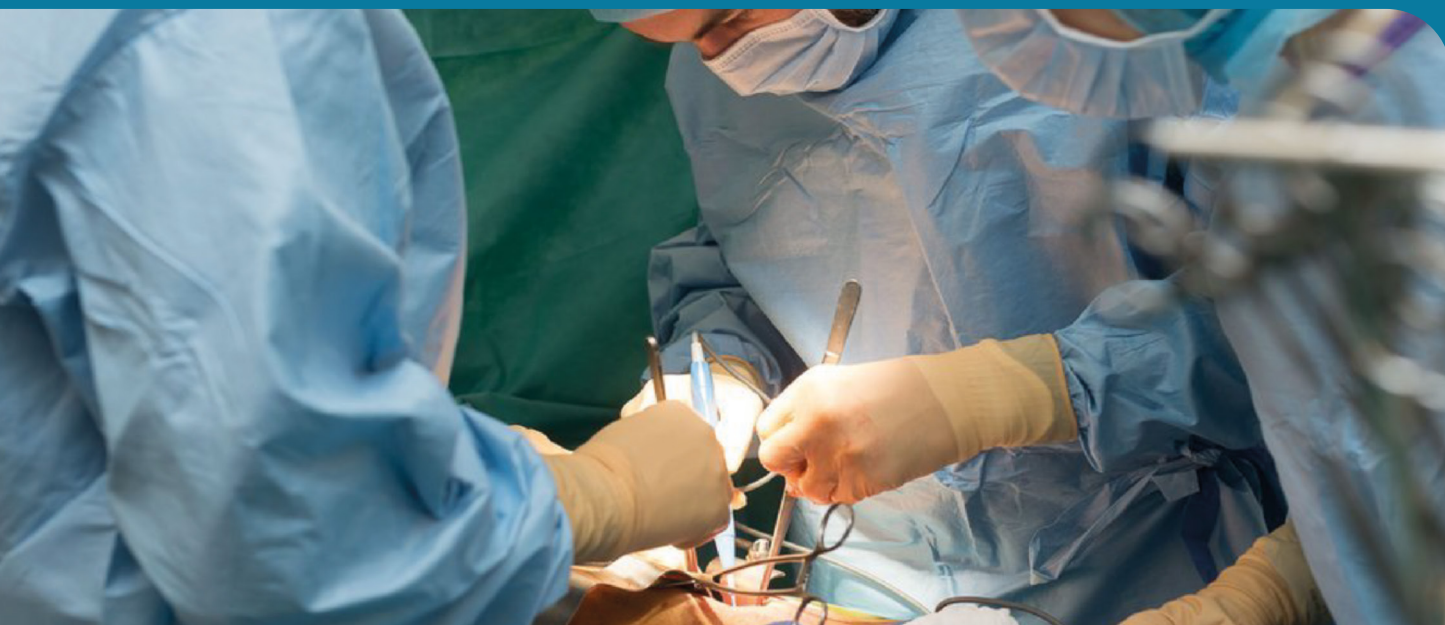




Sociedad Argentina
de Infectología

Comisión de Infecciones
en trasplante
de órgano sólido



RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS INFECCIONES EN EL DONANTE Y EL RECEPTOR DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO.

Versión 3. Enero 2024.

Recomendaciones para el manejo de las infecciones en el donante y el receptor
de trasplante de órgano solido / Sergio Andino ... [et al.]. - 3a ed - Ciudad
Autónoma de Buenos Aires : Sociedad Argentina de Infectología, 2024.
Libro digital, DOC

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-48556-4-0

I. Guías. I. Andino, Sergio.
CDD 617.954092



Recomendaciones para el Manejo de las Infecciones en el Donante y el Receptor de Trasplante de Órgano Sólido.

Versión 3. Enero 2024.

PRÓLOGO

Las recomendaciones para el manejo de las infecciones en el donante y el receptor de trasplante de órgano sólido fueron documentos que se realizaron desde el año 2009 (recomendaciones para el donante) y en 2015 (recomendaciones para el receptor) por la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) a través de la Comisión de infecciones en trasplante de órgano sólido. Su objetivo es reflejar el estado actual del conocimiento sobre las diferentes infecciones relacionadas y adaptarlo a la realidad global de nuestro país, constituyendo una herramienta de consulta para las y los profesionales de la salud que trabajan en la prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones en trasplantados.

La metodología para la elaboración de esta actualización de este documento consistió en la participación voluntaria y sin conflictos de interés de profesionales de la salud que tienen experiencia y trabajan en la temática del trasplante en todo el país.

En cada capítulo, esta oportunidad se consideró la problemática del donante y del receptor para cada tema.

Estas recomendaciones se basan en evidencia científica, o en los casos que esto no fuera posible, en opiniones de expertos.

Una vez finalizada la actualización de los temas, todos los autores se sometieron a la lectura conjunta de cada capítulo. En un paso siguiente, los coordinadores compilaron los temas en capítulos y realizaron la edición.

Finalmente deseamos agradecer a SADI por todo su apoyo para la editorialización de las recomendaciones y su difusión.

Deseamos que sea de mucha utilidad.
¡Muchísimas gracias!

Comisión de Infecciones en TOS
Enero 2024

COORDINADORES Y AUTORES DE CAPÍTULOS

Andino, Sergio

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta en Instituto Oncohematológico de la Patagonia CONCIENCIA

Ex Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

Barcán, Laura.

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica en el Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

Bibolioni, Julián

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta Hospital de Alta Complejidad “Presidente Juan Domingo Perón”. Formosa

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

Gago, Rocío

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta del Hospital Austral. Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

Giorgio, Patricia

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta del Hospital Británico. CABA

Docente de grado y postgrado de las cátedras de Infectología de UBA y UCA.

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

Martínez Ríos, Melisa

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta Hospital Central de Mendoza, provincia de Mendoza.

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

Pujato, Natalia

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta del Instituto de Trasplantes de Alta Complejidad, CABA

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT

Smud, Astrid

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta en el Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

Temporiti, Elena

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta CEMIC, CABA.

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

Villamandos, Silvina

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta del Instituto de cardiología de Corrientes

Miembro de la Comisión de Infecciones en TOS de la SADI/SAT.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS DE AUTORES

Participante	Autor del tema.	Potenciales conflictos de interés
Andino, Sergio	Sífilis. Leptospirosis. Rabia.	Sin conflictos de interés.
Barcán, Laura	Línea del tiempo de las infecciones. Infecciones en el candidato. CMV. HIV. HTLV.	Sin conflictos de interés.
Bibolioni, Julián	Strongyloidiasis	Sin conflictos de interés.
Gago, Rocío	PCP.VPH.	Sin conflictos de interés.
Giorgio, Patricia	Edición. Recomendaciones para trasplantados. Profilaxis atb.TBC. Histoplasmosis.Virus respiratorios. Cándida.	Sin conflictos de interés.
Martínez Ríos, Melisa	Edición.Abreviaturas. Brucelosis.Hidatidosis. Toxoplasmosis.Inmunización.	Sin conflictos de interés.
Pujato, Natalia	Introducción. ITU. Nocardia.Aspergilosis. Criptococosis. Chagas. Otros hongos emerg.	Sin conflictos de interés.
Smud, Astrid	Evaluación pre trasplante. Diarrea. Leishmaniosis. ETM.VHB.VHC.	Sin conflictos de interés.
Temporiti, Elena	Infecciones derivadas del donante, Infecciones en el candidato. BKV. HSV.VZV.	Sin conflictos de interés.
Villamandos, Silvina	Micobacterias atípicas. Coccidioidomicosis. Paracoccidioidomicosis. HHV-6/HHV-7/ HHV-8. VEB y PTLD.	Sin conflictos de interés.

ÍNDICE

I. CAPÍTULO I GENERALIDADES

a. Abreviaturas	11
b. Introducción	13
c. Evaluación pre trasplante del donante y receptor	14
d. Infecciones derivadas del donante	21
e. Infecciones en el candidato a trasplante	26
f. Línea del tiempo en las Infecciones post-trasplantes	35
g. Profilaxis antibiótica en cirugía de trasplante de órgano sólido	40
h. Inmunización en trasplante	46
i. Recomendaciones para la vida diaria en pacientes trasplantados	59
j. Síndromes clínicos 1: Diarrea	63
k. Síndromes clínicos 2: Infección urinaria	69

2. CAPÍTULO 2 INFECCIONES BACTERIANAS

a. Brucelosis	75
b. Leptospirosis	80
c. Micobacterias atípicas	82
d. Mycobacterium Tuberculosis	94
e. Nocardiosis	100
f. Sífilis	106

3. CAPÍTULO 3 INFECCIONES MICÓTICAS

a. Aspergilosis	109
b. Candidiasis	120
c. Coccidiomicosis	131
d. Criptococosis	141
e. Histoplasmosis	147
f. Paracoccidiomicosis	151
g. Pneumocistis Jirovecii	157
h. Otros hongos emergentes	161

4.	CAPÍTULO 4 INFECCIONES PARASITARIAS	
a.	Enfermedad de Chagas	163
b.	Estrongiloidiasis	167
c.	Hidatidosis	173
d.	Leishmaniasis	176
e.	Toxoplasmosis	179
5.	CAPÍTULO 5 INFECCIONES VIRALES	
a.	Citomegalovirus	183
b.	Enfermedades Transmitidas por mosquitos (Dengue, Zika, Chikungunya, Fiebre amarilla)	199
c.	Herpes I- II	206
d.	Herpes 6 , 7 y 8	210
e.	Hepatitis B	220
f.	Hepatitis C	228
g.	HPV	234
h.	HIV	238
i.	HTLV	248
j.	Rabia	255
k.	Virus BK	258
l.	Virus Epstein Barr:Trastornos linfoproliferativos asociados al trasplante.	261
m.	Virus respiratorios	269
n.	Virus Varicela	276

Capítulo I

GENERALIDADES

sadi

A-ABREVIATURAS

ABC: abacavir

Ac: Anticuerpo

Ag: Antígenos

Anti-core: Anticuerpos anti core virus hepatitis B

Anti-HBs: Anticuerpos anti antígeno de superficie virus hepatitis B

ARM: asistencia respiratoria mecánica

ARV: antirretrovirales

ATB: antibiótico

ATV: atazanavir

ATV/r: atazanavir + ritonavir

BA: bacteriuria asintomática

BAAR: Bacilos Ácido Alcohol resistentes

BAL: Lavado bronquiolo alveolar

BGN: bacilo gram negativo

BKV: virus BK

CD4: células con receptores CD4

CICr: clearance de creatinina

CMV: Citomegalovirus

CsA: Ciclosporina A

CYP: citocromo p450

CV: carga viral

D: donante

D+: donante positivo

D-: donante negativo

DAA: drogas antivirales de acción directa

DADs: Drogas de acción directa

DBT: diabetes

DRV: darunavir

DRV/r: darunavir + ritonavir

DTG: dolutegravir

E: etambutol

EBV: Epstein Barr Virus

EFV: efavirenz

ELISA: Enzima inmuno ensayo

EPC: Enterobacterias productoras de carbapenemasas

ETR: etravirina

EVR: *Enterococo* resistente a la Vancomicina

FDA: Food and Drug Administration

FK: tacrolimus

FQ: fibrosis quística

FTC: emtricitabina

H: isoniazida

HAI: Hemoaglutinación Indirecta

HAV: virus hepatitis A

HBV: virus hepatitis B

HBsAg: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

HBV ADN: carga viral hepatitis B

HC: hemocultivos

HCC: hepatocarcinoma

HCV: Virus hepatitis C

HD: hemodiálisis

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

HIVAN: nefropatía asociada a HIV

HMPV: Metapneumovirus

HNF: hisopado nasofaríngeo

Hs: horas

HSH: hombres que tienen sexo con hombres.

HTE: hipertensión endocraneana.

HTLV: virus linfotrópico de células T Humanas

IDD: infección derivada de donante

IFD: inmunofluorescencia directa

IFI Inmunofluorescencia indirecta	PPD: prueba cutánea derivado proteico purificado
IC: Infecciones por Cándida.	PosTx: pos trasplante
IgG: Inmunoglobulina G	PreTx: pre Trasplante
IGHB: inmunoglobulina antihepatitis B	PTLD: Enfermedad linfoproliferativa post trasplante
IgM: Inmunoglobulina M	PVHIV: personas viviendo con HIV
IM: intramuscular	R: rifampicina
INTI: Inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa	Rc: receptor
INNTR: Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa.	R+: receptor positivo
IP: Inhibidores de proteasa	R-: receptor negativo
IRC: insuficiencia renal crónica	RAL: raltegravir
IRIS: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune	RBV: ribavirina
ISQ: infección de sitio quirúrgico	RIS: reducción de la inmunosupresión
ITU: Infección del tracto urinario	RMN: resonancia magnética nuclear
IV: intravenosa	RPV: rilpivirina
Kg: kilogramos	RPM: residuo post miccional
LC: leishmaniasis cutánea	PCM: paracoccidioidomicosis
LCR: Líquido cefalorraquídeo	PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
LMC: leishmaniasis mucocutánea	qPCR: PCR cuantitativa
LLT: Leucemia Linfática del adulto de células T	PJP: Pneumocystis jiroveci
LP: líquido de preservación	RTV: ritonavir
LV: leishmaniasis visceral	RTR: Receptor trasplante renal
MAI: M. avium intracellulare complex	RVS: respuesta virológica sostenida
MELD: Model for End-Stage Liver Disease. Sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica.	Rx: radiografía
MNT: Micobacterias atípicas, micobacterias no tuberculosas	S: estreptomicina
NAT: Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos	SC: vía subcutánea
OMR: organismos multirresistentes	SAMR: Staphylococcus Aureus Meticilino Resistente
PCR: Reacción en cadena de polimerasa	SIRI: síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica
PIV: virus parainfluenza	SNC: sistema nervioso central
PJP: pneumocystis jiroveci	SRL: sirolimus
PL: punción lumbar	Ss: Strongyloides stercoralis
PNA: primer nivel de atención	TAF: tenofovir alafenamida
	TARV: tratamiento antirretroviral

TARVc: terapia antirretroviral combinada
TBC: tuberculosis
TAC: tomografía computada
TC: Trypanosoma Cruzi
TDF: tenofovir disoproxil fumarato
TMP-SMX: trimetoprima-Sulfametoxazol
TOS o Tx: Trasplante de órgano sólido
TP: tratamiento preventivo
TSP: paraparesia espástica tropical
UC: urocultivo
UCI: unidad cuidados críticos
UDI: usuarios de drogas inyectables

UTD: Unidades discretas de tipificación
VCC: Video colonoscopia
VDRL: Venereal Disease Research Laboratory
VPH: Virus papiloma humano
VO: vía oral
Vol: volumen
VR: Virus respiratorios
VSR: Virus Sincicial respiratorio
VZV: Virus Varicela Zoster
WB: Western blot
Z: pirazinamida
3TC: lamivudina

B-INTRODUCCIÓN

El trasplante de órgano sólido (TOS) ha revolucionado la medicina moderna al ofrecer una segunda oportunidad de vida a aquellos pacientes cuyos órganos han sufrido una disfunción irreversible. Sin embargo, este procedimiento no está exento de desafíos, y uno de los más significativos es el riesgo aumentado de infecciones debido a la inmunosupresión necesaria para prevenir el rechazo del órgano trasplantado. La interacción entre la inmunosupresión y las infecciones se convierte en un delicado equilibrio que requiere una atención y manejo cuidadoso. El riesgo de infecciones varía según el tiempo transcurrido desde el trasplante y según la intensidad de la inmunosupresión.

La Comisión de Infecciones en Trasplante de Órgano Sólido de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) presenta esta guía con el objetivo de proporcionar a los profesionales de la salud una herramienta integral que aborde desde la evaluación pre-trasplante y el manejo ante donantes de alto riesgo, hasta el tratamiento y la prevención de infecciones virales, bacterianas, parasitarias y micóticas en el período post trasplante en los receptores de trasplante de órgano sólido.

C-EVALUACIÓN PRE TRASPLANTE DEL DONANTE Y RECEPTOR

Los objetivos del examen infectológico antes del trasplante (Tx) son:

- identificar las condiciones que pueden descalificar al donante o al receptor,
- identificar y tratar (si es posible) la infección activa antes del trasplante,
- desarrollar estrategias para prevenir y mitigar la infección posterior al trasplante, incluidas las inmunizaciones.

Tanto donantes como receptores, deben ser evaluados para el riesgo de infección mediante la obtención de un historial médico completo, que incluya detalles de infecciones anteriores, lugares de viaje y residencia, ocupación y / o estilo de vida, y exposiciones a patógenos animales y ambientales. Además de las pruebas estándar, un historial detallado puede determinar la necesidad de pruebas adicionales para evaluar riesgos adicionales (1,2,3,4).

EVALUACIÓN DEL RECEPTOR

Las estrategias preventivas para la infección no deben limitarse a medicamentos y vacunas. La educación del receptor de trasplante y su familia es una herramienta muy importante.

Infecciones Bacterianas:

El conocimiento de la flora que coloniza a un paciente antes del trasplante puede ayudar a indicar un régimen profiláctico peri-trasplante individualizado. Las prácticas de detección de SAMR y EVR pueden variar entre los centros de trasplante. Se recomienda vigilancia activa para enterobacterias resistentes a carbapenem (5,6).

En el caso particular de los candidatos a trasplante de pulmón es importante conocer la flora colonizante actual y una revisión cuidadosa de sus infecciones pulmonares anteriores. Existe controversia sobre si los pacientes colonizados con *Burkholderia* deben ser excluidos de lista de trasplante de pulmón ya que el genotipo III (*B. cenocepacia*) se asocia con el mayor riesgo de complicaciones y de peor pronóstico en el período post trasplante. Queda a criterio de cada centro la inclusión en lista de estos pacientes (2,4,7,8) .

En la Tabla I se enumeran los estudios que se solicitan a los candidatos a Tx. Antes del Tx, se deberá repetir la evaluación cada uno a dos años (repetir serológicas negativas).

Tabla I - Evaluación pretrasplante de los candidatos a TOS.

Estudio	Reiteración	Conducta pre tx
CMV IgG	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	
VZV IgG		Si es negativo y no hay emergencia en el trasplante Vacunación: diferir el Tx 45 a 60 días
EBV IgG	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	
HBsAg	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	
HBcore	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	
HBs Ac	Positivo c/ 1 a 2 años para ver títulos y necesidad de refuerzo vacunación	Si es negativo: vacunación y repetir post vacunación.
HCV Ac (ELISA) Se recomienda NAT para receptores renales en HD	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	Si es positivo: confirmar por PCR.
HAV IgG		Si negativo: vacunar y repetir post vacunación

Sarampión IgG		Si negativo y no hay emergencia en el trasplante: vacunación y diferir el Tx 45 a 60 días.
HTLV I y II (ELISA)	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	Positivo Confirmar con WB
Chagas (ELISA y HAI o IFI)	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	+/- Realizar IFI 2 tests positivos: solicitar PCR, de no contar con esta técnica ,realizar Strout
Toxoplasmosis IgG	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	
HIV (4° generación)	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	Si positivo confirmar con carga viral Ver capítulo HIV para criterios inclusión en lista
VDRL cuantitativa	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	+ Confirmar con FTA-Abs, realizar control de títulos
Portación EPC	Si negativo repetir en cada internación y el día del trasplante	Si positivo considerar para profilaxis quirúrgica
Portación SAMR. Hisopado Nasal (opcional)	Si negativo c/1 a 2 años y el día del Tx	Si es positivo: descolonización. Control post-tratamiento.
Portación EVR (En Tx hepático por mayor riesgo de portación en este grupo)	Si negativo, repetir en cada internación y el día del Tx	Si es positivo: considerar en la profilaxis quirúrgica.
PPD 2UT	Si negativo booster a los 15 días (opcional) Si negativo c/1 a 2 años	+: mayor de 5 mm. Ver capítulo TBC para evaluar descartar infección activa o tratamiento de TBC latente (pre-ó post –Tx)
Parasitológico en materia fecal	Si negativo c/1 a 2 años	Positivo tratamiento según hallazgo Control post-tratamiento
Urocultivo (Tx renal)	Si negativo c/1 a 2 años	Si positivo considerar para profilaxis quirúrgica
Secreciones Respiratorias (solo Tx pulmonar o cardiopulmonar)	Negativo:repetir periódicamente	Adecuar profilaxis a resultado de los cultivos

EVALUACIÓN DEL DONANTE

Las diferencias en la evaluación del donante vivo y del donante fallecido se basan en gran medida en las diferencias del tiempo disponible para realizar dicha evaluación. La evaluación de cualquier posible donante incluye un historial médico completo, un examen físico, estudios de laboratorio que incluyan pruebas serológicas y una evaluación por imágenes según lo indicado por el historial del donante. Para los donantes vivos, las pruebas de HBV, HCV y HIV deben realizarse lo más cerca posible (dentro de los 28 días anteriores al trasplante) y recomendar sexo protegido. (1,2,4,9,10).

