patients than was actually observed.

The 12-month cumulative incidence of post-transplant infection was lower in the intervention cohort, as was the incidence of severe infection (such as graft pyelonephritis and BSI), and infection-related hospital admissions. A plausible explanation may be the increased use of IVIg replacement therapy in patients with severe HGG (IgG level <500 mg/dL). It has been previously demonstrated that HGG acts as an independent risk factor for overall and bacterial infections after KT.<sup>10,38</sup> IVIg replacement therapy has been proven useful in reducing the incidence of post-transplant infection in other SOT populations, such as heart transplant recipients.<sup>39,40</sup> Another measure that likely contribute to the reduction in the occurrence of infection could be the higher rate of vitamin D supplementation in the intervention cohort. Vitamin D deficiency has been identified as a risk factor for infection in the KT population.<sup>19,20</sup> In addition to its effects on bone metabolism, vitamin D plays a range of pleiotropic roles in innate and adaptive immunity, including monocyte proliferation and maturation, secretion of proinflammatory cytokines, upregulation of natural antimicrobial peptides (such as cathelicidin), and natural killer cell-mediated cytotoxicity.<sup>41,42</sup> Finally, there was a trend of immunoguided dose adjustment according to low counts of lymphocyte subpopulations or C3-hypocomplementemia, that could have contributed to the decrease in the infection rate. This low compliance might be explained by the reluctance of the attending nephrologist, particularly in KTRs who received antithymocyte globulin induction therapy, owing to the perceived high immunological risk of rejection. Further interventional studies should be conducted to confirm the feasibility and safety of immune-guided immunosuppression adjustment in patients with a stable graft function.

Marked improvements were observed in vaccination rates against influenza, pneumococcal disease, HAV, and HBV in the intervention cohort, which likely resulted in the lower probability of these types of infections. However, the relatively limited post-transplant follow-up in the present study precludes drawing any conclusions regarding the potential long-term benefits derived from this improved vaccination compliance. Neither graft rejection nor mortality changed significantly upon bundle implementation, which may also be justified by the short follow-up period. The significant 12-month incidence of de novo malignancy detected in both cohorts (4.4% and 4.1%) pave the way for future specific bundles (i.e., smoking cessation or sun protection behavior) to target this high-risk population.

Recent quality improvement approaches are based on patient-centered models of care,<sup>27</sup> as was the intervention evaluated in our study. The application of this bundle can also be considered as a clinical quality measure (CQM). It can provide information regarding whether a healthcare provider has provided care to their patients, supporting a clinical process found to be effective in reducing complications associated with a specific disease or medical condition or associated with being hospitalized.<sup>26-28</sup> Consequently, this type of bundle might serve to develop a similar CQM in the SOT population.

This study has some limitations that must be highlighted. First, this was a single-center study, and the impact of pre-existing trajectories of care in local practices cannot be ruled out. For comparison, we used a preinterventional cohort. Therefore, unidentified factors that could account for the differences between the two groups beyond the implementation of the bundle cannot be completely ruled out. Nevertheless, the patients in both cohorts were homogeneous in their baseline characteristics and were followed up by the same medical team during two similar consecutive periods under the same clinical protocol (apart from the application of the bundle). Although a randomized clinical trial would have been the optimal way to assess the efficacy of the intervention, we considered this approach to be impractical and unethical. Second, to optimize the tested strategy, all components of the bundle were evaluated at a single visit on day 30 after KT, rather than at the pretransplant evaluation or at inclusion in the waiting list. This time point was chosen because some of the interventions (e.g., IVIg replacement or vaccination for encapsulated bacteria following eculizumab therapy) could only be assessed during the post-transplant period. We acknowledge that some components of the bundle should ideally be implemented before transplantation, such as screening for LTBI or geographically restricted infections. However, scheduling more than one visit posed logistical challenges in terms of time and human resources. Additionally, patients were expected to adhere to pretransplant recommendations based on standard guidelines, although compliance was low. This was likely attributable to the absence of a systematic review or formal referrals to the Department of Preventive Medicine for vaccination, leaving adherence dependent on the patient and/or Primary Care physician. Consequently, our center's protocol has been revised. Vaccinations administered before and after transplantation are now systematically reviewed and updated with the support of the Department of Preventive Medicine. Future studies should explore the most

efficient strategy for applying this type of bundle. Third, because the interventions were applied as components of a comprehensive bundle, it was not possible to determine the relative contribution or effectiveness of each component. Therefore, the final effect was assumed to be the overall sum of all actions. Nevertheless, we highlight the importance of systematically reviewing vaccinations (ensuring compliance with the institutional protocols), immigrant screening and IVIg and vitamin D supplementation in cases of deficiency, considering the obtained results. Measures requiring fewer hospital visits and easier implementation, such as blood sampling for serological tests or IGRA, showed higher compliance rates than those with potential barriers to implementation (e.g., TST or tapering immunosuppression in patients with low CD4+ and CD8+ T-cell counts). These measures might be easier to adopt, although we cannot determine the individual value of each one. Future studies would be desirable to analyze the individual impact of each measure.

Finally, this study explored the feasibility and effectiveness of a multifaceted strategy in a single institution over a limited period. The long-term sustainability of this intervention has yet to be demonstrated, and the practicality and potential impact of this bundle in other kidney transplant programs cannot be directly inferred from the results of this study.

In conclusion, the application of a dedicated ID specialist in a comprehensive multifaceted bundle to prevent infectious complications after KT led to high compliance rates with recommended measures in terms of immunization, screening for latent infections, correction of potentially reversible risk factors (such as HGG or vitamin D deficiency), and individualization of the prophylaxis regimen. This intervention was associated with a reduction in the 12-month incidence of infection compared with the preintervention cohort. Future studies are warranted to explore the long-term sustainability of this strategy, which is ultimately aimed at improving the quality of care provided to KT population.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation (PI16/00793 and PI17/01120) and cofinanced by the European Development Regional Fund "A way to achieve Europe" and the European Social Fund "The ESF invests in your future." Mario Fernández-Ruiz had a research contract "Miguel Servet" (CP 18/00073) from the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation.

#### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

#### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

#### ORCID

Lucía de Jorge-Huerta  <https://orcid.org/0000-0002-1904-1107>

José Tiago Silva  <https://orcid.org/0000-0001-8765-3466>

Mario Fernández-Ruiz  <https://orcid.org/0000-0002-0315-8001>

Isabel Rodríguez-Goncer  <https://orcid.org/0000-0003-2150-5748>

Rafael San Juan  <https://orcid.org/0000-0003-3446-1991>

José María Aguado  <https://orcid.org/0000-0002-9520-8255>

Francisco López-Medrano  <https://orcid.org/0000-0001-5333-7529>

#### REFERENCES

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, 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(23):1725-1730.
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int*. 1996;50(1):235-242.
3. Womer KL, Kaplan B. Recent developments in kidney transplantation—a critical assessment. *Am J Transplant*. 2009;9(6):1265-1271.
4. Ojo AO, Morales JM, Gonzalez-Molina M, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):213-220.
5. Hernandez D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrología*. 2013;33(2):171-180.
6. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology*. 2014;3(2):e12.
7. Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, et al. Immunosuppression modifications based on an immune response assay: results of a randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2015;99(8):1625-1632.
8. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Aguado JM. Predictive tools to determine risk of infection in kidney transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(5):423-441.
9. Imlay H, Seibert AM, Hanson KE. Pathogen-agnostic immune biomarkers that predict infection after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(2):e14020.
10. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2763-2773.
11. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San-Juan R, Aguado JM. Post-transplant hypogammaglobulinemia and risk of infection after kidney transplantation: magnitude matters. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(1):e12628.
12. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, et al. Hypocomplementemia in kidney transplant recipients: impact on the risk of infectious complications. *Am J Transplant*. 2013;13(3):685-694.
13. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;27(7):674-685.
14. Fernández-Ruiz M, Albert E, Gimenez E, et al. Monitoring of alpha-torquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(4):1139-1149.
15. Redondo N, Navarro D, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. Viruses, friends, and foes: the case of Torque Teno Virus and the net state of immunosuppression. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(2):e13778.
16. San-Juan R, De Dios B, Navarro 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(5):688-693.
17. López-Medrano F, Silva JT, Fernández-Ruiz M, et al. Risk factors associated with early invasive pulmonary aspergillosis in kidney transplant recipients: results from a multinational matched case-control study. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2148-2157.

