



Artículo original

Cistitis hemorrágica por adenovirus en trasplante renal: revisión epidemiológica y resultados clínicos

Carlos Fernando Acuña ¹, Luis Alfonso Valderrama ^{1,2}, Andrés Felipe Mejía  ^{2,3}, Antonio Paredes-Fernández ^{2,3} y Margarita Ramírez ⁴

¹Departamento de Nefrología, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

²GIMI1 (Grupo Interinstitucional de Medicina Interna 1), Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia

³Departamento Ciencias de la Salud, Posgrado de Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia

⁴Departamento Ciencias de la Salud, Posgrado de Medicina Familiar, Universidad Javeriana, Cali, Colombia

Cómo citar: Acuña CF, Valderrama LA, Paredes-Fernández A, Mejía AF, Ramírez M. Cistitis hemorrágica por adenovirus en trasplante renal: revisión epidemiológica y resultados clínicos. Rev. Colomb. Nefrol. 2022; 9(2), e579. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.2.579>

Resumen

Contexto: la infección de vías urinarias (IVU), causada por adenovirus (ADV) posterior al trasplante renal, tiene el potencial de causar disfunción o pérdida del injerto. La presentación clínica es variable y el tratamiento difiere según la disponibilidad de medicamentos en el medio y la experiencia clínica.

Objetivo: el estudio describe las características clínicas, de laboratorio y la respuesta al tratamiento de una serie de casos de pacientes trasplantados renales con IVU por ADV en un hospital de Cali, Colombia.

Metodología: estudio retrospectivo que incluye a todos los pacientes adultos trasplantados con diagnóstico de IVU por ADV entre enero del 2015 hasta enero del 2021. El diagnóstico se realizó basado en la clínica, el resultado positivo de la prueba de reacción de cadena de polimerasa (PCR) y la carga viral del ADV.

Resultados: de 256 pacientes trasplantados, ocho presentaron diagnóstico de cistitis hemorrágica o nefritis intersticial secundaria a infección por ADV. Se presentó de forma temprana (≤ 3 meses) en el 62 % de los casos, quienes debutaron con macrohematuria asociada a piuria estéril y linfopenia. Por otra parte, se presentó alteración en la función renal en el 87,5 % de los casos y la reducción de la inmunosupresión fue el pilar fundamental en el manejo clínico.

Recibido:


20/Oct/2021

Aceptado:

07/Feb/2022

Publicado:

24/Sep/2022

 **Correspondencia:** Andrés Felipe Mejía-Cardona, Facultad de Medicina, Universidad Libre de Colombia, Cali, Colombia. Correo-e: andres.f.mejia@hotmail.com



Conclusiones: el reconocimiento de la infección por ADV en pacientes trasplantados renales ha ido en aumento. La sospecha clínica es clave para el diagnóstico (macrohematuria, síntomas urinarios irritativos y falla renal) y la reducción de la dosis de inmunosupresión para restaurar la función inmune puede ser suficiente en la resolución de la infección y la reversión de la disfunción renal.

Palabras clave: adenovirus, cistitis, infección de vías urinarias, trasplante renal, insuficiencia renal crónica, hematuria.

Hemorrhagic cystitis due to adenovirus in kidney transplantation: epidemiological review and clinical results

Abstract

Introduction: Urinary tract infection (UTI) caused by adenovirus (ADV) after kidney transplantation has the potential to cause graft dysfunction or loss. The clinical presentation is variable, from an asymptomatic course to a multisystemic compromise. Treatment varies based on the availability of different medications and clinical experience.

Objective: The study describe the clinical, laboratory characteristics and results of a series of cases of kidney transplant patients with hemorrhagic cystitis secondary to ADV infection in a hospital in Cali, Colombia.

Methods: Retrospective study based on the records of patients with a diagnosis of UTI caused by ADV between January 2015 to January 2021 were included. The diagnosis was made by clinical suspicion and polymerase chain reaction (PCR) - Adenovirus DNA viral load.

Results: Of 256 transplant patients, eight patients had a diagnosis of hemorrhagic cystitis or interstitial nephritis secondary to ADV infection. It presented early (≤ 3 months) in 62 %, who presented with macrohematuria, associated with sterile pyuria and lymphopenia. Alterations in renal function were presented in 87.5 %. The reduction of immunosuppression was the fundamental pillar in the management.

Conclusions: The recognition of ADV infection in kidney transplant patients has been increasing. Clinical suspicion is the key for the diagnosis, with a predominance of macrohematuria, irritative urinary symptoms and kidney graft dysfunction. Reducing the dose of immunosuppression by restoring immune function may be sufficient in resolving the infection and reversing renal dysfunction.