DONANTES FALLECIDOS:

Las pruebas de laboratorio son una herramienta imprescindible en la evaluación pre-trasplante. La confiabilidad de los datos es esencial para la toma de decisiones y estas dependen de las técnicas de laboratorio utilizadas (4).

A pesar de la elevada sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas en la actualidad, aún pueden detectarse errores en las determinaciones, facilitados por ciertas variables que deben tenerse en cuenta:

- Falsos positivos: pueden verse por la presencia de hemólisis o de productos de degradación tisular en las muestras extraídas, generalmente presentes cuando la ablación se realiza más de 6 horas después del diagnóstico de la muerte, o por la presencia de anticuerpos transmitidos por transfusión.
- Falsos negativos: por hemodilución en el potencial donante o por encontrarse en período de ventana.

Por todo lo antes mencionado se recomienda:

- Red de laboratorios de referencia: para el control de calidad y la validación de los datos obtenidos
- Seroteca: conservar las muestras de los donantes durante por lo menos 10 años con miras a su utilización para corroborar datos pre-existentes o a ser utilizadas frente al desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico.

HEMODILUCIÓN

Realizar muestras para estudios serológicos con anterioridad a la hemodilución que generalmente se produce en los donantes fallecidos (11).

Cuando exista pérdida de sangre con infusión de coloides/cristaloides debe valorarse el grado de hemodilución de acuerdo a las siguientes relaciones:

I-Cálculo propuesto por FDA

a) Volumen de coloides en 48 hs. + Volumen de cristaloides en 1 hora

b) Vol. de sangre en 48 hs. + Vol. de coloides en 48 hs. + Vol. de cristaloides en 1 h

Volumen plasmático: Peso de donante (Kg) / 0.025

Volumen sanguíneo: Peso de donante (Kg) / 0.015

Si el volumen plasmático no es superado por a) y el volumen sanguíneo no es superado por b), no existe hemodilución y las muestras pueden ser extraídas y procesadas. De lo contrario el potencial donante debería rechazarse (11).

INFECCIONES BACTERIANAS:

La presencia de una infección activa debe incluir la revisión de la historia clínica, los signos vitales, el examen físico, los estudios por imágenes y los estudios microbiológicos disponibles. En general, las infecciones bacterianas del tracto respiratorio, urinario, las bacteriemias o infecciones del órgano a trasplantar deben haber

recibido un tratamiento adecuado (mínimo 48 hs) y debe haber evidencia de que la misma está controlada antes de la donación. Para los donantes vivos, la infección activa identificada debe tratarse y el trasplante debe retrasarse hasta que se resuelva la infección. Deben tomarse HC en todos los donantes fallecidos para descartar bacteriemia oculta. Órganos provenientes de donantes bacteriémicos con microorganismos virulentos requieren un tratamiento de dos semanas al receptor. Para más datos ver capítulo donante alto riesgo (1,12,13,14,15,16)

El trasplante de pulmón de donantes fallecidos merece un apartado debido a que la colonización bacteriana del donante es común. Se recomienda broncoscopia del donante con cultivos realizados en el momento de la evaluación y / o ablación para dirigir la profilaxis posterior del receptor según los gérmenes colonizantes (1,7,8,17).

En las Tablas 2 y 3 se enumeran los estudios que se solicitan a los candidatos a Tx y las conductas frente a los resultados.

Tabla 2- Determinaciones de laboratorio en el donante:

Infección	Pruebas basales (Método)	Pruebas adicionales (donantes alto riesgo o para confirmación)
HIV *	HIV Ac + Agp24 (ELISA 4°G)	NAT o Carga Viral
HTLV I - II	HTLV I-II Ac ELISA	Si ELISA +:W.B. o PCR
HBV *	HBsAg, HB core, HBs Ac (EIA)	NATVHB / CV
HCV *	HCV Ac (EIA)	NATVHC / CV
Sífilis	VDRL	FTA Abs o ELISA
CMV	CMV IgG (EIA o IF)	
EBV	EBV EBV IgG (EIA)	
Toxoplasmosis	Toxoplasma IgG (EIA)	
Chagas	Al menos 2 pruebas (idealmente 3) (HAI, ELISA o IF)	Si hay 2 tests discordantes, realizar 3° prueba.
TBC	PPD y Rx tórax (donante Vivo) Clínica y Rx tórax (donante fallecido)	
Bacteriemia	Hemocultivos x 2	
Infección de órgano	BAL o muestra respiratoria (Tx Pulmón) (gérmenes comunes, hongos, y BAAR) UC (Tx Renal)	

*Si bien es una recomendación (local e internacional) la utilización de técnicas moleculares en los donantes de alto riesgo, las mismas actualmente no están disponibles durante el operativo en nuestro país.

Tabla 3- Conducta con resultados positivos del donante

Patógeno	Estatus Donante	Estatus Receptor	Recomendación
HIV	Positivo	Negativo	No aceptar
		Positivo	No aceptar
CMV	Positivo	Positivo	Aceptar
		Negativo	Aceptar. Alto riesgo de transmisión CMV (ver capítulo CMV)
EBV	Positivo	Positivo	Aceptar
		Negativo	Aceptar. Alto riesgo de transmisión por EBV y PTLD.
Toxoplasmosis	Positivo	Positivo	Aceptar
		Negativo	Aceptar
VHC	Positivo	Positivo	Realizar NAT en donante (confirmatoria)* -Negativa: aceptar -Positiva: considerar (consentimiento)
	Positivo	Negativo	Realizar NAT (en donante (confirmatoria)* -Negativo: aceptar -Positivo: considerar (consentimiento)
VHB	HbsAc +aislado	+ o -	Aceptar
	HbsAg +	Hbs Ac -	No aceptar
		HbsAc +	No hepático: aceptar Hepático: sólo en situaciones de riesgo de vida con consentimiento y profilaxis.
	HbcAc IgM + (aislado)	Hbs Ac -	No aceptar
		HbsAc +	Solo en situaciones de riesgo de vida con consentimiento y profilaxis.
	HbcAc IgG + (HBsAg y HbcAc IgM -)	HbsAc -	Individualizar riesgo beneficio
		HbsAc +	Aceptar
Sífilis	Positiva	Negativa	Aceptar. Tratamiento post trasplante con Penicilina.

Pruebas adicionales: (ej. en caso de brotes o epidemias). Para más información ver el capítulo correspondiente. Tabla 4.

Tabla 4- Situaciones especiales.

Influenza A y B	PCR de secreciones respiratorias, si no se dispone de técnicas moleculares IFI (menor sensibilidad).
Dengue y otros arbovirus	NSI/ PCR o Serología IgM e IgG
V. West Nile y V. St. Louis	ELISA y PCR (sangre, LCR)
SARS-CoV-2	<p>Donantes: PCR SARS-CoV-2 dentro de las 48 hs previas a la ablación. En todos los casos evaluar en el contexto de datos clínicos y/o epidemiológicos, aún con PCR negativa para aceptación.</p> <p>Receptores: Si bien no existe consenso generalizado se recomienda realizar PCR SARS-CoV-2 pre trasplante inmediato. En receptores con sintomatología compatible y/o alguna situación epidemiológica de riesgo considerar posponer el trasplante (18).</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Malinis, Boucher ;AST Infectious Diseases Community of Practice.Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019
2. Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. Am J 3-Transplant 2009;9 Suppl 4:S7-18
3. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.Am J Transplant 2009;9 Suppl 3:S1-155
4. Monaco AP, Morris PJ. Donor disease transmission: minimizing the risks and maximizing the benefits. Transplantation 2012; 93:S1-3.
5. Huprikar S, C.L., Pouch S, Pinheiro M, Madan R, Kwak E, Satlin M, Hartman P, Pisney L, Henrique P, La R, Patel G., Prior Infection or Colonization with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Is Not an Absolute Contraindication for Solid Organ Transplantation. [abstract]. .Am J Transplant, 2016. 16(suppl 3).
6. Aguado JM, Silva JT, Fernandez Ruiz M, et al. for the Spanish Society of Transplantation (SET), the Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-EIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. Transplant Rev (Orlando) 2018;32:36–57
7. Avery, R.K., Infections after lung transplantation. Semin Respir Crit Care Med, 2006. 27(5): p. 544-51
8. Aris, R.M., et al., Lung transplantation for cystic fibrosis patients with Burkholderia cepacia complex. Survival linked to genomovar type. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(11): p. 2102-6.
9. Fagioli S, Colli A, Bruno R et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. Journal of Hepatology 2014 vol 60. 1075-1089.
10. Echenique, I.A. and M.G. Ison, Update on donor-derived infections in liver transplantation. Liver Transpl, 2013. 19(6): p. 575-85
11. Koopman-Van Gemert. AWMM. Hemodilution, what is right? Transplant Proc. 1996, 28:2934-2936. 2..
12. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor- derived disease transmission in organ transplantation. Am J Transplant 2011; 11:1123-30.
13. Grossi PA, Costa AN, Fehily D, et al. Infections and organ transplantation: new challenges for prevention and treatment--a colloquium. Transplantation 2012; 93:S4- S39.
14. Strong, D.M., et al., Development of a transplantation transmission sentinel network to improve safety and traceability of organs and tissues. Cell Tissue Bank, 2010. 11(4): p. 335-43
15. Fishman, J.A., M.A. Greenwald, and M.J. Kuehnert, Enhancing transplant safety: a new era in the microbiologic evaluation of organ donors? Am J Transplant, 2007. 7(12): p. 2652-4.
16. Humar, A. and J.A. Fishman, Donor-derived infection: old problem, new solutions? Am J Transplant, 2008. 8(6): p. 1087-8.
17. Avery, R.K., Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. Curr Opin Infect Dis, 2004. 17(4): p. 353-6.
18. <https://www.sadi.org.ar/novedades/item/955-recomendaciones-por-el-nuevo-coronavirus-en-paciente-con-transplante-de-organos-solidos>

D-INFECCIONES DERIVADAS DE DONANTE

INTRODUCCIÓN:

Las infecciones precoces en el receptor (Rc) de trasplante de órgano sólido (TOS) pueden ser el resultado de una complicación de la cirugía, la reactivación de una infección latente, la adquisición de una infección nueva o la transmisión de la infección a través del injerto.

La infección derivada de donante (IDD), es cualquier infección presente en el injerto que pueda ser transmitida al menos a un Rc.

Hablamos de IDD **esperadas** a aquellas conocidas en el donante (D) como CMV, HBV, OMR, Chagas y **no esperadas** a las infecciones no reconocidas en el D (HIV, HCV, Rabia, etc.) presentes antes de la procuración o contaminación del órgano durante la ablación (1,2).

Las decisiones relativas al uso de órganos de D con infección activa confirmada o sospechada deben basarse en la urgencia del trasplante, la disponibilidad de órganos alternativos, el consentimiento informado del receptor y deben ser tomadas por el infectólogo de trasplante (3).

Deben considerarse todos los datos disponibles sobre el donante y la infección presente en él, incluida la susceptibilidad del microorganismo, el tratamiento antibiótico (ATB) utilizado y la evidencia de respuesta clínica a la terapia en el D (4).

En general, cualquier infección activa en el D o Rc debe tratarse e idealmente, resolverse antes del trasplante (Tx) a menos que se tenga la certeza de que el receptor puede ser tratado con seguridad tras el trasplante con bajo riesgo de transmisión de la enfermedad.

Aunque es imposible eliminar el riesgo de transmisión de IDD, hay una serie de medidas que nos pueden ayudar a mitigar el riesgo:

1. Estratificación del riesgo a partir del historial médico y social del donante a fin de determinar mayor riesgo de transmisión.
2. Evaluación clínica cuidadosa del donante y de los órganos del donante con el objetivo de detectar infecciones activas que requieran tratamiento previo a la ablación.
3. Análisis de laboratorio del donante para detectar infecciones utilizando métodos que nos reduzcan al máximo los períodos de ventana.

Debemos tratar de encontrar un equilibrio adecuado entre la minimización del riesgo de transmisión de enfermedades y la pérdida de órganos (1,5).

EVALUACIÓN DEL DONANTE

Historia clínica y social minuciosa para saber qué infecciones ha tenido en su vida, como fueron tratadas etc., y más recientemente analizar cuanto tiempo de internado lleva, a que procedimientos fue sometido, para poder predecir riesgo de determinadas infecciones nosocomiales y por organismos multirresistentes (OMR). Analizar estudios serológicos y metodologías de los mismos dado que la detección a través de NAT reduce el período de ventana de determinadas infecciones virales como VIH, HBV y HCV, aunque no está disponible antes de la distribución de los órganos.

Otras infecciones que debemos descartar: TBC, Chagas, West Nile, etc.

HEMODILUCIÓN

La pérdida masiva de sangre seguida de la reposición del volumen intravascular con productos sanguíneos o infusiones de coloides y cristaloides puede causar hemodilución y dar lugar a resultados poco fiables en las pruebas del donante para enfermedades infecciosas. La FDA tiene recomendaciones sobre cómo evaluar la hemodilución de los donantes de tejidos (ver C-EVALUACIÓN PRETRASPLANTE DEL DONANTE Y RECEPTOR). La hemodilución pone a los donantes como de riesgo de transmisión de enfermedades; como tal, se debe tener cuidado al interpretar las pruebas de cribado y los receptores de órganos procedentes de donantes con hemodilución significativa debiendo informar del riesgo de falsos negativos en el contexto de la hemodilución (6).

INFECCIONES BACTERIANAS

Las IDD complican entre 0.2% y 1.7% de los Rc de acuerdo a diferentes estudios de Tx de donantes fallecidos. Este tipo de infecciones suelen estar asociadas a una morbilidad significativa. (1,7).

Estas variabilidades en las tasas de transmisión pueden estar relacionadas con el inóculo del patógeno, el órgano trasplantado, el tipo de inmunosupresión utilizada y la profilaxis antimicrobiana peri Tx.

Respecto a las infecciones bacterianas se sabe que hay un aumento de incidencia de colonización e infección por OMR, cuya transmisión se asocia a una importante morbilidad en el Rc.

Conocer si el D está colonizado previo al trasplante puede ayudar a aplicar un régimen ATB profiláctico individualizado en el Rc. La búsqueda de colonización por SAMR, EVR y EPC de manera sistemática queda a criterio de cada centro, aunque es recomendable la pesquisa de EPC en potenciales D (6,9).

Para un uso seguro del injerto de un D con infección, éste debería haber recibido ATB ajustado a los hallazgos microbiológicos, idealmente por al menos 48-72 hs antes de la ablación.

DONANTES BACTERIÉMICOS

Se calcula que el 5% de los D presentan bacteriemia en el momento de la obtención del órgano. Cuando existe transmisión de la infección, puede producirse una pérdida del injerto, con morbilidad y mortalidad significativa (1,10).

El riesgo de infección transmitida por el D varía en función del tipo de bacteria causante de la infección, los cocos Gram positivos, tienen baja transmisibilidad comparados con los bacilos Gram negativos (BGN) que además se asocian a peores resultados (11).

La mayor preocupación son los OMR, como SAMR, EVR y BGN MR especialmente EPC, que suelen tener pocas opciones terapéuticas.

Hay datos que sugieren que D bacteriémicos pueden utilizarse en determinadas circunstancias (10,12).

El Rc debe ser tratado con un antibiótico entre 7 a 14 días dirigido al organismo aislado del D (4,13,14,15,16).

DONANTE CON OMR

Debido a la permanente aparición de nuevas cepas de OMR con diferente comportamiento epidemiológico, cada institución deberá establecer una política de vigilancia y aislamiento. Si bien la colonización de D y Rc no es una contraindicación para el Tx, debemos saber que tienen mayor riesgo de infecciones por lo que la decisión de aceptar el órgano debe ser individualizada. Ver tablas 1 y 2.

Ante este tipo de infecciones, se debería consultar con el infectólogo de trasplante antes de aceptar el órgano, a fin de evaluar riesgos y beneficios según el estado clínico del Rcy establecer el tratamiento ATB en el mismo. Se sugiere que al candidato se le otorgue un consentimiento informado a fin de que conozca los riesgos a los que se expone.

Si el D se encuentra colonizado, la profilaxis dirigida no está estandarizada y queda a consideración de cada centro. Asimismo, sería prudente administrar profilaxis dirigida en los casos donde la colonización se encuentre cercana al órgano a trasplantar: por ejemplo, colonización rectal en Tx hepático, pancreático o de intestino, y colonización nasal o bronquial en Tx pulmón (17,18).

Tabla 1: Recomendaciones para manejo pre y pos trasplante en caso de donante colonizado /infectado por OMR.

Aceptar D con cultivo + BGNNF	<p>Evaluar Riesgo/ Beneficio</p> <p>Contar con alternativas de tratamiento</p> <p>D: 48-72 hs.</p> <p>Rc: 7-14 días</p>
Profilaxis ATB dirigida para BLEE	<p>No requiere si el órgano está distante.</p> <p>Colonización pulmonar: órganos torácicos: si</p> <p>TR;TRP,TH: no</p> <p>Colonización rectal:TI,TR;TRP,TH: si atb</p> <p>órganos torácicos: no</p>
Profilaxis ATB otros BGN MR (EPC)	<p>No requiere si es un órgano distante.</p> <p>Colonización pulmonar: órganos torácicos: si</p> <p>TR;TRP,TH: no</p> <p>Colonización rectal:TI,TR;TRP,TH: sí</p> <p>órganos torácicos: no</p>

Tabla 2: Recomendaciones para prevención de OMR en donantes de órgano sólido. (Jornada de Donante de alto Riesgo SADI/INCUCAI/SAT 2017)

UTI	EQUIPO QUIRÚRGICO	PREPARACIÓN DONANTE FALLECIDO
Vigilancia en UTI de EPC, EVR, otros BGN MR	Quirófano seguro	Evitar rasurado
Hisopado rectal al D si no se hace vigilancia	Lista de Verificación	Antisepsia piel en base alcohólica
Control de Infecciones. Lavado de manos	Cambio de guantes entre apertura y ablación del órgano	No profilaxis.
Aislamiento Contacto al D colonizado/infectado	Manejo seguro y aséptico del LP	
Minimizar uso de dispositivos		

DONANTE Y CONTAMINACIÓN DEL LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN

La contaminación del líquido de preservación (LP) es frecuente. La incidencia de infección relacionada con LP es relativamente baja. Es mandatorio el monitoreo clínico y microbiológico del Rc en donde el LP tiene cultivo positivo para establecer un diagnóstico rápido de infección relacionada (19).

Algunos autores sugieren que el tratamiento preventivo puede evitar infecciones relacionadas al LP, mejor evolución de las infecciones, menor rechazo agudo y pérdida injerto (20).

Un metaanálisis donde se incluyeron 21 estudios observacionales de infecciones relacionadas al LP, 38,8% fueron clasificados como patógenos del grupo de alto riesgo y 61,2% como patógenos de bajo riesgo. Se observó un riesgo significativamente mayor de arteritis del injerto en los receptores de TOS con un LP que

desarrollaba un patógeno de alto riesgo (OR:18,43) en comparación con los LP de bajo riesgo y negativos. Este trabajo concluye en la realización de cultivos de LP y un manejo diagnóstico o terapéutico preventivo ante el aislamiento de patógenos de alto riesgo y que se necesitan más estudios basados en un diagnóstico fiable de la arteritis del injerto (21).

Se recomienda:

- Realizar siempre cultivo del LP previo al implante del injerto.
- Con LP con cultivo positivo: tratamiento al Rc 7 – 14d de acuerdo a la virulencia del microorganismo.

DONANTES CON MENINGITIS BACTERIANA

Existen datos que sugieren que los donantes con meningitis bacteriana (MB) probada pueden utilizarse con seguridad para la donación de órganos. La documentación de MB es esencial.

Existe evidencia de trasplante exitoso de riñones, hígados y órganos torácicos procedentes de D con MB por Meningococo, Neumococo, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*. (21) Por lo general, estos D reciben de 24 a 48 horas antibióticos dirigidos contra las bacterias identificadas previo a la ablación, en el mejor de los casos con mejoría clínica y el R debe ser tratado durante 7-14 días luego del trasplante (4).

Meningitis causadas por organismos muy virulentos o intracelulares como *Listeria* o tuberculosis son una contraindicación para la donación.

DONANTE CON ENCEFALITIS

La encefalitis, en particular con fiebre sin causa documentada, se asocia con frecuencia a la transmisión de enfermedades (22).