18. Mirzakhani M, Mohammadkhani S, Hekmatirad S, et al. The association between vitamin D and acute rejection in human kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis study. *Transpl Immunol*. 2021;67:101410.
19. Yin S, Wang X, Li L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and impact on clinical outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022;80(4):950-961.
20. Fernandez-Ruiz M, Corbella L, Morales-Cartagena A, et al. Vitamin D deficiency and infection risk in kidney transplant recipients: a single-center cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(6):e12988.
21. Miro JM, Blanes M, Norman F, Martin-Davila P. Infections in solid organ transplantation in special situations: HIV-infection and immigration. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(suppl 2):76-85.
22. Fitzpatrick MA, Caicedo JC, Stosor V, Ison MG. Expanded infectious diseases screening program for Hispanic transplant candidates. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(4):336-341.
23. Silva JT, Fernandez-Ruiz M, Grossi PA, et al. Reactivation of latent infections in solid organ transplant recipients from sub-Saharan Africa: what should be remembered? *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35(4):100632.
24. Rello J, Afonso E, Lisboa T, et al. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(4):363-369.
25. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2725-2732.
26. Hanefeld J, Powell-Jackson T, Balabanova D. Understanding and measuring quality of care: dealing with complexity. *Bull World Health Organ*. 2017;95(5):368-374.
27. (WHO) WHO. WHO global strategy on people-centred and integrated health services. World Health Organization; 2015. Accessed February 8, 2024. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/155002/1/HO\\_HIS\\_SDS\\_2015.6\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/155002/1/HO_HIS_SDS_2015.6_eng.pdf)
28. Peabody JW TM, Robalino DA, Frenk J. Improving the quality of care in developing countries. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. World Bank; 2006:1293-1307.
29. Martina MN, Cervera C, Esforzado N, et al. *Toxoplasma gondii* primary infection in renal transplant recipients. Two case reports and literature review. *Transpl Int*. 2011;24(1):e6-e12.
30. Galván-Ramírez ML, Sánchez-Orozco LV, Andrade-Sierra J, et al. *Toxoplasma* infection in kidney donors and transplant recipients from Western Mexico: a one-year follow-up. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(5):e13139.
31. Arce A, Estirado A, Ordobas M, et al. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(30):20546.
32. Gomez-Barroso D, Herrador Z, San Martín JV, et al. Spatial distribution and cluster analysis of a leishmaniasis outbreak in the south-western Madrid region, Spain, September 2009 to April 2013. *Euro Surveill*. 2015;20(7):11-20.
33. Spanish Ministry of Health. Vaccination of risk groups of all ages. [Internet]. 2023. Accessed May 2024, 22. [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf)
34. Hirsch HH, Randhawa PS, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13528.
35. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. 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*. 2008;46(12):1813-1821.
36. Humar A, Michaels M, AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(2):262-274.
37. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008;8(4):753-760.
38. 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(10):2601-2610.
39. 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(8):e103908.
40. Sarmiento E, Diez P, Arraya M, et al. Early intravenous immunoglobulin replacement in hypogammaglobulinemic heart transplant recipients: results of a clinical trial. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):832-843.
41. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(1):21-29.
42. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):234-238.

#### SUPPORTING INFORMATION










Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** de Jorge-Huerta L, Silva JT, Fernández-Ruiz M, et al. Novel intervention based on an individualized bundle of care to decrease infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2024;e14354. <https://doi.org/10.1111/tid.14354>

Artículo original breve

## Optimizing compliance with latent tuberculosis infection screening among kidney transplant recipients

### Optimizando la adherencia al cribado de infección latente tuberculosa entre receptores de trasplante renal

Alfonso Gotor-Rivera<sup>1\*</sup> , Lucia de Jorge-Huerta<sup>2</sup> , José Tiago Silva<sup>2</sup>, Mario Fernández-Ruiz<sup>2,4</sup>, Isabel Rodríguez-Goncer<sup>2</sup> , María Asunción Pérez-Jacoiste Asín<sup>2</sup> , Tamara Ruiz-Merlo<sup>2</sup> , Carlos Heredia-Mena<sup>2</sup> , Esther González-Monte<sup>5</sup>, Natalia Polanco<sup>5</sup>, Rafael San Juan<sup>2,4</sup> , Amado Andrés<sup>3,5</sup> , José María Aguado<sup>2,4</sup> , Francisco López-Medrano<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Sanitaria Hospital "12 de Octubre" (imas12), Madrid, España

<sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Sanitaria Hospital "12 de Octubre" (imas12), Madrid, España

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>4</sup>Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>5</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Sanitaria Hospital "12 de Octubre" (imas12), Madrid, España

Reception date: 06/01/2025

Acceptance date: 12/02/2025

Publication date: 05/03/2025

\*Correspondence: Alfonso Gotor Rivera. [alfonso.gotor@salud.madrid.org](mailto:alfonso.gotor@salud.madrid.org)

#### Abstract

**Introduction:** The increased risk of tuberculosis (TB) reactivation in solid organ transplant recipients supports the recommendation of screening for latent tuberculosis infection (LTBI). Adherence to available screening tests has not been studied in the kidney transplant (KT) population. We aimed to assess screening compliance within the ATALANTA-DOS population study.

**Methods:** ATALANTA-DOS studied an intervention bundle aimed at preventing infection in KT recipients. We compared LTBI screening rates between the pre-intervention (February 2016 – September 2017) and intervention (February 2018 – September 2019) cohorts and evaluated adherence rates between the interferon-gamma release assay (IGRA) and the tuberculin skin test (TST).

**Results:** A total of 307 KT recipients were included (159 in the pre-intervention cohort; 148 in the intervention cohort). A systematic assessment of screening compliance by an infectious disease specialist on day +30 post-KT improved LTBI screening adherence (82.6% [114/138] vs 1.3% [2/155]; p-value <0.001). In the intervention cohort, compliance was higher with IGRA (92.7% [51/55]) than with TST (75.9% [60/79]). Two cases of LTBI were detected in the pre-intervention cohort and five in the intervention cohort (4.4% [5/114]). All patients completed LTBI treatment after ruling out active TB. No cases of active TB were identified during follow-up.

**Conclusions:** Systematic evaluation of LTBI screening compliance significantly increased screening completion rates among KT recipients. IGRA-based strategies increased screening compliance, supporting their implementation over TST for LTBI screening among KT recipients. Increased adherence would allow a more targeted and effective treatment of LTBI.

**Keywords:** Infectious disease. Interferon gamma release assay (IGRA). Tuberculin skin test (TST). Adherence.

Rev Esp Quimioter 2025; 38(3)

<http://www.doi.org/10.37201/req/002.2025>

[www.revesquimioterapia.com](http://www.revesquimioterapia.com)

© 2025 Sociedad Española de Quimioterapia. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC 4.0. Publicado con 

## Resumen

**Introducción:** El riesgo aumentado de reactivación de tuberculosis (TB) en receptores de trasplante de órgano sólido apoya la recomendación del cribado de infección tuberculosa latente (ITBL). La adherencia a las pruebas de cribado disponibles no ha sido estudiada en la población de trasplante renal (TR). Evaluamos la adherencia al cribado de ITBL en la población del estudio ATALANTA-DOS.