Keywords: adenovirus, kidney transplantation, urinary tract infections, cystitis, chronic kidney disease, hematuria.

Introducción

En los últimos años, el progreso de las técnicas quirúrgicas, la terapia inmunosupresora, la detección de anticuerpos específicos del donante, la patología del injerto, entre otros, han generado un mejor pronóstico del paciente trasplantado renal. La terapia inmunosupresora moderna ha reducido dramáticamente la incidencia de rechazo agudo, mejorando la supervivencia del injerto, sin embargo, aunque los beneficios son mayores, la terapia inmunosupresora trae consigo complicaciones cardiovasculares, infecciosas o neoplásicas [1].

Las infecciones constituyen la principal complicación en el periodo postrasplante y la segunda causa de muerte después de la enfermedad cardiovascular. Hasta el 70 % de los receptores de trasplante renal experimentarán un episodio de infección urinaria, ya sea bacteriana o viral, dentro de los tres primeros años después de este [2]; por lo tanto, las infecciones representan un desafío para el tratamiento clínico y su presentación tiene cierta relación con el tipo y la intensidad de la inmunosupresión. El uso de tratamiento profiláctico antimicrobiano hacen parte de la estrategia de reducción de las infecciones oportunistas [3].

En las últimas tres décadas se han reconocido las infecciones virales por adenovirus humano (ADV) y poliomavirus BK (BKV), las cuales pueden comprometer directamente el injerto renal, causando desde una disfunción del injerto por nefritis secundaria hasta la pérdida del mismo [4]. El ADV humano es una familia de virus de ADN bicatenario sin cubierta que pertenece al género *Mastadenovirus*, de la familia *Adenoviridae*. Las especies A, B, C, D y E circulan en todo el mundo, sin embargo, más de la mitad de los serotipos de ADV se detectan con poca frecuencia y solo un tercio están asociados con enfermedades humanas [5]. La infección por ADV puede tener un curso clínico que va desde un cuadro asintomático hasta un compromiso sistémico [6]. La incidencia en pacientes trasplantados renales es de aproximadamente un 4,8 %. Adicionalmente, un 6,5 % de los pacientes va a tener una reacción de cadena de polimerasa (PCR) positiva en el seguimiento, sin síntomas significativos o autolimitados [7].

El reconocimiento temprano de los factores de riesgo que predisponen a la infección, así como sus manifestaciones clínicas, permiten una orientación adecuada de los pacientes y de esta forma al éxito de la intervención. En Colombia, existe un crecimiento importante del número de pacientes trasplantados renales. El presente estudio describe las características demográficas, clínicas y los desenlaces de pacientes con cistitis hemorrágicas por ADV entre 2016 y 2021.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohorte retrospectiva con la información de los registros clínicos de pacientes adultos trasplantados renales de la Clínica Imbanaco. Se contó con la aprobación del comité de ética de la institución y la firma del consentimiento informado de los sujetos.

La población de estudio fueron los pacientes trasplantados renales mayores de 18 años con diagnóstico de cistitis hemorrágica o nefritis intersticial por adenovirus entre enero del 2015 y enero del 2021. El diagnóstico se estableció acorde con las características clínicas (macrohe-

maturia, disuria) y el aislamiento viral por PCR a nivel urinario o en sangre. Se excluyeron los pacientes con infección urinaria bacteriana, menores de edad o con historia clínica incompleta, se evaluó el tratamiento utilizado para cada paciente, entre ellos reducción de la inmunosupresión, medidas de soporte (líquidos intravenosos y analgesia), gammaglobulina intravenosa o cidofovir y se evaluó el tiempo de inicio de la enfermedad con respecto al día de trasplante, la duración de la enfermedad, la función renal, las complicaciones y el pronóstico.

Resultados

Durante el periodo de observación se trasplantaron 256 pacientes, de estos 8 (3,1 %) fueron diagnosticados por infección por ADV. La edad promedio de los pacientes fue de 43,6 años (desviación estándar (DE) 13,8 años), el 75 % fueron hombres y el 25 % mujeres, para una relación 3:1 y todos los trasplantes fueron de donante fallecido. El esquema de inducción utilizado en los pacientes fue timoglobulina y metilprednisolona, seguido del tratamiento inmunosupresor postrasplante o terapia de prevención del rechazo (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes y presentación clínica