Donantes con encefalitis sin diagnóstico etiológico, han sido causa de transmisión de rabia, infecciones parasitarias, linfomas y leucemias. Por lo que no se recomienda aceptar D de estas características (1).

Un análisis reciente demostró que las siguientes características pueden ayudar a identificar el riesgo de que un D con encefalitis pueda estar infectado por un agente transmisible: sexo masculino, presencia de fiebre, donante inmunodeprimido, proteínas del LCR elevada (>45 mg/dL), alteración del estado mental, rasgos psiquiátricos, signos meníngeos, debilidad motora focal, trastornos motores y sensoriales (6,23).

RECOMENDACIONES:

- D bacteriémico se podrá aceptar con CI firmado, tratamiento de la BAC por al menos 48-72 hs con alguna evidencia de respuesta
- D bacteriémico deben descartar focos metastásicos dado que pueden ser causa de IDD y requerir tratamiento más prolongado en el Rc.
- D con OMR debe discutirse entre el equipo de trasplante para evaluar beneficio vs riesgo y diagramar estrategias de tratamiento.
- D con Meningitis bacteriana con microorganismo documentado tratamiento adecuado puede aceptarse.
- D con encefalitis de causa desconocida debe ser rechazado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Jun;11(6):1123–30.
2. Chong PP, Razonable RR. Diagnostic and management strategies for donor-derived infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Jun;27(2):253–70.
3. Madan RP, Carpini KD, Huprikar S, et al. A Pilot Program to Evaluate Deceased Donor Disease Transmission Risk [Internet]. Vol. 98, *Transplantation*. 2014. p. 909–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000000152>
4. Fishman JA, Greenwald MA, Grossi PA. Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening. *Clin Infect Dis*. 2012;55:720–727.
5. Recomendaciones Comisión Infecciones TOS SADI/SAT 2022
6. Wolfe CR, Ison MG. AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13547.
7. Grossi PA, Costa AN, Fehily D, et al. Infections and Organ Transplantation [Internet]. Vol. 93, *Transplantation*. 2012. p. S4–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0b013e3182481347>
8. Malinis M, Boucher HW, AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13548.
9. Ziakas PD, Thapa R, Rice LB, Mylonakis E. Trends and Significance of VRE Colonization in the ICU: A Meta-Analysis of Published Studies [Internet]. Vol. 8, *PLoS ONE*. 2013. p. e75658. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0075658>
10. Lumbreras C, Sanz F, González A, et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1;33(5):722–6.
11. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes [Internet]. Vol. 67, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2010. p. 180–4.
12. Sifri CD, Ison MG. Highly resistant bacteria and donor-derived infections: treading in uncharted territory. *Transpl Infect Dis*. 2012 Jun;14(3):223–8.
13. Van Duin D, Van Delden C. AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:31–41.
14. Patel G, Rana MM, Huprikar S. Multidrug-resistant bacteria in organ transplantation: an emerging threat with limited therapeutic options. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Dec;15(6):504–13.
15. Silva JT, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Multidrug-resistant Gram-negative infection in solid organ transplant recipients: implications for outcome and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Dec;31
16. Mularoni A, Bertani A, Vizzini G, Gona F, et al. Outcome of Transplantation Using Organs From Donors Infected or Colonized With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Am J Transplant*. 2015 Oct;15(10):2674–82.
17. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012 Apr;14(2):198–205.
18. Pellett Madan R, Delli Carpini K, Huprikar S, Lerner H, Patel G, Ratner LE, et al. A pilot program to evaluate deceased donor disease transmission risk: the New York Organ Donor Network Infectious Disease Working Group. *Transplantation*. 2014 Oct 27;98(8):909–15.
19. Oriol I, Sabé N, Tebé C, Veroux M, Boin IFSF, Carratalà J. Clinical impact of culture-positive preservation fluid on solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev*. 2018 Apr;32(2):85–91.
20. Oriol I, Sabé N, Càmarà J, et al. The Impact of Culturing the Organ Preservation Fluid on Solid Organ Transplantation: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jun;6(6):ofz180.
21. Rinaldi M, Bonazzetti C, Gatti M, et al. The impact of preservation fluid culture on graft site arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2022 Oct 21;e13979.
22. Kaul DR, Covington S, Taranto S, et al. Solid organ transplant donors with central nervous system infection. *Transplantation*. 2014 Sep 27;98(6):666–70.
23. Smalley HK, Anand N, Buczek D, et al. Assessment of risk for transplant-transmissible infectious encephalitis among deceased organ donors. *Transpl Infect Dis*. 2018 Oct;20(5):e12933

INTRODUCCIÓN

El candidato a trasplante debe ser evaluado siempre previo y en el momento del inicio del operativo, a fin de descartar infecciones activas.

Debido a las fallas de distintos órganos en estos pacientes, no son infrecuentes las infecciones bacterianas o micóticas agudas, secundarias a su enfermedad de base o a sus tratamientos tales como:

- Infecciones relacionadas a accesos para diálisis (peritoneal o HD),
- Infecciones urinarias en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Neumonía aspirativa por depresión del sensorio, peritonitis bacteriana espontánea, infecciones urinarias o infecciones relacionadas a catéteres en pacientes cirróticos.
- Infecciones relacionadas a catéteres o a dispositivos de asistencia ventricular (DAV) en pacientes aguardando un Tx. cardíaco.
- Colonización o infección pulmonar o de senos paranasales en pacientes en lista para Tx de pulmón.

Los candidatos que esperan un trasplante de órganos tienen riesgo de complicaciones infecciosas, algunas de las cuales tienen mayor prevalencia de acuerdo a la enfermedad de base. Aquellos en espera de un Tx. Renal pueden tener infecciones asociadas a la HD o diálisis peritoneal, como así también ITUc altas y bajas; los que esperan Tx. páncreas corren riesgo de infección de pie diabético con o sin osteomielitis asociada. Los candidatos a trasplante cardíaco tienen riesgo de neumonía en caso de insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con dispositivos de asistencia ventricular (DAV) como puente al trasplante cardíaco pueden sufrir infecciones de la línea de conducción. Las infecciones controladas del DAV no son una contraindicación para el trasplante, ya que el dispositivo se retira durante el mismo, aunque la infección se asocia a un mayor riesgo de infección post trasplante, estos receptores además de la extracción del DAV en el momento del Tx recibirán una terapia antibiótica pos trasplante adecuada (1) (2).

Aquellos candidatos a trasplante con historia de infecciones fúngicas o por micobacterias no pueden ser trasplantados con la infección activa. La Histoplasmosis, Coccidioidomicosis, Criptococosis o infecciones por micobacterias típicas o atípicas activas constituyen una contraindicación para recibir un trasplante. Sí podrán ser considerados para el Tx cuando hayan recibido el tratamiento completo, y se haya documentado curación de la infección (1).

Los pacientes que van a recibir un trasplante, son sujetos que tienen estrecho contacto con el medio hospitalario y que en repetidas ocasiones requieren internación.

El conocimiento de la flora colonizante previa al trasplante puede ayudar al desarrollo de un régimen antimicrobiano profiláctico individualizado peri Tx.

Para los receptores de Tx las prácticas de cribado de MRSA, *Enterococos* resistentes a la vancomicina (EVR) y Enterobacterias resistentes a carbapenemes (ERC) pueden variar de un centro de trasplante a otro (ver capítulo de “Evaluación Donante y Receptor”).

En todo el mundo se ha producido un aumento de las infecciones causadas por bacilos Gram negativas multirresistentes (BGNMR), como las EPC, *P. aeruginosa* MR y *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenemes (ABRC) las cuales representan una amenaza para la evolución favorable de los trasplantes de órganos. En este sentido se destaca la importancia de la administración de antimicrobianos durante el periodo peri trasplante (1).

Para los pacientes colonizados o infectados por EPC antes del trasplante, es importante realizar una evaluación de riesgos y beneficios. Se ha visto una supervivencia aceptable del injerto a un año cercana al 80% en TOS en pacientes colonizados o infectados por ERC antes del trasplante lo cual sugiere que la colonización o infección previa por estos microorganismos no debería ser una contraindicación absoluta para el trasplante (3).

Las bacteriemias o candidemias son de particular importancia y deberían ser tratadas antes del Tx, no sólo para evitar la sepsis post-Tx, sino también para evitar la formación de aneurismas micóticos en las anastomosis vasculares y sus complicaciones.

Recomendaciones

- En general, las infecciones activas o no controladas en el potencial receptor de un Tx deberían llevar a posponer el Tx hasta que la infección se resuelva o al menos, esté controlada.
- El conocimiento de la flora colonizante en el preTx puede ayudar a diseñar una profilaxis peri-trasplante individualizada (4).

INFECCIONES EN EL CANDIDATO A TRASPLANTE RENAL

I. PERITONITIS

La peritonitis es una complicación frecuente y grave de la diálisis peritoneal (DP). La peritonitis asociada a la DP (PADP) es la causa directa o principal de muerte en >15% de los pacientes en DP. Por lo anteriormente expuesto la recomendación es la prevención de la misma (5).

a. Diagnóstico: requiere dos de las siguientes características:

- I. clínica compatible con peritonitis: dolor abdominal o líquido de diálisis turbio;
- II. recuento de glóbulos blancos del líquido de diálisis $>100/\mu\text{l}$ (tras un tiempo de permanencia de al menos 2 horas), con $>50\%$ de neutrófilos; y
- III. cultivo del líquido de diálisis positivo.

Siempre debe analizarse el líquido peritoneal para obtener un recuento de células, un diferencial, tinción de Gram y cultivo del mismo. Los kits de frascos de hemocultivo son la técnica preferida.

b. Manejo

El diagnóstico clínico rápido y el inicio temprano de la terapia antibiótica son clave para el éxito del tratamiento, por lo tanto, en los pacientes que presentan un líquido turbio deben presumirse peritonitis y ser tratados como tales hasta que se confirme o excluya el diagnóstico (6) (7). El tratamiento antibiótico empírico debe tener cobertura para cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos, incluida *Pseudomonas sp.* La elección de la vancomicina frente a la cefalosporina de 1°G dependerá de la prevalencia de SAMR en cada centro. La administración intraperitoneal de antibióticos es la vía preferida, a menos que se presente como sepsis. Sin embargo, cuando exista un retraso previsible en la administración de antibióticos intraperitoneales, debe utilizarse la vía sistémica como medida temporal para garantizar un tratamiento rápido. (8;9;10;11;12). La PADP podría ser tratada de manera ambulatoria, la internación dependerá de la gravedad clínica y siempre se ajustará el esquema ATB al microorganismo hallado. Debe realizarse FQ y bacteriológico del líquido de DP de control a las 48 – 72 hs luego de iniciados los antibióticos:

c. Indicaciones para la retirada del catéter

- I. Peritonitis refractaria
- II. Peritonitis recidivante y recurrente
- III. Infección refractaria del sitio de salida y del túnel
- IV. Peritonitis fúngica y por micobacterias no tuberculosas
- V. Considerar en los siguientes casos
 - I. Peritonitis a repetición

2. Peritonitis causada por *Mycobacterium tuberculosis*
3. Polimicrobiana

Tras la retirada del catéter por una peritonitis fúngica o refractaria, se debe continuar con los antibióticos eficaces durante otras 2 semanas (5).

2. INFECCIÓN TRACTO URINARIO: VER CAPÍTULO ITU

3. INFECCIONES ASOCIADAS A ACCESO VASCULAR

La mayoría de las bacteriemias asociadas al acceso vascular se producen en pacientes que dializan con catéteres venosos centrales. Las intervenciones básicas del CDC para la prevención de las infecciones del torrente sanguíneo son la norma de referencia para el cuidado de los catéteres en el contexto de la hemodiálisis y han demostrado su eficacia para reducir las bacteriemias asociadas a catéteres (Ver capítulo infecciones tempranas manejo).

INFECCIONES EN EL CANDIDATO A TRASPLANTE CARDIACO

INFECCIONES ASOCIADAS A DISPOSITIVO ASISTENCIA VENTRICULAR (DAV)

Los DAV en un 40% son aplicados como tratamiento de alguna patología, mientras en un 57% en pacientes en lista de espera o evaluación de Trasplante Cardíaco (TC). Aproximadamente 40% de los TC requieren soporte con DAV izdo. previo al Tx. (13).

Clasificación: Este tipo de infecciones pueden ser específicas del DAV, relacionadas al DAV o no relacionadas al DAV.

- **Infecciones específicas DAV:**

- Infección del Bolsillo de la bomba y/o cánula
- Infección del Bolsillo
- Infección del Orificio de salida de la línea de conducción

- **Relacionadas al DAV:**

- Bacteriemia asociada al DAV
- Bacteriemia asociada a catéter venoso
- Endocarditis Infecciosa:
 - Relacionada al VAD
 - Relacionada a válvulas
 - Mediastinitis: Asociada a ISQ externa o infección del Bolsillo

- **No asociado al DAV:**

- Diarrea por CD, ITU etc. (14)

Etiología:

Mayormente se debe a bacterias Gram positivas, tales como *S aureus* y *S coagulasa* negativo que son las más frecuentes, y con incidencias menores los BGN. Las infecciones fúngicas, mayormente del género *Cándida* spp., son menos frecuentes y se asocian con bacteriemia y elevada morbilidad (15). Desde que se comenzaron a utilizar DAV con bomba de flujo continuo en 2004, la incidencia de infecciones disminuyó de manera significativa (16). Los episodios de sepsis, bacteriemias y las infecciones relacionadas con DAV se presentan dentro de los 30 días de la implantación, aunque pueden verse más tardíamente (17). Son predictores de

infección de DAV: cirugía cardíaca previa, infección previa al implante del DAV, etilismo, elevado BMI, DBT, malnutrición (29).

Diagnóstico:

Se deberán realizar al menos dos series de hemocultivos, y ante la presencia de catéter venoso central se obtendrá HC transcatéter coincidiendo con al menos un hemocultivo periférico. De existir descarga purulenta por el orificio de entrada / salida tomar muestra para cultivo.

Los métodos por imágenes que pueden ayudar al diagnóstico son ecografía o tomografía computarizada (TC) cuando se sospecha una infección profunda o un absceso pueden ayudar al diagnóstico. SPECT/TC de leucocitos (Gammagrafía de glóbulos blancos usando emisión de fotón único) puede ser más sensible que la TC para detectar la localización anatómica y la extensión de la infección a lo largo del cable de la línea de conducción y cerca del bolsillo de la bomba (14) (18).

Recomendaciones:

1. Tener un alto índice de sospecha de infección en pacientes con DAV, ya que los síntomas y signos clásicos de infección pueden estar ausentes.
2. Ecografía, TC o la ecocardiografía, pueden ser útiles para identificar las zonas afectadas y determinar la extensión de la infección.
3. Obtener cultivos de cualquier material potencialmente infectado a fin de establecer un diagnóstico microbiológico con pruebas de susceptibilidad para determinar el tratamiento antimicrobiano adecuado.

Manejo y Tratamiento:

1. Usar antibióticos específicos para el microorganismo documentado
2. Penetración de los mismos en el biofilm.
3. Dosis: se recomiendan dosis altas de fármacos,
4. Duración: Como no se espera la curación de la infección específica del DAV, se recomienda la supresión a largo plazo con antibióticos orales una vez superada la fase aguda de la infección de 6 a 8 semanas de antibióticos. (19).

La infección del DAV es un criterio potencial para aumentar la urgencia de inclusión de pacientes en la lista de espera de trasplante cardíaco. Los resultados de los pacientes con infección tras el trasplante cardíaco son comparables a los de los pacientes sin infección del DAV antes del trasplante en la mayoría de los estudios, aunque unos pocos han observado resultados inferiores (20) (21).

ORGANISMOS MULTIRRESISTENTE (OMR)

La colonización o infección con OMR se asocia con un importante impacto negativo en la evolución de los Tx (22).

La mortalidad al año por ERC reportada en estos estudios varía desde 10 a más del 80%, dependiendo de la epidemiología local, tipo de Tx y tipo de infección. Esta mortalidad es significativamente mayor que en los pacientes sin infección por ERC (23).

En un estudio multicéntrico internacional, de 60 pacientes con TOS y con colonización o infección por ERC, KPC fue el mecanismo de resistencia más frecuente, y las infecciones post-Tx ocurrieron en 40% de los pacientes. colonizados: 62%; infección del sitio quirúrgico y 46% bacteriemia (24).

La colonización o infección con ERC no constituyen una contraindicación absoluta para el Tx. Varios estudios demuestran aceptable sobrevida al año del Tx en estos pacientes (25).

Los factores de riesgo para colonización por EPC en candidatos a Tx hepático son similares a los reportados para las infecciones. El score de Child-Turcotte-Pugh y la duración de la hospitalización son predictores independientes de colonización e infección por OMR (26).

Aunque los receptores de Tx colonizados previamente con EPC parecen tener mayor riesgo de desarrollar infecciones por estos microorganismos, no se ha demostrado hasta ahora claramente que la profilaxis dirigida disminuya su incidencia.

La profilaxis perioperatoria debe ser optimizada de acuerdo al órgano trasplantado y el sitio de la colonización. La adecuación del antibiótico en pacientes portadores de BGN MR puede ser razonable, y se pueden elegir regímenes personalizados para pacientes seleccionados (27).

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GESITRA-SEIMC) recomienda con evidencia moderada, basada en opinión de expertos que, dada la alta incidencia de ISQ por EPC en pacientes colonizados, se debería ajustar la profilaxis de acuerdo a la sensibilidad del OMR. De todos modos, esta profilaxis no debe prolongarse más allá de lo indicado (28).

OMR en Tx hepático(TH): En algunos casos, el trasplante es realizado por infección, por lo menos parcialmente: colangitis recurrente en paciente con Colangitis Esclerosante Primaria, en estos pacientes es prácticamente imposible resolver la infección hasta que no se remueva el hígado enfermo. En estos casos, también se aplican las sugerencias antes mencionadas.

En candidatos a TH, ej: paciente cirrótico, con encefalopatía grado IV y tiempo de Quick de 10%, con 3 días de tratamiento efectivo para PBE. En estos casos la recomendación sería controlar la infección hasta donde sea posible, y continuar con antibióticos en el post- trasplante. La conducta debe ser individualizada, y se recomienda la consulta con un infectólogo experto en Tx.

Los pacientes con cirrosis presentan mayor susceptibilidad a las infecciones por varios mecanismos incluyendo disminución de la inmunidad humoral y celular; translocación bacteriana desde el intestino por aumento de permeabilidad de la pared y otras. Además, las infecciones bacterianas o micóticas producen progresión de la falla hepática y mayor mortalidad en los pacientes en lista de espera, así como en el post-Tx hepático, en caso de que este se produzca (29).

Muchos pacientes en lista presentan factores de riesgo para infecciones, especialmente por OMR: internaciones frecuentes y prolongadas, procedimientos invasivos y exposición a múltiples ATB. Las infecciones más frecuentes en esta población son: las abdominales y de la vía biliar (PBE, colangitis), las bacteriemias primarias y las secundarias (a infecciones del tracto urinario, colangitis, etc) por BGN o *Staphylococcus aureus* y *Enterococo*, así como las neumonías, infecciones urinarias e infecciones relacionadas a catéteres.

Respecto a la PBE su incidencia global en el mundo es de 17%, con una alta mortalidad: global de 30%, intra-hospitalaria de 23%, a 30 días de 26 % y a los 90 días de 38%(30).

Las infecciones son causa frecuente de inactivación en lista o muerte: en 1 estudio prospectivo, de 136 candidatos a TH que desarrollaron infecciones bacterianas, el 42% fue removido de la lista o murió y sólo el 35% llegó al trasplante (31).

En otro estudio se demostró que la PBE se documentó como causa de muerte o salida de lista en 38% de los pacientes con cirrosis avanzada (32).

Aunque la presencia de infecciones pre-Tx no se ha relacionado claramente con mortalidad post-Tx, sí se asoció con intubación y hospitalización prolongada en el post-Tx comparado con los pacientes que no tuvieron infecciones previas al Tx (33).

Alrededor de un tercio de los pacientes que se internan por descompensación aguda de su enfermedad hepática desarrollan una infección bacteriana o fúngica. Estas a su vez aceleran el curso de la enfermedad, siendo el evento más importante como desencadenante de falla hepática aguda sobre crónica. Entonces no es sorprendente que alrededor del 20% de estos pacientes se trasplanten durante el curso de una infección. Las infecciones causadas por OMR son alrededor del 30% de las infecciones en este contexto (34) (35) (36).

Con respecto a las infecciones fúngicas, en pacientes hospitalizados con cirrosis, la prevalencia de infecciones fúngicas invasivas (IFI) es de alrededor del 4%. Algunas patologías presentan mayor riesgo de padecerlas (37) (38) (39).