**Métodos:** El estudio ATALANTA-DOS evaluó un paquete de intervención dirigido a prevenir infecciones en receptores de TR. Comparamos tasas de cribado de ITBL en cohortes pre-intervención (febrero de 2016-septiembre de 2017) e intervención (febrero de 2018-septiembre de 2019). Además, evaluamos la tasa de realización del cribado comparando el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y la prueba tuberculínica cutánea (TST).

**Resultados:** Se incluyeron 307 receptores de TR, 159 en la cohorte pre-intervención y 148 en la cohorte intervención. La evaluación sistemática de la adherencia al cribado por un especialista en enfermedades infecciosas (EI) en el día +30 post-TR mejoró dicha adherencia (82,6% [114/138] vs 1,3% [2/155]; p-valor <0,001). En la cohorte intervención, la adherencia fue mayor con IGRA (92,7% [51/55]) que con TST (75,9% [60/79]). Se detectaron dos casos de ITBL en la cohorte pre-intervención y cinco en la cohorte intervención (4,4% [5/114]). Todos completaron el tratamiento de ITBL tras descartar la TB activa. No se identificaron casos de TB activa en el seguimiento.

**Conclusiones:** La evaluación sistemática de la adherencia incrementó significativamente la realización del cribado de ITBL entre receptores de TR. Las estrategias basadas en IGRA aumentaron la adherencia en comparación con la TST, lo que respalda su implementación como método preferente en la población de trasplante renal. Esto permitiría un tratamiento más dirigido y efectivo de la ITBL.

**Palabras claves:** Enfermedad infecciosa. Ensayo de liberación del interferón gamma (IGRA). Prueba tuberculínica (PPD). Adherencia.

## Introduction

An estimated 25% of the global population is infected with *Mycobacterium tuberculosis* with a lifetime reactivation risk of 5-10% [1-5]. Solid organ transplant (SOT) recipients have a significantly higher risk of developing active tuberculosis (TB), with reported incidence rates ranging from 20 to 74-fold higher than those of the general population [3,6-11]. Most cases occur within the first year post-transplantation due to latent tuberculosis infection (LTBI) reactivation [2,3,7].

In transplant recipients, TB incidence ranges from 0.35% to 15% [2,7,8] and is associated with high morbidity and mortality rates, with mortality reaching 25-40% and allograft loss risk as high as 33% in patients receiving antituberculosis therapy [2,8,11,12]. Consequently, the American Society of Transplantation guidelines recommend screening for LTBI in all SOT candidates [13] to facilitate targeted treatment for patients at the highest risk of developing active TB [14]. In Spain, the incidence of TB in the general population was 8.07 cases per 100,000 inhabitants per year in 2022, highlighting the importance of LTBI screening [15].

The World Health Organization (WHO) [1] recommends LTBI screening strategies, including interferon-gamma release assays (IGRAs) and the tuberculin skin test (TST) [6,9,16]. However, neither test is considered a gold standard [4,14]. Despite this, there is a growing preference for IGRA over TST, given its advantages, which include the absence of a booster effect, single-visit completion, standardized positivity thresholds, and lack of cross-reactivity with the

*Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) or non-tuberculous mycobacteria [9,13].

Some studies have yielded mixed results on the comparative efficacy of IGRA and TST in the transplant population. While some report [2,3,10] greater sensitivity for QuantiFERON TB (QFT) compared to TST, even suggesting that a TST-only strategy would miss 50-78% of LTBI [10]; others [17] indicate similar performance in kidney transplant (KT) recipients, with 14 (21.9%) positive TST results, identical to the 14 (21.9%) positive QFT results. Systematic reviews [3,18] among haemodialysis patients support the former findings, showing significantly higher pooled sensitivity with QFT-G or T-SPOT.TB, while specificity remain similar. Concordance between tests varies, with kappa statistics ranging from 0.16 to 0.61 in end-stage renal disease (ESRD) patients and from 0.09 to 0.57 in transplant candidates [19].

In ESRD patients, ELISA-based IGRA demonstrated the strongest association with a clinical history of TB infection (OR 6.01, 95% CI 2.66-13.56), radiologic evidence of TB (OR 2.97, 95% CI 1.30-6.82), and contact with active TB (OR 3.52, 95% CI 1.69-7.31), compared to ELISPOT-based IGRA or TST [14]; Maung Myint *et al.* [11] also reported a correlation between IGRA results and radiological findings.

Thus, IGRA is preferred in SOT candidates due to its higher sensitivity and negative predictive value (NPV) [12,20], with a higher prevalence of LTBI reported with IGRA compared to TST [19]; notably, only 20-25% of all cases of active TB after transplantation have a prior positive TST reaction [5]. Moreover, the IGRA

Rev Esp Quimioter 2025; 38(3)

test appears to be more beneficial for ESRD patients [2,19], where high anergy rates [13] (ranging from 22.6 to 81%) reduce TST sensitivity, as well as in immunosuppressed individuals. While positive responses to IGRA are also diminished in these populations, they remain significantly higher than those observed with TST [8,16].

As there are no previous studies focusing on LTBI screening adherence in the transplant population, we present a sub-analysis of the ATALANTA-DOS study [21] to explore which screening strategy –TST or IGRA– achieves higher compliance among KT recipients.

## Patients and methods

This subanalysis is part of ATALANTA-DOS, a quasi-experimental, prospective study conducted at the University Hospital "12 de Octubre" (Madrid, Spain) [21]. It included 307 KT recipients: 159 in the pre-intervention cohort (a historical cohort of ESRD patients who underwent KT at our centre between February 2016 and September 2017) and 148 patients in the intervention cohort (all consecutive ESRD patients aged >18 years who underwent KT between February 2018 and September 2019).

The mean age (SD) of transplant recipients was 55.7 (15.8) and 56.1 (15.7) years in the intervention and pre-intervention cohorts (p-value 0.67), with a male predominance of 64.2% and 67.9% (p-value 0.62), respectively. The most common cause of ESRD was glomerulonephritis (23.0% and 19.5%, p-value 0.54) followed by diabetic nephropathy (22.3% and 15.1%, p-value 0.44) in the intervention and pre-intervention cohorts, respectively. Overall, 19.6% (28/148) and 18.1% (28/155) of the patients included in the intervention and pre-intervention cohorts came from countries with a high TB burden, specifically from Africa and Central and South America (p-value 0.65). No data were recorded on TB vaccination rates, as this intervention is not part of routine practice in Spain.

Patients in the pre-intervention cohort underwent screening with TST (with booster administration) or IGRA, at discretion of the physician in charge, if no previous documented exposure was available.

Patients in the intervention cohort received a personalized infection prevention strategy at day +30 after KT, which included LTBI screening, vaccination, antimicrobial prophylaxis, and immunological assessments. Compliance with these measures was evaluated at months +2 and +12 post-transplantation. Initially, TST was the primary LTBI screening method, but low compliance led to a switch to IGRA after an adherence evaluation at the end of 2018. During the transition phase, both tests were performed.

TST was administered via the intradermal injection of 0.1 mL of purified protein derivative, with results interpreted after 48-72 hours. The cut-off for a positive TST result was defined as an induration >5 mm, regardless of BCG vaccination status [22]. Per previous recommendations, in place in our centre TST was performed, and if a negative result was obtained, a booster was administered 4 weeks later to rule out false negatives. IGRA was performed using the QuantiFERON-TB Gold Plus (Qiagen, Hilden, Germany) following standard protocols in an accredited diagnostic laboratory. Results were interpreted and reported as positive, negative and indeterminate according to the manufacturer's instructions [23].

In case of a positive result either for TST or IGRA, LTBI treatment with isoniazid 300 mg daily for 9 months was recommended, provided active TB had been ruled out. The latter was achieved through clinical evaluation, chest radiography and Ziehl-Neelsen staining of three sputum samples.

**Ethics.** Compliance was defined as completion of the prescribed screening strategy. The study adhered to ethical guidelines and was approved by the local Clinical Research Ethics Committee (ref.no.16/342). Further details on the methods and statistical analysis used are available in the main article [21].