	Edad (años)	Sexo	Comorbilidades	Etiología ERC	Días postrasplante	Hematuria	SUI	Fiebre	Resp	Otros
1	22	M	HTA, hiperparatiroidismo	GFSF	182	+	+	-	-	No
2	50	F	HTA, dislipidemia, hipotiroidismo	Criptogénica	45	+	+	-	-	Dolor abdominal
3	48	F	HTA	GMN mesangial	30	+	+	-	-	No
4	70	M	DM, HTA	Nefropatía diabética	38	+	+	-	+	No
5	46	M	HTA, hipotiroidismo	PKD	48	+	+	-	-	No
6	38	M	DM	Criptogénica	30	+	+	-	+	No
7	37	M	HTA, dislipidemia	Criptogénica	930	+	+	+	-	Dolor abdominal
8	38	M	NA	Criptogénica	3147	+	+	+	-	Malestar general, diarrea

Notas aclaratorias: SUI: Síntomas urinarios irritativos (+): presentes, (-): ausentes; M: masculino, F: femenino; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; GFSF: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; GMN: glomerulonefritis; PKD: enfermedad renal poliquística; ERC: enfermedad renal crónica; NA: ninguna y Resp: síntomas respiratorios.

Fuente: elaboración propia.

La infección por ADV, según el tiempo desde el trasplante renal, se presentó de forma temprana (≤ 3 meses) en el 62 % de los casos, y en el 38 % se presentó con aparición tardía (>3 meses) a los cinco meses, tres años y a los nueve años, el promedio de aparición fue de 556 días, con un intervalo de 38 a 3147 días postrasplante. La sintomatología y el motivo de consulta de los pacientes al servicio de urgencias fue la presencia de macrohematuria en el

100 % de los casos, asociados a síntomas urinarios irritativos caracterizados por disuria, dolor suprapúbico o tenesmo vesical. El 25 % presentó fiebre, al igual que dos pacientes presentaron síntomas respiratorios y malestar general.

En los análisis complementarios de ingreso es importante resaltar que todos los pacientes presentaron linfopenia, definida en adultos por valores menores de 1000 cél/ μ L, con un promedio de 601 cél/ μ L (DE 277 cél/ μ L). El análisis de orina de todos los pacientes reveló la presencia de hematuria significativa con eritrocitos eumorfos, de leucocituria, con piocitos, sin bacterias, configurando una piuria estéril y los niveles de inmunoglobulina G (IgG) estaban disminuidos en cuatro pacientes. A su vez, los niveles de tacrolimus estaban en rango supratrapéutico en cuatro pacientes, de acuerdo con los rangos recomendados para los primeros meses. A nivel renal, el 87,5 % de los pacientes presentó lesión renal aguda, con una elevación promedio de la creatinina de $0,78 \pm 0,42$ mg/dL con relación a la basal. En tres pacientes a los que se les realizó cistoscopia, esta evidenció cambios inflamatorios generalizados en todas las paredes, con múltiples bulas, lesiones eritematosas y petequias (tabla 2).

Tabla 2. Resultados de laboratorio

	Leu	Linf	Hb	Sedimento urinario	IgG	DNA AdvH en orina / sangre (copias/mL)	Polioma en orina	Tacrolimus (ng/mL)	Biopsia real
1	4390	760	12,8	Leu 41 xc, EE 51.554 xc, bact escasas	5,95	NA / 23.450	Neg	NA	Normal
2	6650	660	11,4	Leu 31 xc, 100 % piocitos, EE 6,8 xc, bact escasas	6	50.000.000	<500 copias/mL	NA	Normal
3	7640	250	11,1	Leu 257 xc, 100 % piocitos, EE 2,3 xc, sin bact	5,9	740.000 / <5.000	Neg	10,8	NA
4	2940	170	12,5	Leu 15 xc, EE 6277 xc, sin bact	NA	Mayor a 50.000.000	Neg	13	NA
5	5120	540	12,6	Leu 18 xc, EE 4348 xc, bact escasas	4,72	Mayor a 50.000.000	Neg	15	Necrosis tubular aguda
6	6170	600	28,9	Leu 23 xc EE 1118 xc, bact escasas	NA	3.975.000	Neg	12,1	Rechazo <i>borderline</i>
7	7750	920	11,8	Leu 54 xc, piocitos 60 %, EE 5858 xc, bact escasas	22,1	895.000	Neg	7,5	Pielonefritis abscedada, IFTA leve
8	3950	910	14,9	Leu 1031 xc, EE incontables, bact +	11,48	25.050.000	<500 copias/mL	7,9	NA

Notas aclaratorias: EE: eritrocitos eumorfos; Hb: hemoglobina (g/dL); Leu: leucocitos (cél/ μ L); Linf: linfocitos (cél/ μ L); XC: por campo; Bact: bacterias; IFTA: fibrosis intersticial y atrofia tubular; IgG: inmunoglobulina G (valores de referencia 7-16 g/dl); VR: valores de referencia.