La falla aguda sobre crónica (ACLF) presenta una incidencia de IFI de entre 11 y 47% (dependiendo de los criterios diagnósticos y de las políticas de vigilancia) con afectación de la sobrevida a corto plazo (40) (41)

La hepatitis alcohólica aguda es otra patología de alto riesgo para IFI, sobre todo Aspergilosis, con una mortalidad de 100% sin trasplante. Esta predisposición claramente está relacionada al uso de corticoides para el tratamiento de esta entidad.

Las IFI también son frecuentes, aunque en menor medida, en las fallas hepáticas agudas, dependiendo su pronóstico del diagnóstico y tratamiento precoces (42).

Recomendación: El TH se contraindica en pacientes con IFI activa por Hongos filamentosos.

OMR en Tx pulmonar: En este tipo de Tx es indispensable conocer la flora colonizante de los pacientes en lista. Estos datos, junto con los cultivos del donante, permitirán ajustar la profilaxis a administrar en el momento del Tx, sobre todo en el caso de la fibrosis quística (FQ). Además de evaluar la flora colonizante de ese momento se recomienda revisar infecciones pulmonares previas.

Esta colonización puede ser causada por varios microorganismos, incluyendo los multirresistentes. La colonización con cepas de *Ps aeruginosa* multirresistentes parece no asociarse con un impacto negativo en la evolución post-Tx (43).

Según las guías de Sociedad americana de trasplante de 2019, la infección activa o no controlada en el candidato debería demorar el trasplante hasta que la infección se resuelva o por lo menos esté controlada (1).

Los pacientes con FQ pueden estar colonizados con organismos multirresistentes tales como: *Pseudomonas*, *Burkholderia cepacia*, así como con *Staphylococcus aureus*, *Alcaligenes*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Aspergillus*, y *Scedosporium*. (44)

Existe controversia respecto a si la colonización con *Burkholderia* constituye una contraindicación para el trasplante. La *Burkholderia genomovar III (B cenocepacia)* se asocia con el mayor riesgo de mala evolución luego del Tx, por lo que su identificación molecular podría ayudar a determinar el riesgo de llevar adelante el trasplante, sin embargo, algunos trabajos muestran que no hay asociación con peor sobrevida (45) (46) (47) (48).

Los pacientes con FQ presentan colonización pre y post Tx tan alto como 70% y recolonización post Tx por la misma cepa de 53% en un estudio (49).

Recomendaciones:

- Examinar a todos los candidatos para detectar infecciones previas al trasplante según protocolo de evaluación pre Tx.
- Retrasar el trasplante hasta que las infecciones activas sean tratadas (bacterianas, fúngicas, virales, parasitarias) o por lo menos controladas.
- En situaciones donde no puede retrasarse el trasplante hasta completar el tratamiento de una infección activa debe hacerse una evaluación individualizada por un infectólogo experto en trasplante.
- La colonización asintomática por bacterias, virus, parásitos u hongos no debe impedir el trasplante.

La detección previa de infecciones receptor de órganos nos permite mayor seguridad en el proceso del trasplante y determinar la mejor estrategia de profilaxis y preventivas para cada candidato, de la misma manera que elegir en la medida de lo posible el mejor momento para este proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malinis, Maricar, Helen W. Boucher, and AST Infectious Diseases Community of Practice. 2019. "Screening of Donor and Candidate prior to Solid Organ Transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice." *Clinical Transplantation* 33 (9): e13548.
2. Simon, D., S. Fischer, and A. Grossman. 2005. "Left Ventricular Assist Device—related Infection: Treatment and Outcome." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/40/8/1108/319669>.
3. Huprikar, S., L. Casner, S. Pouch, M. Pinheiro Freire, R. Madan, E. Kwak, M. Satlin, et al. 2016. "Prior Infection or Colonization with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Is Not an Absolute Contraindication for Solid Organ Transplantation." In *American Journal of Transplantation*.
4. Chadban SJAhn CAXelrod DAFoster BJKasike BLKherVKumar DOberbauer RPascual JPilmore HLRodrigue JRSegev DLSheerin NSTinckam KJWong GKnoll KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. GA. Transplantation, 2020
5. Boudville, Neil, Anna Kemp, Philip Clayton, Wai Lim, Sunil V. Badve, Carmel M. Hawley, Stephen P. McDonald, et al. 2012. "Recent Peritonitis Associates with Mortality among Patients Treated with Peritoneal Dialysis." *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 23 (8): 1398–1405.
6. Li, Philip Kam-Tao, Cheuk Chun Szeto, Beth Piraino, Javier de Arteaga, Stanley Fan, Ana E. Figueiredo, Douglas N. Fish, et al. 2016. "ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment." *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 36 (5): 481–508.
7. Peritonitis asociada a Diálisis Peritoneal (PADP) *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul 5; 14(7): 1100–1105.
8. Peritonitis asociada a Diálisis Peritoneal (PADP) *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul 5; 14(7): 1100–1105
9. Muthucumarana, Kalindu, Prue Howson, Doug Crawford, Sally Burrows, Ramyasuda Swaminathan, and Ashley Irish. 2016. "The Relationship Between Presentation and the Time of Initial Administration of Antibiotics With Outcomes of Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients: The PROMPT Study." *Kidney International Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.05.003>.
10. Szeto CCKwan BCChow KMChung SYu VCheng PMLeung CBLaw MCLi PK Predictors of residual renal function decline in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2015
11. Tokgoz BSomdas MAUcar CKocyigit IUnal ASipahioglu MHOymak OUtas Correlation between hearing loss and peritonitis frequency and administration of ototoxic intraperitoneal antibiotics in patients with CAPD. *C Ren Fail*, 2010
12. Li PKSzeto CCPiraino Bde Arteaga JFan SFigueiredo AEFish DNGoffin EKim YLSalzer WStruijk DGTeitelbaum IJohnson DW SPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int*, 2016
13. Lund LHKhush KKCherikh WSGoldfarb SKucheryavaya AYLevvey BJMeiser BRossano JWChambers DCYusen RDStehlik The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J International Society for Heart and Lung Transplantation J Heart Lung Transplant*, 2017
14. Koval, C. E., and V. Stosor. 2019. "Ventricular Assist Device-related Infections and Solid Organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of" *Transplantation*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ctr.13552>.
15. Aslam, Saima, Rongbing Xie, Jennifer Cowger, James K. Kirklin, Vivian H. Chu, Stephan Schueler, Theo de By, et al. 2018. "Bloodstream Infections in Mechanical Circulatory Support Device Recipients in the International Society of Heart and Lung Transplantation Mechanically Assisted Circulation Support Registry: Epidemiology, Risk Factors, and Mortality." *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 37 (8): 1013–20.
16. John, Ranjit, Keith D. Aaronson, Walter E. Pae, Michael A. Acker, David R. Hathaway, Kevin B. Najarian, Mark S. Slaughter, and HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. 2014. "Drive-Line Infections and Sepsis in Patients Receiving the HVAD System as a Left Ventricular Assist Device." *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 33 (10): 1066–73.
17. Maltais, Simon, Keith D. Aaronson, Jeffrey J. Teuteberg, Mark S. Slaughter, Samer S. Najjar, Valluvan Jeevanandam, Duc T. Pham, Edwin C. McGee Jr, Katrin Leadley, and Robert L. Kormos. 2017. "Adverse Event Rates Change Favorably Over Time for Patients Bridged With the HeartWare Left Ventricular Assist Device." *ASAIO Journal* 63 (6): 745–51.
18. Vaugelade, Carole de, Carole de Vaugelade, Charles Mesguich, Karine Nubret, Fabrice Camou, Carine Greib, Gael Dournes, et al. 2019. "Infections in Patients Using Ventricular-Assist Devices: Comparison of the Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT Scan and Leucocyte-Labeled Scintigraphy." *Journal of Nuclear Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1323-7>.

19. Aslam S. Ventricular Assist Device Infections. *Cardiol Clin*. 2018 Nov;36(4):507-517. doi: 10.1016/j.ccl.2018.06.005. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30297068.
20. Monkowski, D. H., P. Axelrod, T. Fekete, T. Hollander, S. Furukawa, and R. Samuel. 2007. "Infections Associated with Ventricular Assist Devices: Epidemiology and Effect on Prognosis after Transplantation." *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society* 9 (2): 114–20.
21. Quader, Mohammed A., Luke G. Wolfe, and Vigneshwar Kasirajan. 2015. "Heart Transplantation Outcomes in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device-Related Complications." *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.
22. So M, Walti L. Challenges of Antimicrobial Resistance and Stewardship in Solid Organ Transplant Patients *Current Infectious Disease Reports* (2022) 24:63-67
23. Giannella M, Bartoletti M, Conti M, Righi E. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in transplant patients. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(Suppl 1):i27-i39. A comprehensive review of the impact of AMR on SOT patients focusing on Enterobacteriaceae
24. Taimur, Sarah, Stephanie M. Pouch, Nicole Zubizarreta, Madhu Mazumdar, Meenakshi Rana, Gopi Patel, Maristela Pinnheiro Freire, et al. 2021. "Impact of Pre-Transplant Carbapenem-Resistant Enterobacterales Colonization and / or Infection on Solid Organ Transplant Outcomes." *Clinical Transplantation* 35 (4): e14239.
25. Huprikar, S., L. Casner, S. Pouch, M. Pinheiro Freire, R. Madan, E. Kwak, M. Satlin, et al. 2016. "Prior Infection or Colonization with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Is Not an Absolute Contraindication for Solid Organ Transplantation." In *American Journal of Transplantation*. WILEY-BLACKWELL. <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/31515>.
26. Macesic, Nenad, Angela Gomez-Simmonds, Sean B. Sullivan, Marla J. Giddins, Samantha A. Ferguson, Gautam Korakavi, David Leeds, et al. 2018. "Genomic Surveillance Reveals Diversity of Multidrug-Resistant Organism Colonization and Infection: A Prospective Cohort Study in Liver Transplant Recipients." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 67 (6): 905–12.
27. Abbo, Lilian M., Paolo Antonio Grossi, and AST ID Community of Practice. 2019. "Surgical Site Infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice." *Clinical Transplantation* 33 (9): e13589.
28. Aguado JM, Silva JT, Fernandez-Ruiz M et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)* 2018; 32: 36–57.
29. Righi, Elda. 2018. "Management of Bacterial and Fungal Infections in End Stage Liver Disease and Liver Transplantation: Current Options and Future Directions." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 24 (38): 4311–29.
30. Wen Lin Tay P, Xiao J, Jun Hao Tan D, Ng C, Nerng Lye Y, Wi Lin W, et al. e Hi An Epidemiological Meta-Analysis on the Worldwide Prevalence, Resistance, and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 5;8:693652.
31. Reddy, K. Rajender, Jacqueline G. O'Leary, Patrick S. Kamath, Michael B. Fallon, Scott W. Biggins, Florence Wong, Heather M. Patton, et al. 2015. "High Risk of Delisting or Death in Liver Transplant Candidates Following Infections: Results from the North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease." *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 21 (7): 881–88.
32. Mounzer, Rawad, Shahid M. Malik, John Nasr, Bahar Madani, Michael E. Devera, and Jawad Ahmad. 2010. "Spontaneous Bacterial Peritonitis before Liver Transplantation Does Not Affect Patient Survival." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 8 (7): 623–28.e1.
33. Sun, Hsin-Yun, Thomas V. Cacciarelli, and Nina Singh. 2010. "Impact of Pretransplant Infections on Clinical Outcomes of Liver Transplant Recipients." *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 16 (2): 222–28.
34. Jalan, Rajiv, Javier Fernandez, Reiner Wiest, Bernd Schnabl, Richard Moreau, Paolo Angeli, Vanessa Stadlbauer, et al. 2014. "Bacterial Infections in Cirrhosis: A Position Statement Based on the EASL Special Conference 2013." *Journal of Hepatology* 60 (6): 1310–24.
35. Fernández, Javier, Juan Acevedo, Reiner Wiest, Thierry Gustot, Alex Amorós, Carme Deulofeu, Enric Reverter, et al. 2018. "Bacterial and Fungal Infections in Acute-on-Chronic Liver Failure: Prevalence, Characteristics and Impact on Prognosis." *Gut* 67 (10): 1870–80.
36. Bertuzzo, V. R., M. Giannella, A. Cucchetti, A. D. Pinna, A. Grossi, M. Ravaioli, M. Del Gaudio, F. Cristini, P. Viale, and M. Cescon. 2017. "Impact of Preoperative Infection on Outcome after Liver Transplantation." *The British Journal of Surgery* 104 (2): e172–81.

37. Bajaj, Jasmohan S., Rajender K. Reddy, Puneeta Tandon, Florence Wong, Patrick S. Kamath, Scott W. Biggins, Guadalupe Garcia-Tsao, et al. 2018. "Prediction of Fungal Infection Development and Their Impact on Survival Using the NAC-SELD Cohort." *The American Journal of Gastroenterology* 113 (4): 556–63.
38. Piano, Salvatore, Virendra Singh, Paolo Caraceni, Rakhi Maiwall, Carlo Alessandria, Javier Fernandez, Elza Cotrim Soares, et al. 2019. "Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide." *Gastroenterology* 156 (5): 1368–80.e10.
39. Ferrarese, Alberto, Annamaria Cattelan, Umberto Cillo, Enrico Gringeri, Francesco Paolo Russo, Giacomo Germani, Martina Gambato, Patrizia Burra, and Marco Senzolo. 2020. "Invasive Fungal Infection before and after Liver Transplantation." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 26 (47): 7485–96.
40. Ferrarese, Alberto, Alberto Zanetto, Chiara Becchetti, Salvatore Stefano Sciarrone, Sarah Shalaby, Giacomo Germani, Martina Gambato, Francesco Paolo Russo, Patrizia Burra, and Marco Senzolo. 2018. "Management of Bacterial Infection in the Liver Transplant Candidate." *World Journal of Hepatology* 10 (2): 222–30.
41. Clària, Joan, Rudolf E. Stauber, Minneke J. Coenraad, Richard Moreau, Rajiv Jalan, Marco Pavesi, Àlex Amorós, et al. 2016. "Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis: Characterization and Role in Acute-on-Chronic Liver Failure." *Hepatology* 64 (4): 1249–64.
42. Gustot, Thierry, Evelyne Maillart, Massimo Bocci, Rudy Surin, Eric Trépo, Delphine Degré, Valerio Lucidi, et al. 2014. "Invasive Aspergillosis in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis." *Journal of Hepatology* 60 (2): 267–74.
43. Pritchard, Julia, Mitesh V. Thakrar, Ranjani Somayaji, Michael G. Surette, Harvey R. Rabin, Doug Helmersen, Dale Lien, Swathi Purighalla, Barbara Waddell, and Michael D. Parkins. 2016. "Epidemic *Pseudomonas Aeruginosa* Infection in Patients with Cystic Fibrosis Is Not a Risk Factor for Poor Clinical Outcomes Following Lung Transplantation." *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 15 (3): 392–99.
44. Nanayakkara, Deepa D., and Joanna Schaenman. 2019. "Screening of Donors and Recipients for Infections prior to Solid Organ Transplantation." *Current Opinion in Organ Transplantation* 24 (4): 456–64.
45. Aris, R. M., J. C. Routh, J. J. LiPuma, D. G. Heath, and P. H. Gilligan. 2001. "Lung Transplantation for Cystic Fibrosis Patients with *Burkholderia Cepacia* Complex. Survival Linked to Genomovar Type." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164 (11): 2102–6.
46. Boussaud, V., R. Guillemain, D. Grenet, N. Coley, R. Souilamas, P. Bonnette, and M. Stern. 2008. "Clinical Outcome Following Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis Colonised with *Burkholderia Cepacia* Complex: Results from Two French Centres." *Thorax* 63 (8): 732–37.
47. Andrea Gauvreau. Post transplant outcome among cystic fibrosis patients undergoing lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Vol:42, issue 7; p917-924. July 2023.
48. Souza Carraro, Danila de, Rafael Medeiros Carraro, Silvia Vidal Campos, Leandro Ryuchi Iuamoto, Karina Andrighetti de Oliveira Braga, Lea Campos de Oliveira, Ester Cerdeira Sabino, Flavia Rossi, and Paulo Manuel Pêgo-Fernandes. 2018. "*Burkholderia Cepacia*, Cystic Fibrosis and Outcomes Following Lung Transplantation: Experiences from a Single Center in Brazil." *Clinics* 73 (March): e166.
49. Holm, Anna Engell, Hans Henrik Lawaetz Schultz, Helle Krogh Johansen, Tania Pressler, Thomas Kromann Lund, Martin Iversen, and Michael Perch. 2021. "Bacterial Re-Colonization Occurs Early after Lung Transplantation in Cystic Fibrosis Patients." *Journal of Clinical Medicine Research* 10 (6).

INTRODUCCIÓN

Las infecciones continúan siendo una complicación muy frecuente de los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS).

Existen ciertas claves diagnósticas que pueden contribuir a determinar el riesgo de infecciones en estos pacientes.

Por un lado, se debe considerar el estado neto de Inmunosupresión de cada paciente, en base a: tipo de TOS, tipo y monto de inmunosupresión (inducción, basal y tratamiento de rechazos) y otros factores agregados como neutropenia, integridad cutáneo-mucosa, factores metabólicos e infección por Virus inmunomoduladores (CMV, HCV, HIV, EBV, etc).

Por otra parte, hay que considerar el contexto epidemiológico: en qué ambiente estuvo expuesto el paciente, tanto si es extrahospitalario (contacto con animales, viajes, exposición a sustancias, etc) o intrahospitalario (construcciones, estadía en unidades críticas, brotes, epidemias, etc).

Además, hay que considerar si el paciente recibe alguna profilaxis, y si la recibe de qué tipo: antibiótica, anti-fúngica o antiviral.

Dentro de las infecciones, las bacterianas son siempre las más frecuentes en todos los tipos de TOS, llegando hasta un 63% en la cohorte suiza (1), seguido por las virales, micóticas y mucho menos frecuente las infecciones parasitarias.

El tiempo de aparición de las infecciones en el post-TOS fue descrito por primera vez por Fishman y Rubin en 1998 (2) y actualizado por Jay Fishman en 2017 (3).

PERIODO PRIMER MES POST-TOS

Las infecciones del primer mes postrasplante son en su gran mayoría (95%) infecciones asociadas al cuidado de la salud: infección de sitio quirúrgico, bacteriemia asociada a catéter, ITU asociada a sonda vesical, diarrea por *Clostridiodes difficile* o neumonía asociada a ARM.

Dentro de las infecciones micóticas *Candida* y *Aspergillus* pueden aparecer precozmente, y de las virales, reactivan HSV y HHV6.

Con mucha menor frecuencia, puede haber infecciones previas del donante que se manifiestan en el post-TOS o infecciones transmitidas por el donante en este período.

PERÍODO ENTRE 2° AL 6-12° MES POST-TOS

A partir del 2° mes, las drogas inmunosupresoras, que deben administrarse para evitar el rechazo del órgano, comienzan a impactar en la inmunidad del paciente, y aparecen las infecciones oportunistas.

Respecto de las infecciones bacterianas oportunistas: *Nocardia sp.*, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis* entre otras, son las más importantes. Las infecciones virales que pueden manifestarse en este período son aquellas causadas por CMV, HHV-6 y HHV-8, EBV, VZV, Parvovirus, y los virus de las hepatitis.

Las infecciones fúngicas en este período pueden ser causadas por *Aspergillus sp.* y otros hongos filamentosos, *Cryptococcus spp*, *Pneumocystis jiroveci* y hongos endémicos, principalmente.

Y las infecciones parasitarias por último son mucho menos frecuentes. Algunas tienen distribución universal como la Toxoplasmosis, y otras presentan localizaciones según áreas geográficas, como la enfermedad de Chagas, estrongiloidiasis, etc.

Rol de la profilaxis:

Las profilaxis para infecciones oportunistas indicadas rutinariamente han ocasionado cambios en los patrones de estas infecciones en el post-TOS.

Las profilaxis más comunes a los trasplantes son:

Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ), virtualmente ha eliminado la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) mientras se administra (generalmente 1 año en todos los TOS, excepto en el pulmonar donde se prolonga de por vida). PCP sí puede manifestarse en algunos pacientes luego de suspendida la profilaxis inicial, se denomina “PCP tardío” y en general se asocia con aumento de la inmunosupresión (ej. tratamiento de rechazos) o infección por CMV, que ocasionan inmunosupresión secundaria con aparición de infecciones oportunistas, sobre todo micóticas (4).

El TMP-SMX también previene infecciones por *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia sp.* durante la profilaxis. Se ha demostrado que si se utilizan drogas alternativas (ej. dapsona, primaquina-clindamicina), por alergia u otros motivos, otorgan menor protección contra estos microorganismos.