## Results

LTBI screening was part of the care bundle performed on day +30 after KT, despite recommendations for its application before transplantation to avoid sensitivity loss resulting from immunosuppressive therapies, which were not followed due to logistical constraints.

Screening rates for LTBI using TST and/or IGRA markedly improved in the intervention cohort (82.6% [114/138] vs 1.3% [2/155]; p-value <0.001). Test compliance was significantly higher with IGRA (92.7% [51/55]) compared to TST (75.9% [60/79]) in the intervention cohort. This may be attributed to the need for a TST booster, which resulted in up to four hospital visits to complete the screening process. In three patients (75% [3/4]) both tests were performed due to the transition period between the two strategies.

Five cases of LTBI were detected post-transplant in the intervention cohort (4.4% [5/114], 80% [4/5] detected via IGRA and 20% [1/5] with TST), and all of them received treatment (100% [5/5]) with the previously described regimen. In contrast, the only two patients in the pre-intervention cohort who underwent screening tested positive for LTBI and completed treatment (100% [2/2]). However, additional cases

A. Gotor, et al. Optimizing compliance with latent tuberculosis infection screening

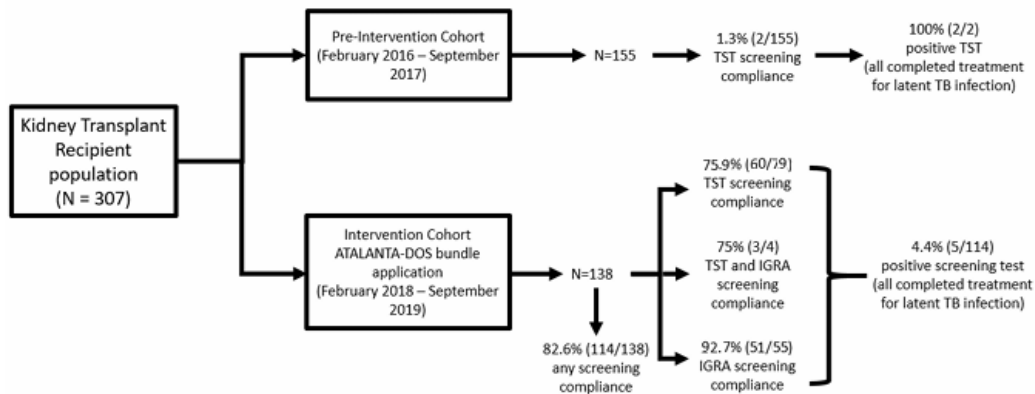


Figure 1. Study flow diagram.

TST, Tuberculin Skin Test; IGRA, Interferon Gamma Release Assay; TB: Tuberculosis.

of latent infection in the pre-intervention cohort may have remained undetected due to low screening rate.

No significant conclusions can be drawn regarding the relative efficacy of IGRA and TST due to limited data. Additionally, although treatment adherence was assessed, treatment failures or adverse effects were not recorded. Active TB was not detected in either cohort during the 12-month follow-up. The complete results can be found in the main article [21]. The study flow of this article is represented in **Figure 1**.

## Discussion

The use of immunosuppressive drugs in transplantation, coupled with the rising number of transplant procedures, has led to a growing population of individuals at high risk of severe infectious diseases. To mitigate these risks, preventive strategies have been developed, with a strong emphasis on TB prevention. Alsdurf *et al.* [24] proposed a cascade of care for TB and identified four steps where the most losses occurred: initial testing of screening candidates, completing medical evaluation after a positive result, recommendation of treatment and completing therapy.

Historically, treatment adherence has been the main focus. Length of therapy, need for close follow-up and risk of hepatotoxicity reduce completion rates. Consequently, significant efforts have been allocated to developing shorter courses of therapy for LTBI. However, improvements in earlier steps have been suggested to have a greater impact on treatment completion than these new regimens.

As such, Alsdurf *et al.* [24] reported that while shorter regimens were associated with a 20% greater treatment completion rate, a greater benefit could be obtained by implementing measures designed to improve the proportion of patients undergoing screening, medical evaluation and initiation of treatment.

Studies directly evaluating adherence to LTBI screening are scarce and mainly focus on high-risk groups. Among active drug users, a study [25] found that return for TST reading was of 90% in the group receiving a \$10 incentive and 85% in the group receiving a \$5 incentive, but only reached 33% among those not receiving any monetary incentive. This contrasts with other studies[26] that report an adherence to LTBI screening of 87.3%, in part due to the presence of a nurse dedicated to the periodic monitoring of compliance and recovery of subjects that failed to keep their appointments. When comparing TST to IGRA adherence, Adams JW *et al.* [27] found that patients of an HIV primary care clinic were 1.45 times more likely to adhere to guidelines under IGRA protocol.

In KT recipients, no studies have directly investigated adherence to LTBI screening strategies. The only available evidence comes from studies that reported it as accessory data to the main endpoint. Singh *et al.* reported only 47% of KT candidates undergoing TST [8], another study reported 12.3% of patients failing to return within 72 hours for TST reading, leading the authors to suggest QFT as the recommended test in high-risk population [17], and Casas *et al.* [7] reported that out of 95 liver transplant candidates undergoing both tests, eight failed to return for TST reading, com-

Rev Esp Quimioter 2025; 38(3)

pared to only one IGRA that was incomplete due to missing the positive control.

Our study [21] also found that compliance with LTBI screening was significantly higher with IGRA than with TST, likely due to fewer required hospital visits and reduced logistical burdens. Failure to return for TST readings suggests that IGRA, with its single-visit requirement, is a more practical option in transplant populations.

An important failure of transplant candidates to comply with screening strategy recommendations in the pre-intervention cohort was also reported [21], significantly improving after systematic evaluation of compliance with LTBI screening by an infectious disease (ID) specialist at day +30 after KT and active request if not previously performed. This underscores the importance of continuous reassessment of protocol compliance. However, poor compliance in the pre-intervention cohort may have been due to prior TST or IGRA conducted at the patients' hospital of origin during haemodialysis, though this information was unavailable at the time of the study.

Although some clinical guidelines continue to favour TST, possibly due to cost-effectiveness considerations [18], recent reviews [20] on the cost-effectiveness of different screening strategies for LTBI concluded that, provided the higher sensitivity and prognostic value of IGRA were confirmed, the IGRA-only screening strategy should prove the more cost-effective option in high-risk populations [20].

Limitations of this subanalysis include its single-centre design and reliance on retrospective comparisons. However, both cohorts were managed by the same clinical team, under similar clinical protocols (barring the applied bundle), strengthening the validity of our findings. Secondly, due to logistical needs, all bundle components were evaluated at a single visit on day +30 after KT, rather than at pre-transplant evaluation or at waiting list inclusion. Although this time point was more beneficial for evaluation of some interventions, we acknowledge that other components of the bundle, particularly LTBI screening, should ideally be implemented before transplantation.

In conclusion, LTBI screening is an essential component of transplant evaluation, making strategies to increase adherence critical. The ATALANTA-DOS study found that systematic review by an ID specialist at day +30 after KT increased screening adherence and that IGRA-based strategies had a higher compliance rate than TST-based methods, making the former a preferable option for KT recipients. A more solid screening strategy will allow a more targeted and effective treatment of LTBI.

## Funding

None to declare.

## Conflicts of interest

No author reports any conflict of interest with regards to this manuscript.