Fuente: elaboración propia.

La ecografía del injerto renal fue normal en la mayoría de los pacientes, con excepción de uno en quien se evidenciaron signos radiológicos de pielonefritis del injerto. El diagnóstico de cistitis hemorrágica se realizó mediante los hallazgos clínicos, sumado ello al aislamiento de adenovirus en orina con una carga viral significativamente alta. En dos casos se realizó el diagnóstico con viremia por adenovirus y en dos pacientes se aisló poliomavirus concomitantemente con una carga viral débil (menor de 500 copias/mililitro). La biopsia renal se realizó en cinco pacientes, de las cuales dos resultaron completamente normales, en un paciente se documentó necrosis tubular aguda del 20 %, en otro rechazo *borderline* y en el paciente con mayor compromiso del injerto, se presentó pielonefritis aguda abscedada, con fibrosis intersticial y atrofia tubular leve.

El tratamiento establecido en todos los pacientes fue disminuir la dosis de la inmunosupresión. La reducción de micofenolato fue en promedio 1 gramo y en cuatro de ellos también se redujo la dosis de tacrolimus. Se indicó la administración de cidofovir al único paciente que presentó compromiso del injerto con pielonefritis aguda abscedada, el cual se administró tardíamente dada la necesidad de importación del medicamento al país. En dos pacientes que presentaron niveles bajos de IgG, se optó por administración de gammaglobulina en conjunto con la reducción de inmunosupresión (tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento y evolución de la enfermedad

	Tratamiento					Evolución creatinina (mg/dL)			Tiempo de resolución (días)
	Reducción MMF	Reducción TAC	Líquidos	IG	Cid	Basal	Inicio	3 meses	
1	+	-	+	-	-	1,19	1,53	1,19	15
2	+	+	+	-	-	0,77	1,44	0,81	21
3	+	-	+	+	-	1,00	2,06	1,15	15
4	+	-	+	+	-	1,17	1,32	1,00	7
5	+	+	+	-	-	1,55	2,00	1,22	13
6	+	-	+	-	-	1,93	1,96	1,14	15
7	+	+	+	-	+	1,46	3,43	1,79	90
8	+	+	+	-	-	1,76	3,34	2,03	14
					Prom	1,35	2,14	1,29	24

Notas aclaratorias: IG: inmunoglobulina humana; MMF: micofenolato mofetil; TAC: tacrolimus; Cid: cidofovir; Prom: promedio.

Fuente: elaboración propia.

El curso clínico fue favorable en todos los pacientes, con una estabilización de la creatinina a los tres meses de presentada la infección. La creatinina basal promedio fue de $1,35 \pm 0,39$ mg/dL, al momento del diagnóstico de la infección por ADV fue de $2,14 \pm 0,81$ mg/dL. Cuando

los síntomas se resolvieron, la creatinina promedio fue de $1,29 \pm 0,40$ mg/dL (figura 1). El tiempo de resolución de la sintomatología clínica fue de 24 días (intervalo de 7 a 90 días).