Ganciclovir o Valganciclovir (GCV/VGC): La utilización de estas drogas previenen la mayoría de episodios de CMV, herpes zoster, HSV I-II, HHV-6, HH-7 y VEB durante la profilaxis. Estas infecciones pueden aparecer post-profilaxis, por lo cual en algunos casos se recomienda el monitoreo post-profilaxis en pacientes de alto riesgo (mismatch CMV, EBV, por ejemplo) (2- 5-6).

En el período de las infecciones oportunistas (2 a 6-12 meses) el monto de inmunosupresión y las Infecciones virales tienen un rol central (sobre todo en los casos de D +/R-).

Cada virus presenta un síndrome clínico o efecto directo que puede ser característico de cada virus o no (fiebre, leucopenia, hepatitis).

Además, producen una serie de efectos indirectos, como inmunosupresión secundaria predisponiendo a otras infecciones oportunistas (PCP u otras infecciones fúngicas). Por otro lado producen estimulación de la Inmunidad innata, pudiendo aumentar la aloreactividad con aparición de rechazo y proliferación celular con la inducción de enfermedades malignas como Enfermedad proliferativa post-Tx (o PTLD) (por EBV), cáncer anogenital (por HPV), etc. También se los relaciona con injuria específica del órgano trasplantado, como aterogénesis acelerada, disfunción crónica del injerto (CLAD) y bronquiolitis obliterante.

PERÍODO POSTERIOR A 6° -12° MES POST-TOS.

Luego de 6 a 12 meses post-Tx, las infecciones que predominan son las adquiridas en la comunidad: neumonía por neumococo, virus respiratorios, tuberculosis, micosis endémicas, gastroenteritis por alimentos, entre otras. Existe el riesgo de infecciones por hongos filamentosos en pacientes que realizan tareas de jardinería.

En el grupo de pacientes con buena función del injerto, en general no se presentan rechazos con una dosis de mantenimiento de los inmunosupresores reducida comparada con los períodos anteriores, por lo tanto, el riesgo de infección es bajo, aunque nunca desaparece. Hay que tener en cuenta en estos pacientes que se encuentran bien, que pueden adquirir infecciones relacionadas a viajes (malaria, salmonelosis, dengue, etc). o a ocupación, práctica de deportes, o hobbies.

Los mayores desafíos en este grupo de pacientes continúan siendo el CMV tardío, PTLD, la nefropatía por virus BK y la enfermedad por VPH (carcinomas y verrugas anogenitales) (2).

En cambio, en los pacientes con mala función del injerto generalmente se indica aumento de inmunosupresión (IS) lo cual conlleva la aparición de infecciones recurrentes, con requerimiento de hospitalización y uso de antibióticos. Esto a su vez en general condiciona la disminución de la IS y aparición de nuevo rechazo., para lo cual se requiere nuevamente aumento de la IS con aparición de infecciones oportunistas y complicaciones del tratamiento, como diarrea por *C difficile*, sangrado por biopsias, falla renal multifactorial (2).

En este grupo de pacientes (“never do well”) es donde aparecen:

Infecciones oportunistas: neumonía por *P. jiroveci*, infecciones por *L. monocytogenes*, *N. asteroides*, *Aspergillus sp.* o *Cryptococcus neoformans*.

Infecciones raras: como *Rhodococcus sp.*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, Hongos filamentosos como *Scedosporium sp.*, Mucorales, *Phaeohyphomycosis*, etc.

Infecciones comunes con severidad inusual: VZV, HSV, etc.

EVOLUTIVIDAD DE LA LINEA DEL TIEMPO DE LAS INFECCIONES.

Esta línea de tiempo es la clásica de las infecciones post-TOS. Fue descrita por primera vez en 1998 y modificada ligeramente en 2017.

La primera (1998) estaba basada en la experiencia clínica. En ese momento no era rutina el seguimiento clínico por infectólogos de TOS, ni estaba establecida una estricta definición de las infecciones. También sucedieron a lo largo de los años cambios en IS, mejoría en profilaxis y en tests diagnósticos. Además, se produjo la emergencia de patógenos multirresistentes y se expandieron los criterios para aceptación de donantes y receptores.

Entonces, la pregunta que surge es si esta línea de tiempo es válida hoy en día.

En 2020 se publicó un trabajo de la cohorte suiza de trasplantes (1), en el cual se analizaron las infecciones que se presentaron en 2761 TOS realizados en el país con 1 año o más de seguimiento, entre mayo de 2008 y diciembre 2014. El 55% (1520 pacientes) presentaron 3520 infecciones clínicamente relevantes, con un promedio de 1.3 episodios/paciente/año. El 28% de las infecciones se produjo en el primer mes post-TOS, el 44% entre los 2 y 6 meses y el 28% entre 6 y 12 meses. Durante todo el año de seguimiento predominaron las infecciones bacterianas (63%) y de ellas, el 22% de los episodios se produjeron más allá de los 6 meses.

En un estudio reciente se analizaron las infecciones en 100 pacientes con TOS de pulmón de un centro, entre 2008 y 2020, y se repiten los datos: un tercio de las infecciones bacterianas se produjeron más allá de los 6 meses post-TOS, y el 68% fue causada por organismos multirresistentes (OMR). En esta serie no hubo ningún episodio de Aspergilosis durante la profilaxis, pero se presentaron 7 episodios luego de suspender (7).

En otro estudio en el cual se analizan las causas de ingreso a terapia Intensiva en TOS renal, se evidencia que las admisiones entre 6 y 24 meses post-TOS fueron a causa de infecciones en el 25.9% (2° causa de internación en cuidados críticos) y del 27.2% más allá de los 24 meses, también la 2° causa de internación en cuidados críticos en este período (8).

En cuanto a las infecciones oportunistas, varios estudios demuestran aparición más tardía que la reportada clásicamente entre los meses 2 y 6-12 post-TOS.

Ya en 2006, la base de datos RESITRA, analizó 2702 TOS en España, entre los años 2003 y 2005 y mostraron que la Incidencia de infecciones (global) y por CMV era menor más allá de los 6 meses post-TOS comparado con los primeros 6 meses, pero la incidencia de otras infecciones oportunistas no mostró diferencia entre el período menor a 6 meses o más allá de los 6 meses (número de infecciones oportunistas/100 TOS: 0.8% en el primer período y 0.7% en el segundo, sin diferencia estadísticamente significativa) (9).

Los cambios en la IS claramente condicionan el número, el tipo y el momento de aparición de las infecciones en el post-TOS, veremos algunos ejemplos:

El tratamiento del rechazo humoral en trasplante renal constituye un factor importante en la incidencia y tiempo de las infecciones, ya que, si bien es más frecuente durante el primer año post-TOS, puede producirse en cualquier momento en el post-trasplante y por su tratamiento específico (plasmaféresis, IVIG y rituximab) pueden aparecer infecciones oportunistas o bacterianas fuera de las líneas de tiempo clásicas.

La plasmaféresis presenta un efecto deletéreo en la inmunidad humoral, disminuyendo el nivel de IgG y de complemento, así como la opsonofagocitosis y actividad de anticuerpos neutralizantes contra los diferentes patógenos. El rituximab aumenta la susceptibilidad a patógenos bacterianos a través de su actividad anti CD20 que produce depleción de células B y consecuentemente hipogammaglobulinemia. La gammaglobulina intra-

venosa (IVIG) se usa en mayores dosis que para reemplazo como tratamiento de rechazo y presenta un efecto protector para infecciones bacterianas (10).

En un trabajo de la cohorte suiza (11) se analizaron 1.669 pacientes que recibieron un injerto renal entre mayo de 2008 y mayo de 2014. De ellos, 65 pacientes (3.9%) presentaron 1 o más episodios de rechazo mediado por anticuerpos durante el primer año post-TOS, el 68% se presentó durante los primeros 3 meses. En cuanto al tratamiento: el 90.7% recibió pulsos de metilprednisolona, 56% plasmaféresis, 38.7% IVIG, 25.3% rituximab y 9.3% otras drogas (bortezomib, eculizumab). En 42 de 65 pacientes (63.6%) con rechazo humoral presentaron 96 episodios de infección durante 6 meses post tratamiento del rechazo. 42.7% fueron infecciones bacterianas y 18.2% (2 de 66): fueron infecciones oportunistas (nefropatía asociada a BKV 33.3%, enfermedad por CMV 27.8%, aspergilosis pulmonar invasiva 11.1%, PCP, esofagitis por Candida, encefalitis por VZV (4 dosis de bortezomib), infección mucocutánea por herpes zoster y por HSV. La supervivencia al año post-rechazo humoral agudo no fue diferente respecto a los que no lo presentaron: 93.8% y 2 pacientes murieron por complicaciones infecciosas (11). El monto de las Infecciones (global) se incrementó con el uso de Plasmaféresis. Las Infecciones bacterianas se asociaron con el tratamiento con rituximab ($p = 0.001$), y se observó un efecto protector de IVIG (HR: 0.29; 95% CI: 0.08–1.02; $\text{value} = 0.053$). Los pacientes que tuvieron rechazo mediado por anticuerpos (Ac), presentaron mayor cantidad de infecciones globales y oportunistas y mayor mortalidad por causas infecciosas (3.1 vs 0.74%) en comparación con la cohorte total de trasplantados renales.

El belatacept es una droga (fusión de proteínas humanas) que inhibe la coestimulación de las células T actuando sobre el verdadero núcleo inicial de la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, en el inicio del rechazo (12). Se indica en algunos pacientes, como reemplazo de los inhibidores de calcineurina por su ausencia de nefrotoxicidad.

Desde el inicio de su uso (aprobada por FDA en 2011) se ha descrito una mayor incidencia de infección por CMV (17% vs 2,8% controles), así como presentaciones con enfermedad atípicas y tardías (60%), mayor presencia de enfermedad gastrointestinal (80%) y, sobre todo de retinitis. También se ha reportado mayor severidad de los episodios de CMV (enfermedad que amenaza la vida hasta en un 10% de los casos), tiempos de replicación viral más prolongados y mayor incidencia de recurrencias y de CMV resistente a ganciclovir. Otra asociación evidenciada es con PTLT en seronegativos para EBV/CMV y también con otras infecciones oportunistas como tuberculosis o PCPi (13-14-15-16).

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Delden C, Stampf S, Hirsch H, Manuel O, Meylan P, Cusini A, et al. for the Swiss Study Transplant Cohort. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 2020;71:e159–69
2. Fishman J, Rubin R. Infection in Organ Transplant recipients. *NEJM* 1998;338:1741-51
3. Fishman J. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 856–879
4. Fishman J, Gans H. on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33:e13587.
5. Helfrich M, Dorschner P, Thomas K, Stosor V, Ison MG. A retrospective study to describe the epidemiology and outcomes of opportunistic infections after abdominal organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2017; 19. doi:10.1111/tid.12691. 19.
6. Reusing JO Jr, Feitosa EB, Agena F, Pierrotti L, Azevedo L, Kotton C, et al. Cytomegalovirus prophylaxis in seropositive renal transplant recipients receiving thymoglobulin induction therapy: outcome and risk factors for late CMV disease. *Transpl Infect Dis* 2018; 20:e12929.
7. Bae M, Lee S, Jo K, Choi S, Lee J, Chae E, et al. Infections in Lung Transplant Recipients during and after Prophylaxis. *Infect Chemother*. 2020 Dec;52(4):600-610 <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.4.600>
8. Abrol N, Kashani K, Prieto M, Taner T. A Descriptive Study of Late Intensive Care Unit Admissions After Adult Solitary Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2021; 53: 1095e1099
9. Garrido R, Aguado JM, Diaz Pedroche C, Len O, Montejo M, Moreno a, et al. A Review of Critical Periods for Opportunistic Infection in the New Transplantation Era. *Transplantation* 2006;82: 1457–1462
10. Faguer S, Kamar N, Guilbaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007 May 15;83(9):1277-80.
11. Perrotte N, Fernandez-Ruiz M, Binet I, Dickenmann M, Dahal S, Hadaya K, et al. Infectious complications and graft outcome following treatment of acute antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250829> April 30, 2021
12. Kumar J, Reccia I, Viridis F, Podda M, Sharma AK, Halawa A. Belatacept in renal transplantation in comparison to tacrolimus and molecular understanding of resistance pattern: Meta-analysis and systematic review. *World J Transplant* 2021; 11(3): 70-86 [PMID: 33816147 DOI: 10.5500/wjt.v11.i3.70]
13. Karadkhele G, Hogan J, Magua W, Zhang W, Badell I, Mehta A, et al. CMV high-risk status and posttransplant outcomes in kidney transplant recipients treated with belatacept. *American Journal of Transplantation* 2021;18:208-221
14. Fan J, Gong D, Truong C, Miko B, Horowitz J, Chen R, et al. Cytomegalovirus retinitis with Belatacept immunosuppression. *Retinal Cases and Brief Reports* 2022; 16: 199-203
15. Delière PG, Bastien J, Mokri L, Guyot-Colosio C, Arndt C, Rieu P. Belatacept associated - cytomegalovirus retinitis in a kidney transplant recipient: a case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2020;20:468. doi: 10.1186/s12886-020-01741-1.
16. Chavarot N, Divard G, Scemla A, Amrouche L, Aubert O, Leruez-Ville M, et al. Increased incidence and unusual presentations of CMV disease in kidney transplant recipients after conversion to belatacept. *Am.J.Transplant.*;21:2448-2458. doi: 10.1111/ajt.16430. Epub 2021 Jan 2.

G-PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

INTRODUCCIÓN:

Las infecciones bacterianas son frecuentes luego del trasplante de órganos sólidos (Tx). La mayoría de ellas ocurren en los dos primeros meses postrasplante y se relacionan a la infección del sitio quirúrgico (ISQ) y/o a la presencia de dispositivos invasivos o de asistencia (acceso vascular, sonda vesical o respirador). Estas infecciones suelen tener características similares a las que ocurren en pacientes no inmunocomprometidos (I).

Tabla I - Infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) en el postoperatorio del TOS (I).

Órgano trasplantado	ISQ
Pulmón	5-19%
Hígado	10-37%
Riñón	3-11%
Corazón	4-19%
Páncreas y riñón-páncreas.	9-45%
Intestino	14-53%

FACTORES DE RIESGO(FR) DE INFECCIÓN SEGÚN TIPO DE TRASPLANTE:

Tx renal	FR/ISQ dependientes del paciente	Diabetes mellitus. Glomerulonefritis crónica. Obesidad.
	FR/ISQ relacionados al Tx	Contaminación del líquido de transporte. Formación de urinomas o hematomas. Rechazo. Retraso en la disfunción del injerto. Reintervención.
	FR para ITU postrasplante	Diabetes mellitus. Sexo femenino. Infecciones urinarias pre-Tx. Hemodiálisis previa. Riñón poliquístico. Re Tx. Transmisión de microorganismos a través del injerto. Tiempo de isquemia prolongada. Complicaciones de la anastomosis ureteral. Colocación de stent urinario o catéteres urinarios. Estadía prolongada en el hospital.
Tx Reno-pancreático	FR/ISQ dependientes del paciente	Diabetes mellitus. Inmunosupresores.
	FR/ISQ relacionados al procedimiento	Cirugía y tiempo de isquemia prolongados. Donantes de más de 55 años. Drenaje entérico de los conductos pancreáticos. Re operación. Fístulas posquirúrgicas. Necrosis tubular aguda y rechazo del injerto.
Tx hepático	FR/ISQ dependientes del paciente	Internación en UTI. Uso de ATB 3-4 meses previos al Tx. Bajas concentraciones de albúmina en el preTx. MELD elevado. Altas concentraciones de bilirrubina. Ascitis. Obesidad. Edad avanzada. Diabetes. Alcoholismo. Colonización SAMR/EVR.
	FR/ISQ relacionados al procedimiento	Procedimientos técnicamente dificultosos. Tiempo quirúrgico > 8-12 horas. Y de Roux. Cirugías hepatobiliares previas. Tx renal o hepático previo. Transfusiones > 4 unidades de glóbulos rojos. Contaminación bacteriana por entrada al tracto gastrointestinal. Técnicas de incisión quirúrgica. Fugas biliares.

Tx cardíaco	FR/ISQ dependientes del paciente	Edad avanzada. Sexo femenino. Infecciones de catéteres. Colonización con OMR. ARM prolongada. Diabetes mellitus. Obesidad. Soporte ventricular externo. Procedimientos cardíacos previos.
	FR/ISQ relacionados al procedimiento	Re exploración posTx por sangrado. Tiempo de isquemia prolongado. Uso de arterias mamarias bilaterales. Colonización del donante con OMR
Tx pulmonar	FR/ISQ dependientes del paciente	Insuficiencia renal. Diabetes mellitus. Esternotomía previa. Colonización con OMR. ReTx.
	FR/ISQ relacionados al procedimiento	Re exploración por sangrado. Tiempo de isquemia prolongado. Transfusiones. Colonización donante con OMR
Tx intestinal y multivisceral	FR/ISQ dependientes del paciente	Edad avanzada. Hospitalización previa al Tx. ReTx.
	FR/ISQ relacionados al procedimiento	Malla de pared. Re operación en 1° mes. ReTx. Contaminación del lecho quirúrgico. Fístulas entero-cutáneas. Flaps de piel. Uso de daclizumab y micofenolato.

FR: factores de riesgo, **ISQ:** infección de sitio quirúrgico, **ITU:** infección urinaria, **Tx:** trasplante, **ATB:** anti-biótico, **ARM:** asistencia respiratoria mecánica, **OMR:** organismos multirresistentes.

PRINCIPIOS DE LA PROFILAXIS QUIRÚRGICA:

La indicación de los antibióticos para la profilaxis quirúrgica sigue las mismas reglas generales que en los demás procedimientos quirúrgicos (2,3).

- Los antibióticos deben ser de preferencia **bactericidas**.
- Su administración debe ser **intravenosa**.
- Las dosis de los antibióticos se deben adecuar a la **función renal y hepática**.
- El **espectro antimicrobiano** debe comprender a los microorganismos que forman parte de la flora del paciente, variando a su vez, según el tipo de trasplante.
- A fin de asegurar una adecuada concentración del antimicrobiano en los tejidos en el momento de la incisión, la **primera dosis** debe ser administrada dentro de los 30-60 minutos previos a la incisión. La excepción es la vancomicina que debe administrarse en perfusión lenta durante 1 a 2 horas en el preoperatorio.
- En pacientes obesos para el caso de cefazolina se recomienda 2 gr. en pacientes de más de 80 kg y 3 gr si el peso es mayor a 120 kg.
- Las **dosis intraoperatorias** de refuerzo dependen del tipo de ATB utilizado, la duración de la cirugía y la cantidad de transfusiones realizadas. **Si la cirugía se extiende más de dos vidas medias del antibiótico utilizado, se debe repetir una dosis intraoperatoria.** La Tabla 3 muestra algunos ejemplos del tiempo requerido entre dosis para el refuerzo. Ante pérdidas >1,5 lt. de sangre durante la cirugía se recomienda una dosis adicional de antibiótico.
- La **duración** de la profilaxis varía entre 24 y 48 horas. No hay evidencia que sustente prolongar la profilaxis por la presencia de tubos de drenaje. No se demostró disminución de ISQ con administraciones más prolongadas y pese a ser una corta exposición pueden impactar en la cuidado y seguridad del paciente (incrementa riesgo de colonización y colitis por *Clostridiodes difficile*, incrementa la resistencia antimicrobiana, los eventos adversos por drogas e incrementa los costos).

- Los esquemas de profilaxis para **pacientes internados** al momento del Tx deben diseñarse en base a los datos epidemiológicos de cada centro.
- Si el paciente está siendo tratado por una infección activa al momento del Tx, el régimen antibiótico debe contemplar los patógenos de la infección actual y los que se requieren cubrir en el sitio quirúrgico (I).
- En Tx hepático no se han hallado beneficios con la descontaminación selectiva pre quirúrgica del intestino.
- **Los esquemas de profilaxis se adecuarán a las colonizaciones conocidas de los pacientes (ej. KPC, *Acinetobacter sp*, *Pseudomonas sp*, SAMR)**

Tabla 2- Esquemas de profilaxis recomendados (I,4.8)

Tx	Antibiótico		Tiempo	Observaciones
	Inducción	Mantenimiento		
Renal	Cefazolina 2 gr. IV	Cefazolina 2 gr IV ajustado a función renal	24 hs	<u>Alergia ® lactámico:</u> Vancomicina 1 g. o clindamicina 600mg IV más gentamicina 5mg/kg IV dosis única o ciprofloxacina 400mg IV.
Hepático	Paciente procedente de su domicilio (o menos de 48 hs de internación)		≤48 hs	
	Ampicilina 1 gr IV más cefotaxima 1 gr IV o ceftriaxona 1 g <u>Alternativa:</u> Piperacilina tazobactam 4,5 g ev	Ampicilina 1 gr IV c/6 hs más cefotaxime 1 grs IV c/6 hs o ceftriaxona 1 g c/12 hs. +/-Fluconazol 400 mg/d (según factores de riesgo.Ver capítulo Infecciones por Candida) <u>Alternativa:</u> Piperacilina tazobactam 4,5 g ev c/6 hs		
	Paciente internado más de 48 hs		≤48 hs	
	Cada centro establecerá el ATB a administrar para BGN según su flora local y colonización del paciente.			
	Procedimientos invasivos		Dosis única	<u>Alergia ® lactámico:</u> consultar. Contemplar las colonizaciones conocidas.
	Biopsia percutánea o transyugular, con vía biliar dilatada, colangiografía: ampicilina-sulbactam 3 gr IV o piperacilina-tazobactam 4,5 gr IV.			