## Author contributions

Conceptualization, F.L-M. and L.D-H; methodology, F.L-M. and L.D-H; validation, F.L-M., A.A., J.T.S., M.F-R, C.H-M., and L.D-H; formal analysis, T.R-M., N.P. and E.G-M.; investigation, F.L-M., A.G-R., J.T.S., M.F-R, I.R-G., C.H-M., E.G-M., N.P. and L.D-H; resources, L.D-H; data curation, L.D-H; writing—original draft preparation, A.G-R., writing—reviewing and editing, A.G-R., F.L-M. and L.D-H; supervision, J.M.A., project administration, F.L-M. and L.D-H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## References

1. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
2. Samavat S, Alahyari S, Sangian A, Nasiri M, Nafar M, Firoozan A, et al. Agreement between the results of tuberculin skin test and Interferon-Gamma Release Assays in renal transplant candidates. *J Res Med Sci*. 2021;26(1):88. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_708\_20.
3. Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, Mardani M, Zamani S, Migliori GB, et al. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection*. 2019 Jun;47(3):353–61. doi: 10.1007/s15010-019-01285-7.
4. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec;17(1):200. doi: 10.1186/s12879-017-2301-4.
5. Subramanian AK, Theodoropoulos NM, the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13513. doi: 10.1111/ctr.13513.
6. Pakfetrat M, Malekmakan L, Hamidianjahromi A, Moghadami M, Khoramroz SA. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Kidney and Liver Transplant Recipients in Iranian Candidates for Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2022 Aug;20(8):737–41. doi: 10.6002/ect.2021.0186.
7. Casas S, Muñoz L, Moure R, Castellote J, Guerra MR, Gonzalez L, et al. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and the quantiFERON-TB gold in-tube test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation: Screening for Tuberculosis Before Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2011 Oct;17(10):1205–11. doi: 10.1002/lt.22375.

A. Gotor, et al. Optimizing compliance with latent tuberculosis infection screening

8. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. *Clin Infect Dis*. 1998 Nov;27(5):1266–77. doi: 10.1086/514993.
9. Sherkat R, Yaran M, Shoaie P, Mortazavi M, Shahidi S, Hamidi H, et al. Concordance of the tuberculin skin test and T-SPOT®.TB test results in kidney transplant candidates. *J Res Med Sci*. 2014 Mar; 19(1):S26-29. PMID: 25002890.
10. Mardani M, Farshidpour M, Nekoonam M, Varahram F, Najafzadeh K, Mohammadi N, et al. Performance of QuantiFERON TB gold test compared with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in lung and heart transplant candidates. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2014 Apr;12(2): 129–32. PMID: 24702145.
11. Maung Myint T, Rogerson TE, Noble K, Craig JC, Webster AC. Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2019 Aug;33(8):e13643. doi: 10.1111/ctr.13643.
12. Chiu CY, Mahmood M, Brumble LM, Vikram HR, Theel ES, Beam E. The Cascade of Care in Management of Solid Organ Transplant Candidates With Latent Tuberculosis Infection. *Transplant Direct*. 2024 Jun 20;10(7):e1672. doi: 10.1097/TXD.0000000000001672.
13. Yahav D, Gitman MR, Margalit I, Avni T, Leeflang MMG, Husain S. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Solid Organ Transplant Recipients to Predict Active Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Aug 1;10(8):ofad324. doi: 10.1093/ofid/ofad324.
14. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayen A, Craig JC, Sud K, et al. Tests for Latent Tuberculosis in People With ESRD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1):33–43. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.019.
15. Gisbert Civera I, López Delgado L, Peralta Gallego C, Cobos Briz M, De Salomón Arroyo M, Filipe Santos C, et al. EVALUACIÓN INTERMEDIA DEL PLAN PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA 2019-2030 [Internet]. Ministerio de Sanidad (Gobierno de España); 2024 Mar p. 48. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/TB/docs/Informe\\_Evaluacion\\_intermedia\\_Plan\\_Nacional\\_TB\\_2019-2030\\_version\\_final.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/TB/docs/Informe_Evaluacion_intermedia_Plan_Nacional_TB_2019-2030_version_final.pdf).
16. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwering A, Oxlade O, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):3–20. doi: 10.1128/CMR.00034-13.
17. Ahmadinejad Z, Azmoudeh Ardalan F, Razzaqi M, Davoudi S, Jafarian A. Quanti FERON - TB Gold In-Tube test for diagnosis of latent tuberculosis ( TB ) infection in solid organ transplant candidates: a single-center study in an area endemic for TB. *Transpl Infect Dis*. 2013 Feb;15(1):90–5. doi: 10.1111/tid.12027.
18. Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM, et al. The Diagnostic Accuracy of Tests for Latent Tuberculosis Infection in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2015 May;99(5):1084–91. doi: 10.1097/TP.0000000000000451.
19. Mamishi S, Pourakbari B, Marjani M, Mahmoudi S. Diagnosis of latent tuberculosis infection among immunodeficient individuals: review of concordance between interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test. *Br J Biomed Sci*. 2014;71(3):115–24. doi: 10.1080/09674845.2014.11669976.
20. Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv Res*. 2011 Dec;11(1):247. doi: 10.1186/1472-6963-11-247.
21. de Jorge-Huerta L, Silva J, Fernández-Ruiz M, Rodríguez-Goncer I, Pérez-Jacoiste Asín M, Ruiz-Merlo T, et al. Novel intervention based on an individualized bundle of care to decrease infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2024 Aug 13;e14354. doi: 10.1111/tid.14354.
22. Calzada-Hernández J, Anton J, Martín De Carpi J, López-Montesinos B, Calvo I, Donat E, et al. Dual latent tuberculosis screening with tuberculin skin tests and QuantiFERON-TB assays before TNF- $\alpha$  inhibitor initiation in children in Spain. *Eur J Pediatr*. 2022 Nov 5;182(11):307–17. doi: 10.1007/s00431-022-04640-3.
23. Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Klayut W, Bunchoo S, Bhakdeenuan P, Phetsuksiri B. QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-tube assays for detecting latent tuberculosis infection in Thai healthcare workers. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 65:e13. doi: 10.1590/S1678-9946202365013.
24. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Nov;16(11):1269–78. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30216-X.
25. Malotte CK, Rhodes F, Mais KE. Tuberculosis screening and compliance with return for skin test reading among active drug users. *Am J Public Health*. 1998 May;88(5):792–6.
26. Bonvicini F, Cilloni S, Fornaciari R, Casoni C, Marchesi C, Greci M, et al. Compliance with Tuberculosis Screening in Irregular Immigrants. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 23;16(1):28. doi: 10.2105/ajph.88.5.792.
27. Adams JW, Howe CJ, Andrews AC, Allen SL, Vinnard C. Tuberculosis screening among HIV-infected patients: tuberculin skin test vs. interferon-gamma release assay. *AIDS Care*. 2017 Dec;29(12):1504–9. doi: 10.1080/09540121.2017.1325438.

## ANEXO 2. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

### **HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE**

-- **Título del estudio:** Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un *bundle* individualizado de medidas

-- **Investigador principal:** Francisco López Medrano

-- **Servicio:** Unidad de Enfermedades Infecciosas

-- **Centro:** Hospital Universitario "12 de Octubre", Madrid

-- **Teléfono de contacto:** 91 3908000 (ext. 4632)

Estimado paciente:

Esta Hoja de Información puede incluir términos técnicos. Por favor, pregunte al médico o al personal investigador del estudio que le hace entrega de la misma si tiene alguna duda o no entiende con claridad alguno de los términos o información de este documento.

#### **- INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno antes de otorgar o denegar su consentimiento. Uno de los riesgos fundamentales al que está usted expuesto tras haber recibido un trasplante renal es el de desarrollar ciertas infecciones oportunistas, es decir, aquellas que solo tienen lugar en pacientes con su sistema inmunológico (las "defensas" del organismo) alterado. La medicación inmunosupresora que usted está recibiendo para evitar el rechazo le confiere un riesgo mayor, en comparación con los no trasplantados, de desarrollar estas infecciones y otras complicaciones a largo plazo. Estamos intentando evaluar una nueva estrategia para intentar que el riesgo de infecciones que usted pueda presentar después del trasplante sea el menor posible. Esta estrategia está basada en la revisión de su historia clínica y en una serie de estudios que haremos en el laboratorio con su sangre para determinar cómo están sus "defensas". En función de estos resultados podremos hacer unas recomendaciones individualizadas sobre la periodicidad del seguimiento clínico al que será sometido, el ajuste de su tratamiento inmunosupresor y los tratamientos profilácticos que deberá recibir para disminuir el riesgo de infecciones.