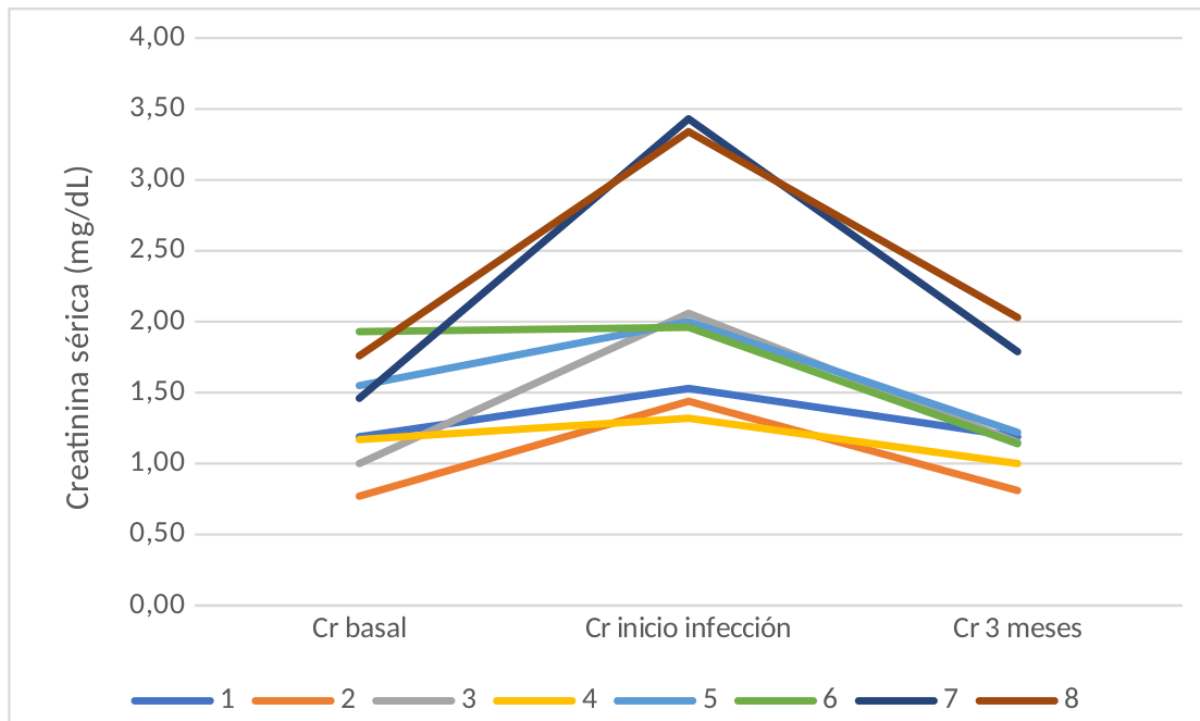


Figura 1. Evolución de función renal según creatinina basal, comienzo de la infección por adenovirus y a los 3 meses

Fuente: elaboración propia.

Los ADV pertenecen al género *Mastadenovirus* de la familia *Adenoviridae*, compuesta por más de 60 serotipos divididos en siete subgrupos. Aproximadamente un tercio de los serotipos descritos están asociados con enfermedades en humanos, entre ellos infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, hepatitis fulminante, queratoconjuntivitis, así como infección del riñón trasplantado [5, 8, 9].

En el trasplante de órganos sólidos (TOS), la terapia inmunosupresora confiere un riesgo de presentar la infección por ADV. Frecuentemente, el sitio de compromiso va a corresponder al del órgano trasplantado. En el caso del trasplante renal se presenta con cistitis hemorrágica y en ocasiones nefritis tubulointersticial [1].

La incidencia es entre el 3 y el 5 % aproximadamente. Generalmente se presenta en el primer año, con mayor incidencia entre el segundo y el tercer mes, pero puede presentarse hasta varios años posteriores [6, 10]. En un estudio de cohorte retrospectiva, el ADV fue el causante de infección en 24 (3,2 %) de 751 pacientes receptores de trasplante renal, y en 21

(87,5 %) de ellos su presentación clínica fue la cistitis hemorrágica [11]. Esto se relaciona con el presente estudio, donde la mayoría de los pacientes presentó la infección en los primeros dos meses del trasplante, la presentación clínica de todos fue cistitis hemorrágica y en un solo caso se presentó nefritis tubulointersticial. Un dato a resaltar es que la viremia asintomática es común en los pacientes trasplantados renales (6,5-22,5 %), sin embargo, el riesgo de progresión a una enfermedad manifiesta sigue siendo desconocido [7].

Los papeles de la inmunosupresión y de la terapia de inducción son considerados claramente como un factor de riesgo, debido a su relación con las altas tasas de infecciones en los primeros meses después del trasplante. También se ha visto asociado como un factor de riesgo el tratamiento del rechazo del injerto por el uso de estrategias farmacológicas que predisponen a infecciones oportunistas [9, 10]. Otros factores de riesgo incluyen: el aislamiento del virus en los primeros meses después del trasplante, el aislamiento en diferentes sitios anatómicos, la infección asintomática persistente o una carga viral inicial alta en sangre [10]. En la presente serie, cuatro pacientes presentaron niveles elevados de tacrolimus de acuerdo con la recomendación objetivo según el mes del trasplante.

Esta infección es más frecuente en hombres, como se pudo evidenciar en el presente estudio y los síntomas incluyen disuria, fiebre, urgencia miccional y enteritis. A nivel de laboratorio es frecuente documentar elevación de enzimas hepáticas, pancitopenia y disfunción del injerto renal con elevación de la creatinina [12, 13].