Renopancreático o pancreático (9)	Con drenaje entérico		≤48 hs el atb y ≤14 días antifúngico	Alergia ® lactámico: Vancomicina 1 g o clindamicina 600mg IV más gentamicina 5mg/kg IV más fluconazol 400mg dosis única. <u>Antifúngico:</u> ≤14d. Si tiene Drenaje entérico, trombosis vascular, pancreatitis post perfusión, rechazo agudo, pobre función del graft, problemas anastomóticos, hemodiálisis, laparotomía posTx
	AMS 3 gr en inducción + Fluconazol 400 mg EV <u>Alternativa:</u> Piperacilina tazobactam 4,5 gr + Fluconazol 400 mg EV.	AMS 1,5 gr c/6 hs +Fluconazol 400 mg/d EV <u>Alternativa:</u> Piperacilina tazobactam 4,5 gr IV c/6 hs +Fluconazol 400 mg / día EV.		
	Con drenaje vesical:		≤48 hs	Alergia ® lactámico Vancomicina 1 gr. <u>Antifúngico:</u> si tiene mismas condiciones descritas arriba
	Cefazolina 2 gr <u>Alternativa:</u> AMS 3 gr en inducción + Fluconazol 400 mg ev única dosis	Cefazolina 2 gr IV c/8 hs <u>Alternativa:</u> AMS 1,5 gr c/6 hs.		
Tx Cardíaco (10)	Cefazolina 2 g IV.	Cefazolina 2 gr IV c/ 8 hs	24-48 hs	Centros con alta incidencia de SAMR o colonizado por SAMR adicionar: Vancomicina 1 gr IV prequirúrgico, luego continuar 1 gr IV cada 12 hs. <u>Alergia ® lactámico</u> Vancomicina 1 gr. Reemplazar cefepime por ciprofloxacina o levofloxacina. No extender tiempo de profilaxis si quedan tubos de drenaje,
	Con dispositivo AV (DAV) previo			
	Vancomicina 1g EV + cefepime 2 g EV. <u>Si infección del DAV o ECMO:</u> considerar mismos atb para profilaxis y completar en el posTx	Vancomicina 1 g c/12 hs + cefepime 2g c/8hs		
Tx Intestinal o multivisceral.	Piperacilina-tazobactam 4,5 gr + Vancomicina 1g + Fluconazol 400 mg EV. <u>Alternativa:</u> Vancomicina+ fluconazol+ cefepime 2g + metronidazol 500 mg	Piperacilina-tazobactam 4,5 gr IV c/6 hs + Vancomicina 1g c/12 hs+Fluconazol 400 mg/ día EV. <u>Alternativa:</u> Vancomicina+ fluconazol+ cefepime 2g c/8 hs + metronidazol 500 mg c/8hs ev.	48-72 hs	<u>Alergia a betalactámico:</u> reemplazarlo por ciprofloxacina o levofloxacina + metronidazol Prolongar 7 días si hay malla infectada, fistulas o fugas anastomóticas.

Tx Pulmonar	Sin enfermedad séptica pulmonar		48 hs	Cada centro establecerá el ATB para BGN según su flora local, en pacientes internados al momento del Tx. Ante cultivo positivo de secreciones del donante se prolongará y ajustará la profilaxis entre 7 a 14 días.
	Vancomicina 1 gr IV + ciprofloxacina* 400 mg IV (ó ceftazidima o cefepime 2 gr IV.)	Vancomicina 1 gr IV c/12 hs + ciprofloxacina 400 mg IV c/ 12 hs (ó Ceftazidima o cefepime 2 gr IV c/ 8 horas)		
	Con enfermedad séptica pulmonar (bronquiectasias, enfermedad fibroquística)		Mayor o igual a 7 días	
Considerar gérmenes colonizantes según último cultivo de secreciones respiratorias y adecuar el ATB según aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. maltophilia</i> u otros. Con la sospecha o el hallazgo de colonización por hongos (<i>Candidas sp</i> o <i>Aspergillus sp</i>) ver capítulo micosis.				

Tabla 3- Período entre primera y segunda dosis intraoperatoria (2).

Antibiótico	Refuerzo (hs)
Cefazolina	4
Vancomicina	No requiere
Ciprofloxacina	No requiere
Piperacilina-tazobactam	2
Ampicilina o ampicilina/sulbactam	2
Cefotaxima	3
Ceftriaxona	No requiere
Metronidazol	No requiere
Clindamicina	6

BIBLIOGRAFÍA:

1. Abbo LM, Grossi PA;AST ID Community of Practice. Surgical site infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 May 11: e13589
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.
3. Antibiotic prophylaxis (UH). Department of Anesthesiology. University Hospitals of Cleveland. <http://www.uhcanesthesia.com/>.
4. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;**33**(Suppl 1): S26-31.
5. Kinkhabwala M. Antibiotic prophylaxis in renal and liver transplantation. Medscape transplantation. <http://www.medscape.com/viewarticle/414223>
6. Marty F, Rubin R. The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. *Transp Int* 2006; **19**:2-11.
7. Muñoz P, Burillo A, Rodríguez C., Bouza E. Prevención de la infección en el trasplante de órgano sólido. En: *Infecciones en pacientes trasplantados*. J M Aguado Editor. 2004. España. Págs. 239 – 285.
8. Asencio A., Ramos A. et al. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transpl* 2008; **14**:799-805.
9. Berger N., Wimsberger R, et al. Infectious complications following 72 consecutive enteric-drained pancreas transplants. *Transp Int* 2006; **19**:549-557.
10. van de Beek D., Kremers WK et al. Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. *Mayo Clin Proc*.2008; **83**:304-8.

H-VACUNACIÓN EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

INTRODUCCIÓN:

La vacunación de los pacientes en plan de trasplante de órgano sólido (TOS) tiene como objetivo disminuir el riesgo de infecciones en la etapa posterior al procedimiento.

En el caso de la vacunación contra HBV, permite, además, utilizar los órganos de donantes con anticuerpos contra el core de hepatitis B (Donante HBc Ac +).

Los fármacos inmunosupresores administrados después del trasplante alteran las respuestas inmunitarias a las vacunas. Además, las vacunas vivas atenuadas pueden tener problemas de seguridad en pacientes inmunocomprometidos. Por tanto, es recomendable vacunar a los pacientes antes del trasplante; en particular, en las primeras etapas de la enfermedad subyacente para evitar cualquier efecto de la enfermedad del órgano blanco sobre la inmunogenicidad de la vacuna (5).

En líneas generales se recomienda:

- El receptor del trasplante, sus convivientes y el personal de salud completen esquemas primarios de vacunación y los indicados para esta situación de contacto.
- La administración de vacunas con microorganismos vivos se debe realizar no menos de 4-6 semanas previas al trasplante (2-6). No se deben indicar si el trasplante es inminente, tanto por el riesgo de diseminación del microorganismo vacunal como por la mala respuesta inmunogénica en dicha situación (35-36). Las últimas guías de la AST recomiendan 4 semanas (43):
- Luego del trasplante, todas las vacunas con microorganismos vivos atenuados se encuentran contraindicadas.
- Debe evitarse la vacunación durante el tratamiento activo del rechazo. (43)
- La respuesta a la vacuna es menor en los pacientes con enfermedades de órganos en etapa terminal e inmunocomprometidos por lo que es aconsejable realizar la titulación de anticuerpos de hepatitis A, hepatitis B, sarampión, rubéola, parotiditis y varicela ya que, ante la falta de respuesta, puede realizarse un nuevo intento de vacunación para lograr títulos protectores (7).
- Se debe completar todas las vacunaciones de esquemas primarios (calendario nacional de vacunación) y luego de acuerdo a las siguientes recomendaciones.
- Luego del trasplante podrá inmunizarse aproximadamente a partir del 3° - 6° mes (43) ya que en los primeros meses la respuesta es pobre debido a las altas dosis de inmunosupresores. Además, es el período en que se presenta mayor disfunción y rechazo del injerto (aunque no se ha demostrado asociado a vacunas) (36-43). Con la excepción de las vacunas de influenza y SARS Co-V2, que se pueden administrarse tan pronto como un mes.
- Los títulos de anticuerpos son decrecientes en el período posterior al trasplante, por lo que se recomienda el monitoreo de aquellos que son titulables.

VACUNAS RECOMENDADAS:

• **Antineumocócica:** (bacterias inactivadas). Actualmente se encuentran disponibles en plan nacional dos formulaciones principales de la vacuna antineumocócica: vacuna de 23 polisacáridos (PPSV23) y conjugada con proteína (PCV13) y recientemente ANMAT incorporó la conjugada con 20 serotipos (PCV20). Las vacunas conjugadas con proteínas inducen una respuesta dependiente de células T y puede producir anticuerpos de mayor avidez y también conducen a la formación de células B de memoria, mientras que PPSV23 provoca una respuesta

independiente de células T. Por lo tanto, las vacunas conjugadas están ampliamente estudiadas y recomendadas incluso para receptores de trasplantes pediátricos. Las recomendaciones para la vacunación antineumocócica de adultos inmunocomprometidos sugieren una dosis única de PCV13 seguida 8 semanas después de PPSV23. Se debe repetir una segunda PPSV23 5 años después de la primera dosis (43). Y nueva dosis posterior a los 65 años. Se ha observado una disminución acelerada de los títulos de anticuerpos en los pacientes en hemodiálisis y receptores de trasplante renal (3, 6, 23, 25-27). Se desconoce el título protector absoluto para neumococo y puede variar según el serotipo. Los títulos de anticuerpos pueden disminuir después del trasplante, la estrategia de seguimiento óptima y la intervención para la disminución del título es incierta.

La PCV 20 ha sido autorizada en nuestro país para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y neumonía causada por 20 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. La misma incluye polisacáridos capsulares conjugados para los 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) ya incluidos en Prevenar 13® (Vacuna conjugada antineumocócica 13-valente [Proteína CRM197 de la Difteria]). La vacuna también contiene polisacáridos capsulares conjugados para siete serotipos adicionales (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F) que causan enfermedad neumocócica invasiva y que se han asociado a altas tasas de mortalidad resistencia a los antibióticos y/o meningitis. En inmunosuprimidos, CDC recomienda que, si no tiene ninguna vacuna previa, dar una dosis de PCV 20; si tiene PPSV23, dar al año una dosis de PCV 20; si tiene secuencial PCV13 + PPSV23 (una o dos dosis), dar refuerzo PCV 20 luego de 5 años de la última.

• **Triple bacteriana acelular:** (bacterias inactivadas). La vacuna contra *B. pertussis* se administra a los niños de Argentina hasta los seis años en la formulación combinada de vacuna triple bacteriana (Difteria-Tétanos-Bordetella). A partir de los 16 años el calendario nacional incluye la vacuna doble (Tétanos-Difteria).

En 2005 se autorizó en EEUU la administración de la vacuna acelular para *Bordetella* (toxina inactivada de *B. pertussis*) a raíz de la detección de más de 25000 casos de la enfermedad en ese año. Ésta vacuna se encuentra disponible en Argentina, aunque no está incorporada al calendario nacional.

Existen pocos datos sobre la presentación de la enfermedad en trasplantados. Ner y colaboradores (34) publican dos casos pediátricos de neumonía por *B. bronchiseptica*.

Recomendación:

En adultos realizar las dosis de refuerzo de tétanos, difteria y *B. pertussis* con vacuna combinada: al menos una dosis con *B. Pertussis* acelular (dTPa) y cada 10 años doble adultos dT (difteria –tétanos) (57).

• **Hepatitis B:** (virus inactivado). La vacunación contra la hepatitis B y el logro de títulos de anticuerpos adecuados previene la infección de novo por hepatitis B post trasplante (50). La infección por virus B puede ser transmitida por el órgano o por transfusiones y los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de infección y de padecer formas severas de la enfermedad (cirrosis, hepatocarcinoma, hepatitis fulminantes) (8-11). Por lo tanto, debe testarse a todos los candidatos a trasplante (HBs Ag, HBc Ac y Anti HBs) para vacunar a los seronegativos.

La respuesta a la vacuna es mejor en el pre trasplante. Por ello es importante la vacunación en ese período y en etapas no terminales de la enfermedad. La vacunación estándar en adultos es de 3 dosis de 20µg (0, 1 y 6 meses).

La eficacia de la vacuna es menor en pacientes en hemodiálisis, con hepatopatías crónicas y otros candidatos inmunocomprometidos, por lo que se les sugiere un esquema con dosis de 40 µg/ml (dosis de 40 µg /ml o dos de 20 µg/ml simultáneos (44) y cuatro aplicaciones de vacuna recombinante. El esquema recomendado en estos pacientes es de 0, 1, 2 meses y refuerzo a 6-12 meses. En situaciones de urgencia puede indicarse la vacunación con el esquema 1, 7 y 21 días y refuerzo a 12 meses, aunque es menos efectivo. La tasa de respuesta serológica varía según los diferentes estudios en pacientes candidatos a trasplante de distintos órganos entre el 31% y el 62% (12-15).

Los pacientes postrasplante pueden beneficiarse de dosis más altas, aunque las tasas de respuesta pueden ser bajas. Los títulos de HBsAc deben comprobarse aproximadamente 4 semanas después de la última dosis de

vacuna para documentar títulos protectores y periódicamente (anual). La revacunación se puede hacer en aquellos con inmunidad variable (si caen HBsAc <10 UI/mL) ya sea administrando una serie completa nuevamente usando dosis alta (40 µg) de vacuna o dando una dosis y comprobando HBsAc (43).

No respondedores: En candidatos a trasplante renal y hepático, si con el esquema inicial no se obtuvo respuesta (HBsAc ≤10 UI/I), realizar nuevo esquema completo 3-4 dosis de 40 µg/ml (35,38). En el caso de candidatos a trasplante de otros órganos no respondedores iniciales, se recomienda revacunar con esquema estándar y control de anticuerpos.

Una alternativa a considerar es la aplicación de vacuna recombinante intradérmica (ID): en un estudio, se evaluaron 24 trasplantados renales no respondedores, a los cuales se les administró 5 µ ID cada 2 semanas por 8 dosis con una respuesta inicial del 45%. Luego de un booster de 40 µ IM al año la tasa de seroconversión aumentó al 62.5% con títulos de 322.6 +/- 92.0 mU/mL (47). El mismo esquema se ha probado en dializados no respondedores con seroconversión del 94% (38). Otros estudios usaron, en este tipo de pacientes, una dosis booster de 80 µg ID vs IM con respuesta de 57% vs 14%(45) o esquemas de 10µ ID /semanal por 12 dosis con respuesta semejante (46).

Monitoreo: pre y pos trasplante se recomienda cada 6-12 meses. En pacientes en diálisis o con enfermedad hepática avanzada, si la respuesta es mayor de 10 UI/I y menor de 100 UI/I, realizar una dosis adicional (15). En trasplantados ante títulos menores de 10 UI/I deben darse dosis adicional de vacuna (35).

La vacuna combinada HAV+HBV puede ser una opción, pero se debe tener en cuenta que en pacientes con enfermedad hepática la respuesta puede ser baja (35).

• **Hepatitis A:** (virus inactivado). Los factores de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) incluyen uso de drogas intravenosas, hombres que tienen sexo con hombres, viajar a áreas de alto riesgo, y ciertos grupos étnicos o religiosos. América Latina es un área de riesgo moderado a alto para HAV (48).

La vacuna contra hepatitis A es obligatoria en candidatos a trasplante hepático, ya que el riesgo de presentar formas fulminantes es mayor en pacientes cirróticos, sobre todo por HCV.

La colocación de una dosis de vacuna suele ser suficiente para garantizar la protección inicial en niños inmunocompetentes. Los estudios que evalúan la inmunogenicidad de la vacuna HAV en receptores de TOS han mostrado una menor respuesta de anticuerpos después de la vacunación en comparación con voluntarios sanos (59).

Se recomienda la vacunación contra VHA en pacientes seronegativos, en lo posible, antes del trasplante con dos dosis (0-6 meses) (60).

• **Influenza:** (virus inactivado). Los receptores de trasplantes pertenecen al grupo de alto riesgo de complicaciones y muerte en comparación con la población general, y debe recibir una vacuna anual contra la influenza (48). Los adultos tienen menor tasa de respuesta a la vacunación que los niños, luego del trasplante renal, hepático y cardíaco. No hay evidencias de que la vacuna produzca rechazo. Se recomienda en forma anual la vacuna tetravalente para los candidatos a trasplantes, los receptores, los convivientes y el personal de salud, durante los meses de marzo a junio (16-23). La OMS actualiza anualmente la fórmula vacunal para cada uno de los hemisferios. Dado que la vacuna contra la influenza se recomienda anualmente, el momento de la vacunación es de particular preocupación. Un estudio reciente indica que la vacunación 1 mes después del trasplante es seguro e inmunogénico (49). Las directrices de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) también recomienda administrar la vacuna contra la influenza a partir del mes después del trasplante. No vacunar puede dejar un receptor de trasplante vulnerable a la infección (43).

La respuesta de anticuerpos a la vacuna trivalente adyuvantada es más marcada para los antígenos de la influenza B y A/H3N2. Esta respuesta aumentada se ha observado particularmente en adultos mayores con títulos pre-vacunación bajos y/o con enfermedades subyacentes (diabetes, enfermedades cardiovasculares y

respiratorias) quienes tienen mayor riesgo de complicaciones por la influenza. La vacuna adyuvantada está indicada para personas de 65 años y mayores. Este beneficio también ha sido observado en pacientes trasplantados (75).

La vacuna tetravalente protege contra cuatro tipos de virus: 2 virus de la influenza A (H1N1p y H3N2) 2 virus de la influenza B (línea Yamagata y línea Victoria). Los convivientes y contactos cercanos de los receptores de trasplantes deben recibir la vacuna contra la influenza anualmente. Aunque la profilaxis antiviral con inhibidores de neuraminidasa no se recomienda en alto riesgo o pacientes no vacunados, los pacientes pueden recibir terapia antiviral empírica si presenta síntomas compatibles con gripe durante la espera para un diagnóstico confirmatorio (58).

- **Triple viral (SPR):** (virus vivos atenuados). Aunque la mayoría de la población adulta es inmune a Sarampión, Parotiditis y Rubeola es importante completar la vacunación de los candidatos a trasplante seronegativos dado que la misma está contraindicada en el post-trasplante.

La serología debe comprobarse antes del trasplante y candidato a trasplante vacunado (43). La documentación de dos dosis de la vacuna es suficiente como prueba de inmunidad independientemente de los resultados de la serología. Los adultos seronegativos deben recibir una dosis de SRP con pruebas serológicas posteriores a la vacunación. Si no se produce la seroconversión, la dosis puede repetirse una vez si el tiempo lo permite. La vacunación podría considerarse en pacientes de riesgo muy seleccionados en un entorno de brote (56) en este caso, los pacientes deben ser puestos en espera temporal para trasplante por un intervalo mínimo de 28 días (48).

- **Varicela:** (virus vivos atenuados). La infección por VZV luego del trasplante tiene alta morbi-mortalidad y la inmunización pasiva provee protección incompleta (29). Es importante la vacunación pre trasplante dado que no hay evidencia de seguridad y efectividad en trasplantados adultos. Está indicada antes del trasplante en personas seronegativas. La serología de VZV debe comprobarse antes del trasplante y en el candidato a trasplante inmunizado. Los adultos seronegativos deben recibir una dosis de la vacuna con pruebas serológicas después de la vacunación. Si no se produce seroconversión, se puede repetir la dosis si el tiempo lo permite. Los que no seroconvierten son candidatos a profilaxis post exposición si esto ocurre después del trasplante.

Recomendación:

- Testear anticuerpos VZV en la evaluación pre trasplante.
- Vacunación de los candidatos y de sus convivientes susceptibles, ya que no hay evidencia de enfermedad severa asociada a la transmisión del virus de la vacuna (25, 29-7).
- No efectuar el trasplante hasta 1-2 meses luego de haberse administrado esta vacuna.
- Realizar control serológico luego de la vacunación (36).