- **PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO**

Si concede usted su consentimiento, procederemos a recoger determinados datos de su historia clínica. También solicitamos su permiso para que, al mismo tiempo que se le realizan las analíticas rutinarias programadas por su equipo médico, podamos extraer un volumen extra de 3 centímetros cúbicos de sangre en varias ocasiones a lo largo de los primeros meses tras la realización del trasplante. Analizaremos dichas muestras para determinar cuál es el estado de su sistema inmunitario.

- **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria, y en caso de que decidiera declinar su consentimiento usted seguiría recibiendo todos los cuidados médicos que precisara. Puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin perjuicio ni pérdida de los beneficios a los que de otro modo pueda tener derecho. La relación con su equipo médico habitual no va a verse en modo alguno afectada por la naturaleza de su decisión. Antes de tomar una decisión lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como desee para asegurarse de su correcta comprensión.

- **BENEFICIOS**

Confiamos en que los resultados que obtengamos del mismo puedan beneficiarle a usted y, en el futuro, a otros pacientes que vayan a recibir un trasplante.

- **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica por su participación.

- **COSTES**

Su participación en este estudio no supondrá ningún coste adicional para usted.

- **CONFIDENCIALIDAD**

Toda la información relacionada con este estudio es estrictamente confidencial y será tratada de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley de Investigación Biomédica 14/2007. Para garantizar el anonimato de su identidad cada una de las muestras del estudio recibirá un código (nunca su nombre) y/o se anonimizarán. Se le ha pedido a su médico que guarde esta hoja de información con su consentimiento otorgado y su firma, así como la relación entre su código y su identidad en un archivo especial seguro que no forma parte de su historia clínica. Las conclusiones de este estudio podrían ser presentadas en reuniones y/o revistas científicas, pero siempre de forma global y sin que pueda identificarse individualmente a ninguno de los participantes.

- **INFORMACIÓN ADICIONAL**

Si usted precisa más información sobre este estudio puede contactar con el investigador principal y/o otros investigadores del estudio.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

**Título del estudio:** Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un *bundle* individualizado de medidas.

Yo (nombre y apellidos).....

- He leído la Hoja de Información para el Paciente que se me ha entregado;

- he podido hacer preguntas sobre el estudio;
- he recibido suficiente información sobre el estudio;
- he hablado con: ..... (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria y que los datos recogidos se incorporarán a una base de datos informatizada sin mi nombre para evaluar la investigación y que estos pueden ser utilizados en futuros estudios relacionados con el presente estudio, si bien mis datos personales estarán debidamente protegidos y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Comprendo que según la Ley 15/1999 y el RD 1720/2007, el consentimiento para el tratamiento de mis datos personales y para su cesión es revocable y que puedo ejercer el derecho de acceso, oposición, rectificación y cancelación dirigiéndome al investigador del estudio.

Comprendo que puedo retirarse del estudio:

- cuando estime conveniente,
- sin tener que justificar su decisión,
- y sin que la misma tenga repercusión alguna en mis cuidados médicos.

Acepto voluntariamente participar en el estudio y autorizo el uso de la información relacionada con el mismo para los fines especificados en la investigación.

Firma del paciente

Fecha:

Nombre y firma del investigador

Fecha:

Anexo 3: Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre (código interno: 16/342), con fecha 15 de Noviembre 2016.

	<p>Hospital Universitario 12 de Octubre Comunidad de Madrid</p>	
---	---	---

**Nº CEI: 16/342**

---

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN**

---

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE**.

**CERTIFICA:**

Que este Comité, en la reunión celebrada el día **15/11/2016**, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

**VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN EN PORTADORES DE TRASPLANTE RENAL BASADA EN UN BUNDLE INDIVIDUALIZADO DE MEDIDAS Y UN SCORE DEL GRADO NETO DE INMUNOSUPRESION**

Del cual es Investigador Principal el **Dr. LOPEZ MEDRANO, Francisco** del Servicio de **UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 15 de noviembre de 2016

	
---	--

Firmado: **Dra. María Ugalde Díez**  
Secretaria del CEI Hospital Universitario 12 de Octubre.

---

Comité de Ética de la Investigación, Hospital 12 de Octubre • Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid  
Centro Actividades Ambulatoria, Bloque D, Planta 6ª • Telf. 91 779 26 16 • e-mail: ceic@h12o.es

## Anexo 4: Recomendaciones por escrito de hábitos de vida saludables para evitar infecciones postrasplante.

### **RECOMENDACIONES PARA EVITAR INFECCIONES TRAS EL TRASPLANTE RENAL**

#### **❖ CUIDADOS CON SU HIGIENE PERSONAL**

- ES MUY IMPORTANTE DUCHARSE A DIARIO CON AGUA Y JABÓN
- DEBE LAVARSE LAS MANOS ANTES DE CADA COMIDA Y SIEMPRE DESPUÉS DE IR AL BAÑO
- DEBE LAVARSE LOS DIENTES DESPUÉS DE CADA COMIDA

#### **❖ CUIDADOS CON SU DIETA**

- DEBE TOMAR LA CARNE SIEMPRE BIEN COCINADA
- DEBE LAVAR LAS VERDURAS CON AGUA Y LEJÍA (3 GOTAS POR CADA LITRO DE AGUA)
- TOME SIEMPRE LA FRUTA PELADA
- NO CONSUMA ALIMENTOS CADUCADOS O EN MAL ESTADO
- NO BEBA AGUA DE RÍOS O MANATAIALES, EVITE LOS DERIVADOS DE LA LECHE NO PASTEURIZADOS Y LOS ALIMENTOS SIN CONTROL SANITARIO
- EVITE LOS QUESOS AZULES
- PROHIBIDO EN CONSUMO DE TABACO, DEBE EVITAR LAS BEBIDAS ALCOHÓLICAS

#### **❖ CUIDADOS CON SU ENTORNO**


- MANTENGA SU CASA LIMPIA Y BIEN VENTILADA
- NO DEBE TENER FLORES NI MACETAS EN SU DORMITORIO
- EVITE LA EXPOSICIÓN A AMBIENTES CON MUCHO POLVO Y LAS OBRAS (SOBRETODOS SI IMPLICAN MOVIMIENTO DE TIERRAS O DERRIBO DE EDIFICIOS)

❖ **EVITE AL MÁXIMO LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

- USTED Y LOS FAMILIARES QUE VIVAN EN LA MISMA CASA DEBEN RECIBIR ANUALMENTE LA VACUNA DE LA GRIPE, AL INICIARSE LA CAMPAÑA VACUNAL EN OTOÑO
- SI TIENE FIEBRE DEBE CONSULTAR A LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL O UNA UNIDAD DE URGENCIAS LO ANTES POSIBLE
- SI USTED PRESENTA UN CATARRO CON FIEBRE DEBE CONSULTAR LO ANTES POSIBLE A LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL
- EVITE LAS RELACIONES SEXUALES DE RIESGO
- EVITE LAS VISITAS A ENFERMOS, ESPECIALMENTE SI TIENEN FIEBRE O INFECCIONES RESPIRATORIAS (INCLUIDOS LOS CATARROS)
- SI HA ESTADO EN CONTACTO CON UNA PERSONA CON VARICELA O CON ZÓSTER (“CULEBRILLA”) DEBE CONSULTAR EN MENOS DE DOS DÍAS CON LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL
- SI VIAJA AL EXTRANJERO CONSULTE PREVIAMENTE A SU MÉDICO DE LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL, ESPECIALMENTE SI ES UN VIAJE FUERA DE EUROPA
- EVITE GATOS, HAMSTERS O PÁJAROS EN CASA. EL PERRO TIENE QUE ESTAR PERFECTAMENTE VACUNADO, DESPARASITADO Y CONTROLADO SANITARIAMENTE. EVITE LAS LAMEDURAS. DESPUÉS DE JUGAR CON EL ANIMAL DEBE LAVARSE LAS MANOS

**Anexo 5:** Proyecto PI16/00793 – Aprobado y financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Ciencia e Innovación de España, y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), “Una manera de hacer Europa”.