La respuesta celular adaptativa juega un rol importante en el control de la infección por ADV y previniendo la progresión de la enfermedad [10]. Bruminhent *et al.* [14] investigaron el conteo absoluto de linfocitos y la producción de interferón- γ por parte de las células CD4⁺ y CD8⁺, al momento del diagnóstico de la infección por adenovirus y al momento de la eliminación viral. En total fueron 18 pacientes y el 94 % presentó cistitis hemorrágica asociada a adenovirus, la mediana del conteo absoluto de linfocitos fue mayor al momento del aclaramiento viral comparado con el diagnóstico, al igual que el número de células CD4⁺ y CD8⁺. Estos hallazgos sugieren que la recuperación inmune de los linfocitos T logran una eliminación exitosa de ADV. En los casos presentados, se puede documentar que al momento del diagnóstico todos los pacientes presentaban un conteo de linfocitos menores de 1000 cél/ μ L y la reducción de la terapia inmunosupresora generó un ascenso de los linfocitos, logrando la estabilización clínica y la resolución del proceso infeccioso.

La detección del ADV en los sitios afectados se realiza mediante inmunofluorescencia directa o indirecta, cultivos virales o PCR. Los cultivos virales son el estándar de oro,

pero podrían no detectar ciertas muestras y pueden tardar hasta 21 días en ser visibles al microscopio [15]. La amplificación y la detección del genoma viral por PCR en plasma, orina u otras muestras clínicas es actualmente el método más frecuentemente utilizado para establecer el diagnóstico con alta sensibilidad y rapidez del resultado [15,16]. Se ha observado que la cuantificación de la carga viral mediante PCR en tiempo real es un marcador útil para evaluar la respuesta a la terapia [17]. Entre los receptores de trasplantes, los análisis de PCR en serie de sangre y heces semanales pueden detectar la enfermedad por ADV antes de la aparición de los síntomas, pero este papel de la vigilancia de rutina es controvertido, aunque se ha utilizado cada vez más en pacientes de alto riesgo. La tipificación molecular no se realiza de forma rutinaria, ya que esta tiene una mayor utilidad en el contexto investigativo o epidemiológico, con un valor limitado en la práctica clínica [15]. En el grupo de pacientes presentado, el diagnóstico se realizó de acuerdo con los hallazgos clínicos y al aislamiento en orina por método de PCR del virus, en dos casos se realizó el diagnóstico por viremia.

La cistitis hemorrágica puede presentarse con disfunción aguda del injerto, incluso en algunos casos se presenta disfunción renal en ausencia de signos vesicales. La biopsia del injerto podría revelar el diagnóstico, con evidencia de lesiones características con nefritis tubulointersticial con o sin microabscesos, así como anomalías citonucleares, y otros hallazgos reportados son lesiones de nefritis granulomatosa inflamatoria mononuclear [18,19].

La inmunidad mediada por células T tiene un papel clave en la recuperación de la infección por adenovirus, por tal motivo la estrategia terapéutica más importante sigue siendo la disminución de la inmunosupresión, llevando a la resolución de las manifestaciones de la enfermedad en muchos casos [9,20]. Existen informes de casos y series que describen el uso de cidofovir (CDV), ribavirina y ganciclovir en el tratamiento de la infección por adenovirus después de un trasplante de órganos sólidos [21–23]. Las dos últimas opciones no son recomendadas actualmente, incluso no hay aprobación por la FDA para el uso de ninguno de los tres agentes para la infección por adenovirus.

El CDV es el que más evidencia actual tiene con una actividad in vitro para todas las cepas de adenovirus. Aunque el tratamiento intravenoso es efectivo, su efecto nefrotóxico detiene en la mayoría de los casos su uso. Se ha reportado una nefrotoxicidad significativa, hasta en el 50 %, incluso con necesidad de diálisis y mortalidad. A su vez, pueden presentar neutropenia en el 20 % de los casos. Yao *et al.* [24] presentaron un caso de uso intravesical de cidofovir en un paciente de trasplante renal con cistitis hemorrágica con respuesta favorable y menor efecto nefrotóxico. En una revisión sistemática, se realizó una comparación entre cidofovir intravenoso o intravesical en el tratamiento de la cistitis hemorrágica por poliomavirus BK,

después del trasplante alogénico de células hematopoyéticas, demostrando un adecuado perfil de seguridad la administración intravesical, sin embargo, se requieren más estudios al respecto [25].

En el año 2020, Egan *et al.* [26] presentaron un caso de un paciente de 41 años, trasplantado renal, con hematuria marcada y disuria, estudios microbiológicos y biopsia positivos para adenovirus. El paciente fue tratado con reducción de la inmunosupresión, cistoscopia para evacuación de coágulos e irrigación vesical con alambre con resolución inmediata de la hematuria. Ese caso demostró una terapia local posible para controlar la hematuria en los pacientes con cistitis hemorrágica.

En la mayoría de los centros de trasplante, el CDV se considera como el manejo inicial o estándar para el tratamiento de la enfermedad por adenovirus grave, progresiva o diseminada [27]. Se recomienda continuar el manejo hasta la resolución de los síntomas y contar con tres muestras para ADV negativas del lugar y órganos inicialmente positivo, con una semana de diferencia [27]. Se ha desarrollado un conjugado lipídico de CDV, el Brincidofovir (CMX001), con buena biodisponibilidad oral, sin asociación con nefrotoxicidad y mejores niveles intracelulares en comparación con CDV, se encuentra en fase III para manejo tanto en viremia como en enfermedad sintomática por ADV [28, 29].

En la serie de casos presentada, la reducción de la inmunosupresión fue el principal tratamiento, sumado a medidas de soporte clínico, como es el manejo sintomático y el aporte hídrico con soluciones isotónicas. En dos pacientes se administró inmunoglobulina humana y en uno cidofovir. Estos resultados no permiten establecer una terapia de mayor efectividad, no obstante, se ratifica la importancia de reducir la terapia inmunosupresora en este tipo de infección.

El pronóstico en la mayoría de los pacientes es bueno con estabilización de la función renal. Generalmente la presentación es autolimitada, pero se puede evidenciar en algunos pacientes fracaso renal o necesidad de diálisis, nefritis necrosante tubulointersticial o uropatía obstructiva [5].

Conclusión

El reconocimiento de la infección por adenovirus en pacientes trasplantados renales ha ido en aumento. Su presentación se asocia predominantemente con macrohematuria, síntomas urinarios irritativos y el riesgo de disfunción del injerto renal. La terapia de inducción y la inmunosupresión usada en el mantenimiento se han definido como factor de riesgo, sumado a

la presencia de linfopenia. La reducción de la dosis de inmunosupresión que restaura la función inmune puede ser suficiente en la resolución de la infección y la reversión de la disfunción renal.

Contribución de los autores

Carlos Fernando Acuña y Luis Alfonso Valderrama: fueron los médicos tratantes de los pacientes incluidos en la serie de casos, además de ser los directores del estudio y expertos en el tema, aportando en la escritura del artículo; Andrés Felipe Mejía: creador de la idea del estudio para su realización, además aportó en la formación del protocolo y la escritura del artículo; Antonio Paredes-Fernández: aportó en la formación del protocolo de investigación y la escritura del artículo; Margarita Ramírez: aportó en cuenta a la recolección de las variables y escritura de artículo.

Declaración de fuentes de financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- [1] Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function. *Nephrology*. 2018;23:31-7. <https://doi.org/10.1111/nep.13285> ↑Ver página 2, 7
- [2] Lewis T, Kirby E, Kyle JA. Infection in kidney transplantation. *US Pharm*. 2014;39(8):307-27. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19617-6_22 ↑Ver página 3
- [3] Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, *et al*. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x> ↑Ver página 3
- [4] Hatlen T, Mroch H, Tuttle K, Ojogho O, Rooney M, Desmond S, *et al*. Disseminated Adenovirus Nephritis After Kidney Transplantation. *Kidney Int Reports*. 2018;3(1):19-23. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.08.004> ↑Ver página 3

- [5] Lynch JP, Karon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):586-602. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584923> ↑Ver página 3, 7, 10
- [6] Saliba M, Assouf HK, Abbas S, Hanna PA, Kamel G, Barbari A. Adenovirus infection as a cause of fever of unknown origin and allograft dysfunction in a kidney transplant recipient. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(3):411-3. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0181> ↑Ver página 3, 7
- [7] Humar A, Kumar D, Mazzulli T, Razonable RR, Moussa G, Paya CV, *et al.* A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2555-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01033.x> ↑Ver página 3, 8
- [8] Roelvink PW, Lizonova A, Lee JG, Li Y, Bergelson JM, Finberg RW, *et al.* The Coxsackievirus-Adenovirus Receptor Protein Can Function as a Cellular Attachment Protein for Adenovirus Serotypes from Subgroups A, C, D, E, and F. *J Virol.* 1998;72(10):7909-15. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.10.7909-7915.1998> ↑Ver página 7
- [9] Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:704-15. <https://doi.org/10.1128/CMR.00052-07> ↑Ver página 7, 8, 9
- [10] Watcharananan SP, Avery R, Ingsathit A, Malathum K, Chantratita W, Mavichak V, *et al.* Adenovirus disease after kidney transplantation: Course of infection and outcome in relation to blood viral load and immune recovery. *Am J Transplant.* 2011;11(6):1308-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03479.x> ↑Ver página 7, 8
- [11] Bruminhent J, Worawichawong S, Tongsook C, Pasomsab E, Boongird S, Watcharananan SP. Epidemiology and outcomes of early-onset and late-onset adenovirus infections in kidney transplant recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):1-9. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz489> ↑Ver página 8
- [12] Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):441-62. <https://doi.org/10.1128/CMR.00116-13> ↑Ver página 8
- [13] Yagisawa T, Nakada T, Takahashi K, Toma H, Ota K, Yaguchi H. Acute Hemorrhagic Cystitis Caused by Adenovirus after Kidney Transplantation. *Urol Int.* 1995;54(3):142-6. <https://doi.org/10.1159/000282708> ↑Ver página 8
- [14] Bruminhent J, Apiwattanakul N, Hongeng S, Kantachuvesiri S, Watcharananan SP. Absolute lymphocyte count and human adenovirus-specific T-cell immune restoration of