*\*Proyecto desarrollado entre 2017 y 2021 después de la prórroga inicial concedida sobre la duración inicial de 3 años.*

	
<b>Datos generales</b>	
<b>Expediente:</b>	PI16/00793
<b>Tipo memoria científica:</b>	Intermedia
<b>Título expediente:</b>	Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un bundle individualizado de medidas y un score del grado neto de inmunosupresión
<b>Título expediente (inglés):</b>	
<b>Investigadores principales:</b>	FRANCISCO LOPEZ MEDRANO
<b>Duración:</b>	3
<b>Importe concedido:</b>	17500,00€
<b>Centro beneficiario:</b>	FUNDACION INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL 12 DE OCTUBRE
<b>Dirección:</b>	AV. DE CORDOBA, S/N. CENTRO DE ACTIVIDADES AMBULATORIAS. BLOQUE D 6ª PLANTA
<b>Teléfono:</b>	913908389
<b>Comunidad autónoma:</b>	MADRID
<b>Centro realizador:</b>	INSTITUTO DE INVESTIGACION HOSPITAL 12 DE OCTUBRE (i+12)
<b>Otros datos</b>	
<b>Palabras clave:</b>	trasplante renal; prevención; infección; paquete de medidas; score inmunológico;
<b>Palabras clave (inglés):</b>	
<b>Resumen:</b>	La infecciones son una causa importante de morbimortalidad en el portador de trasplante renal. Se ha demostrado que existen ciertos parámetros inmunológicos o la combinación de varios de ellos - score de medición del grado neto de inmunosupresión - que predicen el riesgo de desarrollo de infecciones tras el trasplante renal. Algunos parámetros microbiológicos (carga viral de VEB, cuantificación de interferón gamma producido por linfocitos T específicos de CMV) también se han correlacionado con el desarrollo de otras infecciones tras el trasplante. Recientemente se han descrito factores de riesgo específicos para el desarrollo de aspergilosis pulmonar en portadores de trasplante renal que identifican a una subpoblación de pacientes que podrían beneficiarse de profilaxis específica. La valoración detallada de los antecedentes del paciente como el país de origen, los resultados serológicos frente a determinadas infecciones, el estado vacunal o la prueba de tuberculina, permitirían realizar un recomendaciones individualizadas sobre medidas profilácticas para disminuir el riesgo de desarrollar diversas infecciones. La hipótesis del presente estudio es que la aplicación de un bundle o "paquete de medidas" que combine las determinaciones previamente señaladas podría disminuir el desarrollo global de infección en portadores de trasplante renal. Para ello, el bundle de medidas individualizadas se aplicaría en el mes+1 y el mes+6 después del trasplante y en caso de ingreso para tratamiento de rechazo del trasplante, con la intención de disminuir la incidencia de infecciones en los primeros 12 meses post-trasplante. Se aplicaría el bundle de medidas de manera prospectiva a 200 sujetos sometidos a trasplante renal en el Hospital Universitario 12 de Octubre y se compararían los resultados con los obtenidos en una cohorte histórica compuesta por los 200 pacientes que hubieran sido sometidos a trasplante renal en el mismo Hospital en el periodo inmediatamente anterior.
<b>Resumen (inglés):</b>	
FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional) <span style="float: right;">Página 1 de 4</span> <i>"Una manera de hacer Europa"</i>	



Madrid, 21 de diciembre de 2021

Por la presente certifico que la Dra Lucía de Jorge con DNI47295121Z, médico del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid es investigadora colaboradora del proyecto de investigación:

**Expediente: PI16/00793. Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un bundle individualizado de medidas y un score del grado neto de inmunosupresión.** Investigador principal: Dr. Francisco López Medrano. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades- **Instituto de Salud Carlos III.**

El proyecto se ha desarrollado entre 2017 y 2021 después de la prórroga inicial concedida sobre la duración inicial de 3 años.

A los efectos oportunos firmo este certificado en Madrid a 21 de diciembre de 2021.

LOPEZ  
MEDRANO  
FRANCISCO -  
DNI  
02529508Z

Firmado digitalmente por  
LOPEZ MEDRANO  
FRANCISCO - DNI  
02529508Z  
Fecha: 2021.12.22  
21:48:00 +01'00'

Dr. Francisco López Medrano

Unidad de Enfermedades Infecciosas


Hospital Universitario 12 de Octubre

Instituto de Investigación Biomédica i+12

Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Avenida de Córdoba, s/n.  
28041 MADRID  
Tel.: 913908000 (o teléfono concreto)

## Anexo 6: Premios relacionados con la presente investigación.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

ESCUELA DE  
DOCTORADO  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID

Los miembros del comité organizador de la VI Edición de la Jornada PhDay de la Facultad de Medicina, promovido por la Escuela de Doctorado de la UCM (EDUCM) celebrado el día 7 de octubre de 2022 en la Facultad de Medicina,

**CERTIFICAN**

Que **Lucía de Jorge Huerta** ha participado en el Congreso presentando como **comunicación oral** el trabajo: “Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un **bundle** individualizado de medidas y un score del grado neto de inmunosupresión”, con autores: Lucía Jorge Huerta. Francisco López-Medrano.

Además, ha recibido el **PREMIO A MEJOR COMUNICACIÓN ORAL (750€)** seleccionada por el Comité Académico de la UCM.

Madrid,

FRANCISCO JOSE|  
MANCEBO|PASCUAL

Firmado digitalmente por  
FRANCISCO JOSE|MANCEBO|  
PASCUAL  
Fecha: 2022.11.09 08:54:05 +01'00'

Firmado por REGUEIRO GONZALEZ-  
BARROS JOSE RAMON - DNI \*\*\*1713\*\* el  
día 09/11/2022 con un certificado emitido  
por AC Sector Público

XII JORNADA  
ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS

MEJOR COMUNICACIÓN ORAL DE LA JORNADA

6 - 7 OCTUBRE  
AYRE GRAN HOTEL COLÓN  
MADRID•2022

La Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)  
certifica que la comunicación oral titulada:

## C-01 Trasplante renal en la población inmigrante: características epidemiológicas y cribado de patología infecciosa.

de los autores:

**C. Heredia Mena, L. Jorge Huerta, M. Fernández Ruiz, T. Sequeira Lopes Da Silva, A. Andrés Belmonte, F. López Medrano.**

ha recibido el premio a la **MEJOR COMUNICACIÓN ORAL** de la **XII JORNADA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS** organizada por la **Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**, la **Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)** y el **Grupo de Trabajo en enfermedades infecciosas (SEMI)**, celebrada los días **6 y 7 de octubre de 2022** en el **Ayre Gran Hotel Colón**.

Madrid a 7 de octubre de 2022



Dr. Jesús Díez Manglano  
Presidente  
SEMI



## Anexo 7: Presentación en congresos nacionales e internacionales

**SEMI**  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA  
Unión global de la persona enferma


**40º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**  
**19º Congreso de la Sociedad Catalano-Balear de Medicina Interna (SCBMI)**  
Barcelona 27, 28 y 29 Noviembre 2019


**SOCIETAT CATALANOBALEAR DE MEDICINA INTERNA**

EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL **40º CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI) / 19º CONGRESO DE LA SOCIEDAD CATALANO-BALEAR DE MEDICINA INTERNA (SCBMI)**, CELEBRADO LOS DÍAS 27, 28 Y 29 DE NOVIEMBRE DE 2019 EN BARCELONA, CERTIFICA QUE:

**LOS DRES. L. JORGE HUERTA, F. LÓPEZ-MEDRANO, M. FERNÁNDEZ-RUIZ, J. SILVA, I. SOLARES, R. SAN JUAN, A. DE ANDRÉS, J. AGUADO**

HAN PRESENTADO EN DICHO CONGRESO EL PÓSTER A I-054 **"VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN EN PORTADORES DE TRASPLANTE RENAL BASADA EN UN BUNDLE INDIVIDUALIZADO DE MEDIDAS Y UN SCORE DEL GRADO NETO DE INMUNOSUPRESIÓN"**.