- human adenovirus infection after kidney transplantation. *J Med Virol.* 2019;91(8):1432-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.25468> ↑Ver página 8
- [15] Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2006;43:331-9. <https://doi.org/10.1086/505498> ↑Ver página 9
- [16] Lankester AC, Van Tol MJ, Claas EC, Vossen JM, Kroes AC. Quantification of adenovirus DNA in plasma for management of infection in stem cell graft recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):864-7. <https://doi.org/10.1086/339073> ↑Ver página 9
- [17] Leruez-Ville M, Minard V, Lacaille F, Buzyn A, Abachin E, Blanche S, *et al.* Real-Time Blood Plasma Polymerase Chain Reaction for Management of Disseminated Adenovirus Infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38(1):45-52. <https://doi.org/10.1086/380450> ↑Ver página 9
- [18] Alsaad KO, Tobar A, Belanger E, Ahmad M, Cattran DC, Herzenberg AM. Late-onset acute haemorrhagic necrotizing granulomatous adenovirus tubulointerstitial nephritis in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1257-60. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl843> ↑Ver página 9
- [19] Storsley L, Gibson IW. Adenovirus interstitial nephritis and rejection in an allograft. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1423-7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010090941> ↑Ver página 9
- [20] Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(7):388-94. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2001.v7.pm11529489> ↑Ver página 9
- [21] Lenaerts L, Naesens L. Antiviral therapy for adenovirus infections. *Antiviral Res.* 2006;71:172-80. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.04.007> ↑Ver página 9
- [22] Lankester AC, Heemskerk B, Claas EC, Schilham MW, Beersma MF, Bredius RG, *et al.* Effect of ribavirin on the plasma viral DNA load in patients with disseminating adenovirus infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38(11):1521-5. <https://doi.org/10.1086/420817> ↑Ver página 9
- [23] Ying B, Tollefson AE, Spencer JF, Balakrishnan L, Dewhurst S, Capella C, *et al.* Ganciclovir inhibits human adenovirus replication and pathogenicity in permissive immunosuppressed syrian hamsters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7171-81. <https://doi.org/10.1128/AAC.03860-14> ↑Ver página 9
- [24] Ho QY, Tan CS, Thien SY, Kee T, Chlebicki MP. The use of intravesical cidofovir for the treatment of adenovirus-associated haemorrhagic cystitis in a kidney transplant recipient. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):745-7. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz016> ↑Ver página 9

- [25] Schneidewind L, Neumann T, Schmidt CA, Krüger W. Comparison of intravenous or intravesical cidofovir in the treatment of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following adult allogeneic stem cell transplantation-A systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(4):e12914. <https://doi.org/10.1111/tid.12914> ↑Ver página 10
- [26] Egan J, Vranic G, Ghasemian SR. Alum irrigation for the treatment of adenovirus induced hemorrhagic cystitis in a kidney transplant recipient. *Urol Case Reports.* 2020;30:101042. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.101042> ↑Ver página 10
- [27] Florescu DF, Hoffman JA. Adenovirus in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(s4):206-11. <https://doi.org/10.1111/ajt.12112> ↑Ver página 10
- [28] Chimerix. Phase 3, Open-labeled, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Brincidofovir (CMX001) in the Treatment of Early Versus Late Adenovirus Infection. *ClinicalTrials.gov*, recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02087306> ↑Ver página 10
- [29] Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, Kurtzberg J, Chittick G, Brundage TM, *et al.* Brincidofovir for Asymptomatic Adenovirus Viremia in Pediatric and Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3):512-21. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.12.621> ↑Ver página 10