  
**DR. RICARDO GÓMEZ HUELGAS**  
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI)

  
**DRA. ROSER SOLANS I LAQUÉ**  
PRESIDENTA EJECUTIVA DE LOS COMITÉS CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR DEL 40º CONGRESO NACIONAL DE LA SEMI /19º CONGRESO DE LA SCBMI

BARCELONA, 29 DE NOVIEMBRE DE 2019

**S&H**  
MEDICAL SCIENCE SERVICE

Secretaría Técnica: S&H Medical Science Service, S.L. C/ Espronceda, 27 - Entreplanta. 28003 Madrid. Tel: 91 535 71 83 - Fax: 91 535 70 52. E-mail: congresos@shmedical.es



## IX CONGRESO SMT

Sociedad Madrileña de Trasplantes

Madrid  
24 al 26 de noviembre

Facultad de Medicina  
Universidad Complutense Madrid

El trabajo

**VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE  
INFECCIÓN EN PORTADORES DE TRASPLANTE RENAL BASADA  
EN UN BUNDLE INDIVIDUALIZADO DE MEDIDAS Y UN SCORE  
DEL GRADO NETO DE INMUNOSUPRESIÓN**

del que son autores

**de Jorge Huerta L, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Andrés  
Belmonte A, Aguado García Jm.**

ha sido presentado en la modalidad de

**Póster**

en el marco del

**IX Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes**

celebrado del 24 al 26 de noviembre de 2021.

Lo que se certifica a los efectos oportunos.

**Amado Andrés Belmonte**

*Presidente SMT*

Madrid, 26 de noviembre de 2021

**Sociedad Madrileña de Trasplantes**

Teléfono.: 913 790 599 – secretaria.smt@livemed-spain.com  
www.smtrasplantes.org



The banner at the top of the page features a blue background with a human silhouette on the left. The text reads 'XII JORNADA ENFERMEDADES INFECCIOSAS' in large white letters, followed by '6 - 7 OCTUBRE' and 'AYRE GRAN HOTEL COLÓN MADRID-2022'. Logos for SEMI, FEMI, and GTe are on the right.

C-02

## CERTIFICADO PARTICIPACIÓN

El Presidente de la **Sociedad Española de Medicina Interna** certifica que el trabajo aceptado titulado:

**VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN EN TRASPLANTE RENAL BASADA EN UN BUNDLE INDIVIDUALIZADO DE MEDIDAS Y UN SCORE DEL GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN**

de los autores:

**Lucía Jorge Huerta, Carlos Heredia Mena, Mario Fernández Ruiz, Tiago Sequeira Lopes Da Silva, Amado Andrés Belmonte, Francisco López Medrano**

Ha sido presentado de forma ORAL en la

**XXII JORNADA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

organizada por la **Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**, la **Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)** y el **Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMI)**, celebrada los días **06 y 07 de octubre de 2022** en el **Ayre Gran Hotel Colón, Madrid**.

Madrid, a 06 de octubre de 2022



**Dr. Jesús Díez Manglano**  
Presidente SEMI

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE  
[https://intranet.parcifico-meetings.com/Esperso/faces/comprobarCertificadoFirmado.xhtml?\\_af=AY776-C172853-PCA724-PD11056-V1](https://intranet.parcifico-meetings.com/Esperso/faces/comprobarCertificadoFirmado.xhtml?_af=AY776-C172853-PCA724-PD11056-V1)



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
NEFROLOGÍA

Granada | 12 al 14 de noviembre 2022

## CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Certificamos que:

**L DE JORGE HUERTA, F LÓPEZ-MEDRANO, M FERNÁNDEZ-RUIZ, C HEREDIA MENA, A ANDRÉS BELMONTE, JM AGUADO GARCÍA**

Han presentado la Comunicación Póster titulada:

**"Validación de una estrategia de prevención de infección en portadores de trasplante renal basada en un bundle individualizado de medidas y un score del grado neto de inmunosupresión"**

en el **52 CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.N.**, celebrado en Granada del 12 al 14 de noviembre de 2022.

14 de noviembre de 2022

P-304 Ref.16020

Patricia De Sequera Ortiz  
Presidenta S.E.N.

Antonio Osuna Ortega  
Presidente Comité Organizador

Mª del Carmen De Gracia Guindo  
Presidenta Comité Organizador

Secretaría Técnica de la S.E.N.

☎ 942 230 902  
✉ congreso@senefro.org  
🌐 www.congresosen.com





**43** Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

**8** Congreso de la Sociedad Asturiana de Medicina Interna

**8** Congreso Ibérico de Medicina Interna

**Gijón**  
**23-25 2022**  
noviembre  
Feria de Muestras de Gijón

**SEMI**  
Sociedad Española de Medicina Interna  
El más allá de la medicina

**SAMIN**  
Sociedad Asturiana de Medicina Interna


**El Comité Organizador certifica que**

Lucía De Jorge Huerta, Francisco López Medrano, Mario Fernández Ruiz, José Tiago Sequeira Lopes Da Silva, Carlos Heredia Mena, Amado Andrés Belmonte, José María Aguado García

Han presentado el póster electrónico tipo A

Validación De Una Estrategia De Prevención De Infección En Portadores De Trasplante Renal Basada En Un Bundle Individualizado De Medidas Y Un Score Del Grado Neto De Inmunosupresión.

en el 43 Congreso Nacional de la SEMI – 8 Congreso de la SAMIN – 8 Congreso Ibérico de Medicina Interna celebrado en Gijón los días 23, 24 y 25 de noviembre de 2022.

  
**Dr. Jesús Díez Manglano**  
Presidente  
Comité Organizador

  
**Dr. José M° Fernández Rodríguez**  
Presidente Ejecutivo  
Comité Organizador y Comité Científico



Basel, 13<sup>th</sup> May 2022

To whom it may concern:

**Scientific Secretariat**  
32nd ECCMID 2022  
c/o ESCMID Executive Office  
Gerbergasse 14  
4001 Basel, Switzerland  
eccmid@escmid.org  
www.escmid.org

**CONFIRMATION OF ORAL PRESENTATION AT 32<sup>nd</sup> ECCMID 2022**

We hereby confirm that the following abstract was submitted, accepted, and selected for oral presentation at the 32nd ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, in Lisbon, Portugal & online from 23 – 26 April 2022.

Title: Validation of an infection prevention strategy in kidney transplant recipients based on an individualised bundle of measures

Abstract Authors: Lucía DE JORGE HUERTA (1), Mario FERNÁNDEZ-RUIZ (1), José TIAGO-SILVA (1), Guillermo MAESTRO DE LA CALLE (1), Amado ANDRÉS BELMONTE (2), José María AGUADO GARCÍA (1), Francisco LÓPEZ-MEDRANO (1) - (1)Infectious Diseases Unit. Hospital Universitario 12 de Octubre, Spain, (2)Department of Nephrology. Hospital Universitario 12 de Octubre, Spain

Presenter: Lucia de Jorge Huerta

Session Code: OS204

Session Title: Infection and immunity in iatrogenically immunocompromised patients

Presentation Type: 2-Hour Oral Session

Abstract / Presentation Number: 432/O0840

Yours sincerely,

Jacob Moran-Gilad  
ECCMID Programme Director

Lisbon, Portugal  
23–26 April 2022

EUROPEAN CONGRESS OF  
CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES

32nd **ECCMID**