- **Haemophilus influenzae tipo b:** (bacterias inactivadas). Es una vacuna compuesta por polisacárido capsular conjugado con una proteína transportadora. Se puede administrar en la forma prevista en el calendario de vacunaciones (2, 4, 6, 18 meses). Los pacientes que entran en lista de espera y no están vacunados deben recibir esta vacunación (niños: dos dosis separadas por dos meses; los adultos recibirán una sola dosis: a pesar de que pudiera ser insuficiente, no existen datos para recomendar más dosis). La recomendación para los adultos se refiere a los convivientes de niños no vacunados (All). Esta vacuna puede administrarse junto a la neumocócica utilizando jeringas separadas y administrándola en zonas anatómicas alejadas (28). Se indica en receptores con factores de riesgo (esplenectomizados, asplenia funcional, etc.)

- **SARS CoV-2:** Diversas publicaciones demuestran que las vacunaciones en TOS presentan una menor respuesta inmunológica humoral, con idénticos eventos adversos que los grupos control (61, 62, 63). En la población TOS se recomienda promover la vacunación en receptores, candidatos, convivientes y cuidadores, con cualquiera de las vacunas disponibles. Realizar la inmunización previa al trasplante, antes del inicio de la inmunosupresión. En caso de realizarla en el post-trasplante, se sugiere aplicarla por lo menos 1 a 3 meses

luego del mismo. Se sugieren intervalos de 3-6 meses si hubieran recibido anti-CD20 (ej. rituximab) o anti-células T (timoglobulina o alemtuzumab) (64, 65,66).

En la Argentina las vacunas que han estado disponibles son:

- Covishield/Astrazeneca: vector viral (adenovirus de Chimpancé).
- Sputnik V: vector viral con dos componentes distintos en sus dos vacunas (adenovirus: Adv 26, Adv 5)
- Sinopharm: vacuna inactivada
- Moderna: ARNm
- Pfizer: ARNm
- Cansino (vector viral Adv 5)

El Plan Estratégico de Vacunación en Argentina establece que la vacunación es voluntaria. El Ministerio de Salud de la Nación en acuerdo con la Comisión Nacional de Inmunizaciones 2023 (CONAIN), definió la vacunación con una dosis adicional en personas con inmunocompromiso independientemente del esquema primario (esquemas homólogos o heterólogos de dos dosis más dosis adicional luego de 28 días de la segunda dosis (61, 67). Se recomienda, además, que se reciba una dosis de refuerzo (o booster) a los 6 meses (mínimo 4 meses) desde la última dosis aplicada (independientemente de la cantidad de refuerzos recibidos previamente). Actualmente, se sugiere que las personas en lista de espera para trasplante de órganos sólidos y trasplantados de órganos sólidos, deben recibir una dosis de refuerzo con intervalo de 6 meses desde la última dosis y continuidad de dosis de refuerzos cada 6 meses (67). Estas indicaciones están sujetas a modificaciones por el ministerio de salud.

VACUNAS SEGÚN SITUACIONES ESPECIALES:

• **Polio inactivada (IPV-Salk):** (Virus inactivados) Se recomienda vacunar a los adultos no inmunizados correctamente que entran en la lista de espera, sólo si tienen un alto riesgo de padecer poliomielitis (trabajadores de guarderías, viajes a zonas de elevada endemidad). En este caso podría utilizarse el preparado IPV (2 dosis separadas 4-8 semanas y otra dosis 6-12 meses después de la segunda) (27) y en caso de tener inmunización en la infancia, solo 1 dosis de refuerzo.

• **Polio-OPV:**(virus vivos atenuados).no debe utilizarse vacuna atenuada oral (OPV- Sabin) en pacientes trasplantados ni en los convivientes (27). Se recomienda no efectuar el trasplante hasta 1-2 meses luego de haber administrado esta vacuna.

• **Neisseria meningitidis:** Las vacunas antimeningocócicas se dirigen al serogrupo B o al grupo de los serogrupos A, C, Y y W135(conjugada). Ambas vacunas se recomiendan en candidatos y receptores de TOS de alto riesgo: viajeros a áreas endémicas o en brote, asplenia anatómica o funcional, déficit del complemento (incluyendo déficit del complemento adquirido, como antes de iniciar eculizumab). En pacientes que iniciarán eculizumab, la vacunación con ambas vacunas debe completarse al menos 2 semanas antes del inicio para proporcionar el tiempo adecuado para una respuesta inmune.

• **Virus de papiloma humano (HPV):** (virus inactivado). El HPV está involucrado en el 99% de los cánceres de cérvix uterino y ano genitales. Los tipos de alto riesgo son el 16 y el 18 y se relacionan con el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino (31). En el año 2006 se licenció la primera vacuna efectiva contra éste virus. Los receptores de trasplantes tienen un mayor riesgo de malignidad relacionado con la infección por el HPV en comparación con pacientes sanos. (51)

En la actualidad, en Argentina se disponen dos formulaciones: una cuadrivalente y una nonavalente. La vacuna contra el HPV se incorporó en el año 2011 al calendario nacional de vacunación para todas las niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000, y en 2017 se amplía para todos los varones de 11 años nacidos a partir del año 2006. Por lo tanto, desde este año deben recibir la vacuna **tanto las niñas como los niños** de esa

edad. El esquema completo es de 2 dosis separadas por un intervalo mínimo de 6 meses. Si tiene más de 14 años se indican 3 dosis. Como estrategia adicional se recomienda la vacunación contra HPV a personas entre 11 y 26 años con VIH e inmunodeprimidos, con esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses) (52). Si no se completan todas las dosis antes del trasplante, las dosis adicionales se pueden reanudar a partir de 3 a 6 meses postrasplante. Hay datos limitados disponibles para la inmunogenicidad de la vacuna contra el HPV en el contexto posterior al trasplante.

Un estudio de 50 pacientes adultos postrasplante de 18 a 35 años de edad que recibieron tres dosis de vacuna contra el HPV cuadrivalente mostró que la respuesta de anticuerpos de tipo específica alcanzó el umbral en aproximadamente el 70% de la cohorte después de tres dosis; la respuesta dependía del tiempo de trasplante y tipo de trasplante. Esto fue similar a los resultados de otro estudio en 23 pacientes trasplantados de riñón de 9 a 21 años de edad que mostró respuestas de anticuerpos que oscilaban entre el 33 % y el 80 % dependiendo del tipo de HPV (53).

En Argentina ya está disponible la vacuna nonavalente recombinante Gardasil 9® que brinda protección contra los siguientes nueve genotipos del virus: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58; aprobada por ANMAT en marzo de 2020. La inclusión de cinco genotipos adicionales aumenta la protección a casi el 90% de las infecciones por HPV responsables del cáncer de cérvix, el 96% de cáncer anal, el 85 % de cáncer vaginal, el 87% para los cánceres vulvares y también un alto porcentaje de lesiones precancerosas.

Está indicada para la inmunización activa de mujeres y varones a partir de los 9 años, con esquema de 2 o 3 dosis en función de la edad (52):

- **De 9 a 14 años inclusive:** dos dosis (0, 6 a 12 meses). La segunda dosis entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera, se deberá administrar siempre una tercera dosis.
- **De 15 años en adelante:** tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera y la tercera al menos tres meses después de la segunda. Las tres dosis se deben administrar dentro del período de 1 año.
- **En personas inmunocomprometidas (HIV, trasplantadas de órganos sólidos o células hematopoyéticas):** el esquema es de tres dosis (0, 2, 6 meses).

Quienes recibieron una primera dosis de Gardasil 9® se les recomienda que completen el esquema con la misma vacuna. No existen datos sobre intercambiabilidad de Gardasil 9® con otras vacunas contra el HPV (54,55).

Considerar el uso de ambas vacunas hasta los 45 años de edad.

• **Herpes zoster (HZ):** La complicación más común del HZ es la neuralgia posherpética la cual puede persistir durante meses o incluso años. Las personas con inmunidad celular alterada, tienen un mayor riesgo de desarrollar HZ (68, 69). Los pacientes con trasplante de órgano sólido tienen principalmente déficit inmune celular, inducido por la terapia inmunosupresora crónica. Las tasas de incidencia de HZ observadas en los receptores de TOS son hasta 9 veces mayor en comparación con la población general (22–28 frente a 3–5/1000 personas-año, respectivamente) (69). Actualmente se dispone de la vacuna contra el herpes zoster recombinante con adyuvante, que consiste en una subunidad de 2 dosis (0,5 ml cada una) que contiene glicoproteína E recombinante en combinación con adyuvante (AS01B) (70), la cual puede ser administrada en pacientes inmunocomprometidos, a diferencia de la previa, a virus vivos atenuados. En nuestro país la vacuna ha sido aprobada para la prevención del herpes zoster y las complicaciones relacionadas ya que es una vacuna segura e inmunogénica. Se sugiere administrar la vacuna antes del trasplante; el intervalo mínimo entre dosis es de cuatro semanas (72, 73). Si la vacunación previa no es factible, se recomienda esperar de 6 a 12 meses después del trasplante, preferiblemente cuando la dosis de medicamentos inmunosupresores se reduzca (solo mantenimiento) y en ausencia de rechazo.

La HZRV se administra por vía IM en dos dosis separadas por 2 a 6 meses. En caso de inmunocomprometidos, pacientes que serán sometidos a tratamiento inmunosupresor o en lista de trasplante, se puede acelerar el esquema y aplicar la 2° dosis al mes de la anterior. Si el esquema no se completa en el tiempo indicado no debe reiniciarse, sino completarse. No está recomendado, por el momento, la revacunación (71, 72, 73).

- **Fiebre tifoidea:** se recomienda la utilización de vacuna inyectable polisacárida intramuscular en lugar de la vacuna oral atenuada en situaciones de riesgo (viajeros a áreas de alta endemicidad) (7). Efectividad no evaluada en TOS.
- **Encefalitis japonesa:** (virus muertos) puede indicarse sin complicaciones en viajeros a zonas endémicas con estadía de más de 30 días. Se puede administrar a receptores de TOS, administrado en 2 dosis, con 28 días de diferencia. Una dosis de refuerzo podría recomendarse para cualquier persona que haya sido vacunada más de un año y sigue en riesgo de exposición (48).
- **Peste:** (bacilos muertos) indicada en situaciones de riesgo (viajes a zonas endémicas).
- **Rabia:** (virus muertos) se recomienda en viajeros a países con enfermedad no erradicada dar 3 dosis de vacuna preexposición a los 0, 7 y 21 días; profilaxis postexposición tras mordedura, o contacto de heridas o mucosas con saliva de un animal sospechoso. (7,26, 28). con un régimen de 5 dosis: 1 dosis los días 0, 3, 7, 14 y 28 días.
- **Fiebre amarilla:** (virus vivos atenuados). Contraindicada en receptores de TOS. Debe sugerirse no viajar a la región endémica. Si es absolutamente necesario el viaje debe realizarse una carta de exención, certificada por autoridad pública.
- **Fiebre hemorrágica Argentina** (virus vivo atenuado): contraindicado en TOS. Evaluar posibilidad de cambio de actividad laboral.
- **Virus Sincicial Respiratorio:** La vacuna fue aprobada por ANMAT en Argentina para personas gestantes. La FDA y la EMA también la indican en adultos >60 años. Documento de posición de sociedades científicas alemanas 2023, la recomiendan en pacientes inmunosuprimidos. Hay un estudio en curso de eficacia en trasplantados (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05921903).

INMUNIZACIÓN PASIVA (PROFILAXIS POST EXPOSICIÓN)

Se sugiere evaluar indicaciones de acuerdo a estado de vacunación previo, tipo de exposición, etc en cada caso particular con un especialista en el área.

Varicela: hasta los 10 días de exposición (lo más tempranamente posible del contacto) dar Inmunoglobulina VZV: 625 Unidades en adultos IM; si no se dispone usar Gammaglobulina policlonal 400-500 mg/kg EV. Otra opción es la administración de aciclovir por vía oral, durante cinco días, iniciándose siete días después de la exposición. Hay escasa evidencia acerca de la eficacia del uso de aciclovir por vía oral como profilaxis postexposición en los huéspedes inmunocomprometidos. (74)

Sarampión: dentro de los primeros 6 días gammaglobulina polivalente 0.5ml/kg (máx 15ml).

HAV; Inmunoglobulina polivalente: 0.02ml/kg.

HBV: Inmunoglobulina HB 0.06ml/kg peso (máx 5 ml).

Rabia: Gammaglobulina IgM hiperinmune 20 UI/kg .IM.

Tétanos: Gammaglobulina IgM hiperinmune 250-500 UI IM.

Tabla I: recomendaciones para trasplante en adultos (7,14,22,33,43,48).

Vacuna	Tipo	Monitoreo	Pretx	Postx	Convi- vientes
Influenza	Inactivada	NO	1 dosis anual (OTOÑO)	1 dosis anual (OTOÑO)	SI
Hepatitis B	Inactivada	SI	40 µg: 0,1, y 6 meses. Rápidos: -0,1,2 -12 meses. -0-7-21 -días. -12 meses A los 2 meses testear AC: si negativo re vacunar.	Anual AntiHBs. Si <10UI/ml: dar refuerzo (40 ug).	NO
Hepatitis A	Inactivada	SI	1440 UI (0 y 6 meses)	Opcional monitoreo y revacunación	opcional
Doble (dT) o triple bacteriana (dTPa)	Inactivada	No	Basal: 0,1,6 meses Refuerzos ,cada 10 años (una vez en la vida adulta DTPa)	Basal: 0,1,6 meses Refuerzos cada 10 años (una vez en la vida adulta DTPa)	NO
Neumococo	Inactivada	NO	Secuencia 1: 1° dosis PPSV23 y a 12 meses PCV13. Refuerzo: PPSV23 a los 5 años de última PPSV23 o después de 65 años de edad (si se se vacunó antes de los 60) Secuencia 2: 1° dosis PCV13 y a las 8 semanas PPSV23 Refuerzo: PPSV23 a los 5 años de última PPSV23 o después de 65 años de edad (si se se vacunó antes de los 60) Secuencia 3: Ninguna previa: 1 dosis de PCV 20 Secuencia 4: si PPSV23: dar al 12 mes 1 a dosis de PCV 20 Secuencia 5: Si tiene esquema secuencial PCV13 + PPSV23 (1 o 2 dosis), dar refuerzo PCV 20 luego de 5 años de la última.	Idem pretrasplante	No
Varicela	Atenuada	SI	Mayores de 13 años: 2 dosis con 4-8 sem de diferencia.sc	NO	SI en seronegativos
Triple o doble viral	Atenuada	SI	1 dosis sc si seronegativo	NO	SI en seronegativos
Meningococo	Inactivada	NO	Según situación epidemiológica o esplenectomía.	idem	NO

Tabla 2: recomendaciones para trabajadores de la salud en contacto con pacientes trasplantados (7,43).

Vacuna	Tipo de vacuna	Existe combinada	Control de anticuerpos
Influenza	Inactivada	NO	NO
Hepatitis B	Inactivada	SI	SI
Hepatitis A	Inactivada		SI
Sarampión	Atenuada	Triple viral	SI
Varicela	Atenuada	NO	SI
SARS Cov 2	Inactivada	NO	NO

Tabla 3: recomendaciones para convivientes de pacientes trasplantados

Se recomienda completar esquemas primarios. No está recomendado el control serológico posterior (7,43, 48).

Vacuna	Tipo de vacuna	Existe combinada	Recomendación
Influenza	Inactivada	NO	anual
Hepatitis B	Inactivada	SI	
Hepatitis A	Inactivada		
Varicela	Atenuada	NO	dar a convivientes que no tienen Ac (si desarrolla erupción, el paciente no podrá estar en contacto con este familiar hasta que las lesiones estén en costra)
Polio oral	Atenuada	NO	Contraindicada, no debe utilizarse vacuna atenuada oral (OPV- Sabin) en pacientes trasplantados ni en los convivientes. (si familiar recibió sabin el paciente no podrá estar en contacto con este familiar por un mes)
SARS CoV 2	Inactivada	NO	

Tabla 4: vacunas contraindicadas luego del trasplante (43,48)

VACUNA
BCG
Sarampión/Rubeola /Parotiditis.
Viruela
Varicela
Polio OPV-Sabin
Fiebre hemorrágica Argentina
Fiebre amarilla
Dengue
Influenza inhalatoria
<i>Salmonella typhi</i> oral
Cólera oral
Rotavirus

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ljungman P. En : Plotkin:Vaccines, 4th ed., Saunders, Elsevier,2004. Pag: 163-164.
2. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR Morb Mort Wkly Rep 1993; 42 (RR-4) 1-18.
3. Hibberd PL, Rubin RH. Approach to immunization in the immunosuppressed host. Infect Dis Clin North Am. 1990;4(1):123-42.
4. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev. 1998; 11(1):1-26.
5. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. Clin Infect Dis. 2000; 30(6):857-69.
6. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. Clin Infect Dis. 2001; 33 Suppl 1:S15-21.
7. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. Am J Transplant. 2004;4 Suppl 10:160-3
8. Crosnier J, Junges P, Courouce A-M, et al. Randomized placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units. II. Haemodialysis patients. Lancet. 1981; 2:797-800.
9. Stevens C, Alter H, Taylor P, et al. Hepatitis B virus vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy. N Engl J Med 1984; 311:496-501.
10. Van Thiel D, el-Ashmawy L, Love K, et al. Response to hepatitis B vaccination by liver transplant candidates. Dig Dis Sci 1992; 37:1245-1249.
11. Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. Can J Gastroenterol, 2000; 14 (suppl B):59B-62B.
12. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, et al. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. Liver Transplant, 2001; 7:314-320.
13. Horlander JC, Boyle N, Manam R, et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. Am J Med Sci, 1999; 318:304-307.
14. Dominguez M, Barcena R, Garcia M, et al. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. Liver Transplant, 2000; 6:440-442.
15. Berberian G, Bonvehí P, Digniani C, Herrera F, Lepetic A, Paganini H, Rodríguez C, Rosanova M, Ruttimann R, Vidal G. Recomendaciones de vacunas. Infec. & Microb. Clínica, 2000; 12(sup 1):27.
16. Engler SH, Sauer PW, Golling M, et al. Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13:363-367.
17. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, et al. Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine. Transplantation 2000; 69:436-439.
18. Versluis D, Beyer W, Masurel N, et al. Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine, but not azathioprine. Transplantation 1986; 42:376-379.
19. Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, et al. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. Liver Transplant 2001; 7:311-313.
20. Soesman NM, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. J Med Virol 2000; 61:85-93.
21. engler TJ, Strnad N, Buhning I, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. Transplantation 1998; 66:1340-1347.
22. Fraund S, Wagner D, Pethig K, et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1999; 18:220-225
23. Ministerio de Salud, Secretaria de Programas Sanitarios, Subsecretaría de Programas de Prevención y Promoción, Dirección Nacional de Epidemiología y Departamento de Inmunizaciones: Normas Nacionales de Vacunación. Ed. 2003-2004.
24. Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D, Eraksoy H, Yildiz A, Celik AV, Kayacan SM, Badur S. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. Clin Transplant. 2000; 14(1):61-5.

25. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(3):357-64.
26. Linnemann CC Jr, First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med.* 1986; 146(8):1554-6.
27. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Perez-Saenz JL, de la Torre-Cisneros J. Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(9):448-61.
28. Lynfield R, Herrin JT, Rubin RH. Varicella in pediatric renal transplant recipients. *Pediatrics.* 1992; 90(2 Pt 1):216-20.
29. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics.* 1997; 99(1):35-9. , 1997
30. Kitai IC, King S, Gafni A. An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1993; 17(3):441-7.
31. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-2): 1–24.
32. Human papillomavirus infection. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl 10): 95–100.
33. Avery RK y Michaels M. Update on Immunizations in Solid Organ Transplant Recipients: What Clinicians Need to Know. *Am J of Transplant* 2008; 8: 9–14.
34. Ner Z, Ross LA, Horn MV et al. Bordetella bronchiseptica infection in pediatric lung transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 413–417.
35. Chow J y Golan Y. Vaccination of Solid Organ Transplantation Candidates. *CID* 2009; 49: 1550-6.
36. Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr. Transplantation* 2006; 10:536-548.
37. Sester M, Gärtner B. Vaccination of the solid organ transplant recipient. *Transplantation Reviews* 22(2008)274-284.
38. Ballout A, Goffin E. Vaccination for adult Solid Organ Transplant recipient: Current Recommendations. *Transplantation Proceedings*, 37, 2826-2827 (2005)
39. Campbell AI, Herold BC. Immunization of pediatric solid organ transplantation candidates : Immunization in transplant candidates. *Pediatr Transplantation* 2005; 9:652-661.
40. Emery V, Einsele H. Immunotherapy and Vaccinations after Transplant: The Present, the Future. *Infect Dis Clin N Am* 24(2010)515-529.
41. Cohn J, Blumberg E. Immunization for renal transplant candidates and recipients. *Nature clinical Practice Nephrology.* January 2009. Vol. 5 N°1. 46-53.
42. Ministerio de Salud, Secretaría de Programas Sanitarios, Subsecretaría de Programas
43. Subsecretaría de Prevención y Promoción, Dirección Nacional de Epidemiología y Departamento de Inmunizaciones: Normas Nacionales de Vacunación. Ed. 2008.
44. British HIV Association. Immunization Subcommittee. Immunisation Guidelines for HIV-infected adults. First edition. April 2006.
45. Chadwick D, Geretti A. Immunization of the HIV infected traveler. *AIDS* 2007; 21:787-794.
46. Actualización de recomendaciones sobre vacunas. Comisión de Vacunas 2008. Sociedad Argentina de infectología.
47. Danziger-Isakov L, Kumar D; 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 [published correction appears in *Clin Transplant.* 2020 Mar; 34(3):e13806]. *Clin Transplant.* 2019; 33(9):e13563. doi:10.1111/ctr.13563
48. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Adult Immunization Schedule: United States 2009. *Annals of internal Medicine.* 6 January 2009. Vol 150, Number 1:40-45.
49. Fabrizi F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B revaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Jun; 12(6):1204-11
50. Radziszewski A, Gajda M. The evaluation of the effectiveness of multiple dose intradermal hepatitis B revaccination in hemodialyzed patients not responding to standard methods of immunization. *Przegl Lek.* 2007; 64(7-8):470-5
51. Choy BY, Peiris JS. Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002 Nov; 2(10):965-9.

52. Stucchi RSB, Lopes MH, Kumar D, Manuel O. Vaccine Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 2):S72-S80. doi:10.1097/TP.0000000000002012
53. Perez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J, et al. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1040 e11–1048
54. Lin CC, Chen CL, Concejero A, et al. Active immunization to prevent de novo hepatitis B virus infection in pediatric live donor liver recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(1):195–200
55. Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Schwartz Sørensen S, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients A registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant*. 2019;19(1):156–165
56. Ministerio de Salud, Lineamientos técnicos. Manual del vacunador. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vacunación contra el virus del papiloma humano (vph) 2017. <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/novedadvph>
57. Nelson DR, Neu AM, Abraham A, Amaral S, Batsky D, Fadrowski JJ. Immunogenicity of human papillomavirus recombinant vaccine in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):776–784
58. ANMAT. Vacuna del virus del papiloma humano: seguridad y eficacia. Actualización 30 de julio de 2017
59. http://www.anmat.gov.ar/ets/vacuna_hpv_12-12-17.pdf.
60. Bosch FX, Moreno D, Redondo E et al. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *Semergen* 2017;43:265-276. DOI: 10.1016/j.semerg.2017.04.010
61. Pittet LF, Veroleet CM, McLin VA, et al. Multimodal safety assessment of measles-mumps-rubella vaccination after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19:844–854.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:13–15
63. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:521–526.
64. Jeon HJ, Ro H, Jeong JC, et al. Efficacy and safety of hepatitis A vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:511–515.
65. World Health Organization (WHO). WHO position paper on hepatitis A vaccines—June 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:261–276
66. Actualización del consenso covid-19 y trasplante de órgano sólido, Comisión de Infecciones en Trasplante de Órgano Sólido, SADI, versión 6. 13 de Noviembre de 2022. <https://drive.google.com/file/d/13EiUJkrZhtyXf7uHfcR8Z-DC6nXg0x0P/view>
67. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients [Internet]. Vol. 325, *JAMA*. 2021. p. 2204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.7489>
68. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA* [Internet]. 2021 Jul 23; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.12339>
69. Barcan L, Pujato N, Temporiti E, Giorgio P, Ríos M, Smud A. Vacunas contra COVID-19 en Trasplante de Órgano Sólido: estado actual [Internet]. *Revista Argentina de Trasplante*. 2021. Available from: https://mcusercontent.com/1d371ca4bc782e92b8272b467/files/c32269fb-clae-7b22-2d2b-5376abff1dd0/RATX_VI3N2_consenso.pdf
70. The Transplantation Society. COVID-19 Guidance Focused Review: SARS-CoV-2 Vaccines in Transplant Recipients [Internet]. Available from: <https://tts.org/tid-about/tid-officers-and-council?id=749>
71. Resumen de recomendaciones vigentes para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19, Ministerio de salud Argentina, 5 de junio de 2023.
72. Fernández-Ruiz M, Origiñen J, Lora D, et al. Herpes zoster in kidney transplant recipients: protective effect of anti-cytomegalovirus prophylaxis and natural killer cell count. A single-center cohort study. *Transpl Int* 2018; 31:187–97
73. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014; 4:e004833
74. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, 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*. 2020;70(2):181–190. doi:10.1093/cid/ciz177
75. Recomendaciones 2023 de Vacunación contra el Herpes Zoster, comisión de vacunas, SADI, 2023. <https://drive.google.com/file/d/1MmdnqLb2AJY7gef13uHLknrOrAY-DNvb/view>

76. Food and Drug Administration. Shingrix [package insert], revised: 07/2021. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2021. [https://www.fda.gov/ media/108597/download](https://www.fda.gov/media/108597/download)
77. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(3):80-84. Published 2022 Jan 21. doi:10.15585/mmwr.mm7103a2
78. Fundamento de la introducción de la vacuna contra la varicela. Lineamientos técnicos. Ministerio de salud Argentina, 2015. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000774cnt-2015-04_lineamientos-varicela.pdf
79. Matteo Mombelli, Dionysios Neofytos, Uyen Huynh-Do, et al. The Swiss Transplant Cohort Study, Immunogenicity of High-Dose Versus MF59-Adjuvanted Versus Standard Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: The Swiss/Spanish Trial in Solid Organ Transplantation on Prevention of Influenza (STOP-FLU Trial), Clinical Infectious Diseases, 2023.

I-RECOMENDACIONES DE LA VIDA DIARIA PARA EL PACIENTE TRASPLANTADO

Estas recomendaciones deben mantenerse de por vida, especialmente los primeros 6 meses postrasplante o cuando la inmunosupresión se aumenta por episodios de rechazo (1-8).

Higiene de manos con agua y jabón o con alcohol gel	<p>Siempre antes de preparar comidas y de comer.</p> <p>Después de cambiar pañales, regar o tocar plantas y flores, tocar tierra, animales o mascotas, tocar elementos que tomaron contacto con secreciones o excretas de humanos o animales.</p> <p>El lavado de manos de los niños debe estar supervisado por un adulto.</p>
Procedimiento invasivos de piel y mucosas	<p>Los primeros 6 meses evitar tratamientos odontológicos excepto los de urgencia.</p> <p>Se desaconseja el uso de inyecciones endovenosas, subcutáneas o intradérmicas (ej drogas ilícitas, mesoterapia, toxina botulínica). Evitar tatuajes y piercing.</p>
Prevención de Infecciones Respiratorias	<p>Concurrir al hospital con barbijo (en lo posible N95) o usar el mismo en caso de no poder evitar alguna de las situaciones siguientes.</p>
	<p>Evitar contacto a menos de 2 metros de distancia con personas que presenten infección respiratoria. Si no se puede evitar, el trasplantado y la persona infectada, deberán utilizar barbijo quirúrgico.</p>
	<p>Evitar fumar tabaco y marihuana</p>
	<p>Evitar áreas con elevada concurrencia (shopping, subtes, etc)</p>
	<p>Evitar concurrir a cárceles, refugios para personas sin hogar, y entornos de atención médica (mayor riesgo de exposición a TBC)</p>
	<p>Evitar exposición a áreas en construcción, excavación, escombros o remodelación y el ingreso a cuevas (esporas de hongos)</p>
	<p>No debe realizar actividades de cultivo y jardinería, ni uso de compost, mulching, fertilizantes, ni manipular vegetales en descomposición (exposición a esporas de hongos).</p>
Contacto con animales	<p>Lavarse las manos cuidadosamente luego de cada contacto</p> <p>Mascotas.</p> <p>Evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adquirir mascotas menores de 6 meses de edad. • contacto con animales que presenten diarrea. • contacto con reptiles, iguanas, tortugas, pollos, patos (infecciones por <i>Salmonella</i>). • hacer la limpieza de excretas de la mascota o limpieza de peceras. • Delegar el cuidado y limpieza de los elementos de las mascotas a otra persona. En caso de tener que realizarla, utilizar guantes para la limpieza y descartarlos. <p>Riesgo ocupacional: trasplantados que trabajan con animales (Ej: veterinarios) deben evitar hacerlo durante los períodos de mayor inmunosupresión. A su regreso laboral, minimizar el contacto directo con animales, especialmente si están enfermos.</p>
Viaje seguro	<p>Consulta pre-viaje a infectólogo con 2 meses de anticipación.</p>
Sexo seguro	<p>Se recomienda el uso de profiláctico (excepto en pareja monogámica estable). Evitar la exposición oral a la zona perianal. Se aconseja la higiene de manos después de las relaciones sexuales.</p> <p>Control ginecológico cada 6 meses. Consultar ante lesión genital.</p>
Vacunaciones	<p>Debe consultar después de los 2 meses del trasplante con el Servicio de Infectología para comenzar el plan de vacunación.</p> <p>Los convivientes pueden requerir o tener vacunas contraindicadas.</p>

Bebidas seguras	<p>El agua de red es segura. Si hay dudas de su calidad hervirla por más de 1 minuto. Conservar en heladera hasta 3 días.</p> <p>Son seguras las aguas envasadas de marca reconocida, gaseosas en lata o en botella y jugos de fruta pasteurizada.</p> <p>Los filtros de agua: solo remueven partículas y no sirven para potabilizar aguas de pozo o aguas de red de dudosa calidad. En esos casos, aunque la haya filtrado, debe hervir por más de 1 minuto.</p> <p>Prohibir beber agua de lagos o ríos, por el riesgo de infección por <i>Giardias</i>, <i>Cryptosporidium</i> y bacterias.</p> <p>Evitar nadar en aguas que puedan estar contaminadas (lagos, ríos, piscinas) e ingerir las mismas.</p> <p>El mate puede tomarse después del 6to mes (agua hervida y mate de uso exclusivo). El té es seguro (agua hervida). El café es seguro.</p>
Alimentos seguros	<p>Puede utilizarse vajilla y utensilios reusables.</p> <p>Lavar las manos antes y después de manipular alimentos.</p> <p>Preparar los alimentos sobre superficies limpias y con elementos limpios. Tablas separadas. Lavar latas antes de abrir.</p> <p>No dejar alimentos preparados fuera de la heladera por más de 2 hs. Separar alimentos crudos y cocidos dentro de la heladera.</p> <p>Siempre recocinar alimentos precocidos (ej: salchichas, alimentos freezados). Todas las carnes deben estar bien cocinadas.</p> <p>No ingerir alimentos provistos por venta ambulante, establecimientos de comida rápida o ensaladas de los restaurantes.</p>

Listado de alimentos de consumo frecuente:

	PERMITIDOS	EXCLUIDOS
Lácteos	<p>Leche y derivados pasteurizados.</p> <p>Quesos pasteurizados.</p>	<p>Productos lácteos no pasteurizados (ej. Quesos o mantecas de campo)</p> <p>Quesos tipo camembert, feta, brie, fresco y yogurt con probióticos: no consumir en especial el primer año.</p>
Vegetales y Frutas	<p>Vegetales y fruta muy bien lavados y pelados.</p> <p>Jugos de fruta o de vegetales pasteurizados.</p>	<p>Vegetales y frutas crudas no peladas o con limpieza deficiente.</p> <p>Brotes de alfalfa, soja, etc. Jugos de fruta o vegetales no pasteurizados.</p>
Carnes y derivados	<p>Vacuna, pollo, pescado, pavo y jamón, muy bien cocidos.</p> <p>Huevos frescos cocidos.</p>	<p>Mariscos y Pescado crudo</p> <p>Carnes crudas</p> <p>Carnes poco cocidas.</p> <p>Salchichas crudas.</p> <p>Huevo crudo o poco cocido</p> <p>Mayonesa casera, salsa holandesa, salsa cesar casera.</p> <p>Sabayón casero</p>
Fiambres	<p>Fiambres en envases individuales después del año.</p>	<p>Nunca: Paté casero o</p> <p>Pasta de carne casera.</p> <p>Evitar fiambres, embutidos y chacinados el primer año.</p>

PANDEMIA COVID19: RECOMENDACIONES GENERALES PARA EVITAR EL CONTAGIO DE CORONAVIRUS

- Reforzar las recomendaciones de prevención de infecciones respiratorias
- Utilizar barbijo triple capa (barbijo quirúrgico) bien oclusivo o con tapabocas de tela encima, cuando salga del domicilio, se desplace en medios de transporte públicos, asista a centros de asistencia médica, etc
- Lavado de manos frecuente con agua y jabón o alcohol en gel >60%.
- Mantener distanciamiento social (2 metros de distancia) de otras personas.
- Evitar las actividades sociales, fundamentalmente en lugares cerrados con concurrencia importante de personas.
- Cubrirse la nariz y la boca con el pliegue codo o usar un pañuelo descartable al toser o estornudar y luego desecharlo.
- Evitar tocarse los ojos, la nariz o la boca.
- Ventilar los ambientes.
- Limpiar frecuentemente las superficies y los objetos que se usan con frecuencia con sol acuosa de alcohol al 70% o solución de lavandina (10 ml lavandina 55g/l en 10 litros de agua).
- No compartir mate.
- Evitar contacto con personas con fiebre o enfermedad respiratoria aguda.
- Recibir la vacuna antigripal y el esquema secuencial contra el neumococo según recomendaciones nacionales. Los convivientes también deben recibir la vacuna antigripal.
- Evitar la concurrencia a centros de salud. Establecer canales de comunicación no presencial con el equipo de Trasplante.
- Consulta telefónica inmediata al equipo de trasplante de su centro y a los teléfonos otorgados por el gobierno en las distintas provincias (ver abajo) ante la presencia de fiebre y/o síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta o dificultad respiratoria) o diarrea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avery RK, Michaels MG. Strategies for safe living following solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9): e13519
2. Pergam, S. "Infection prevention in transplantation." *Current infectious disease reports* 18.2 (2016): 1-10.
3. Foods to Avoid After Transplantation | National Kidney Foundation. <https://www.kidney.org/atoz/content/foods-avoid-after-transplantation>
4. Pets and Cancer: How To Care for Yourself & Your Furry Friends During Treatment. <https://www.lls.org/article/pets-and-cancer-how-care-yourself-your-furry-friends-during-treatment>
5. Lindup, Matti, et al. "Real-life food-safety behavior and incidence of foodborne infections in solid organ transplant recipients." *American Journal of Transplantation* 20.5 (2020): 1424-1430.
6. INFORMACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA PACIENTES TRASPLANTADOS Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Versión 1. (Enero / 2021)
7. Jain A, Humar A, Lien D, Weinkauff J, Kumar D. Strategies for safe living among lung transplant recipients: a single-center survey. *Transpl Infect Dis*. 2015 Apr;17(2):185-91. doi: 10.1111/tid.12354. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25728826.
8. Ardura MI, Coscia LA, Meyers MR. Promoting safe sexual practices and sexual health maintenance in pediatric and young adult solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2021 Feb;25(1):e13949. doi: 10.1111/petr.13949. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33491268.

INTRODUCCIÓN

La diarrea es una complicación frecuente del período post trasplante. Se denomina diarrea cuando el paciente presenta 3 o más deposiciones líquidas por día (o > 200 g/día). Se define que la misma es aguda si la duración es menor a 2 semanas, mayor a 24 horas y persistente 2 a 4 semanas, y crónica más de 4 semanas de duración (1). La presentación clínica es similar que en pacientes no trasplantados. Además de generar molestias, la presencia de diarrea puede desencadenar deshidratación, pérdida de peso, alteración de los niveles séricos de los inmunosupresores, deterioro de la función renal y pérdida del injerto (1,2,3). Por lo antes dicho una búsqueda de la causa de la diarrea mayor a 24 hs de evolución es imprescindible para ayudar en la prevención de eventos adversos y otorgar una terapia adecuada.

La mayoría de los estudios concuerda que los medicamentos son la causa más frecuente de diarrea en esta población, siendo el micofenolato el medicamento más implicado.

El uso de antibióticos (ATB) en forma empírica para el tratamiento de estos pacientes no ha demostrado beneficios. A esto se suma que existen patologías, como la diarrea por *Clostridiodes difficile* y el Síndrome Urémico hemolítico, en las cuales no sólo que no se benefician del uso de antibióticos, sino que empeoran el cuadro. Por otro lado, no hay que olvidar el incremento de patógenos multirresistentes que fue fomentado por el uso irracional de ATB. Por lo tanto, el uso de tratamiento empírico con un antibiótico debería considerarse únicamente en:

- Pacientes gravemente enfermos.
- Alta frecuencia de las deposiciones (> 6 /día).
- Síntomas persistentes durante más de 1 semana.
- Fiebre y/o diarrea con sangre, moco o pus.

En estos casos el fármaco de elección es la ciprofloxacina (recordar que la resistencia se encuentra en incremento) o un macrólido (1,34).

MANEJO

Hay pocos datos de la correcta aproximación diagnóstica en pacientes con diarrea y trasplante (Tx). Los episodios autolimitados no necesitan de pruebas diagnósticas, cambios en la inmunosupresión ni tratamientos específicos.

A continuación, se describe un algoritmo de estudio escalonado de las diarreas (1,2,6). El mismo debería adaptarse a cada paciente según los datos clínicos que nos puedan orientar a determinada patología.

1° paso: suspender todas las drogas no inmunosupresoras que presenten entre sus efectos adversos diarrea (laxantes, antiácidos a base de magnesio, inhibidores de la bomba de protones, cimetidina, ranitidina, AINES, vitaminas, minerales y/o suplementos). También interrogar sobre el consumo de algunos téis de hierbas que contienen senna u otros laxantes “naturales”.

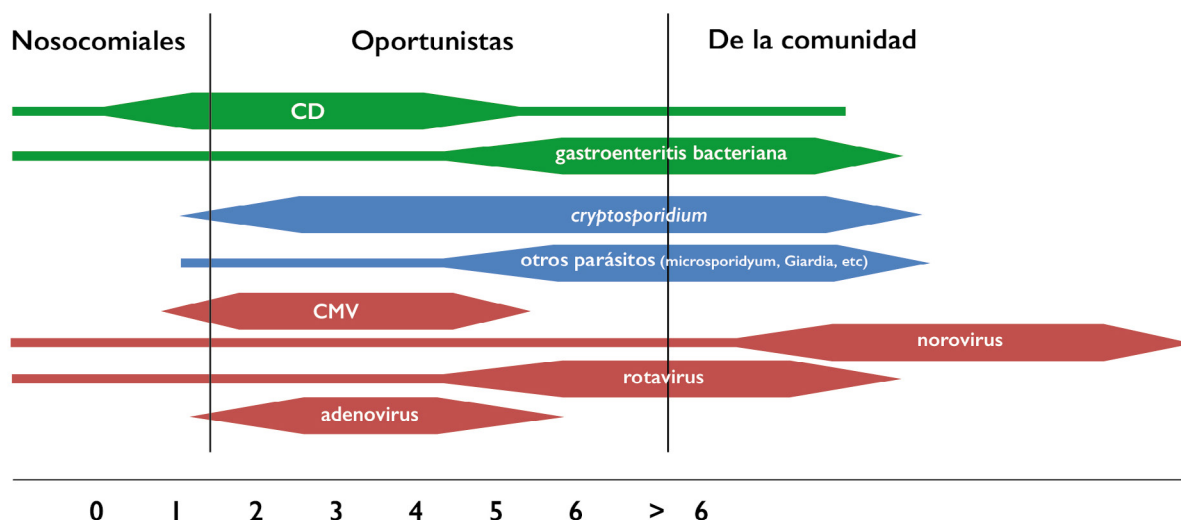
2° paso: pruebas basales (leucocitos en materia fecal, coprocultivo, examen parasitológico de materia fecal, búsqueda de *Clostridium difficile* en materia fecal y carga viral en plasma de Citomegalovirus -CMV-).

3° paso: búsqueda en materia fecal de *Microsporidium*, *Isospora* y *Cryptosporidium*. Si estos también resultan negativos, descartar sobrecrecimiento bacteriano o realizar, si se justifica, un tratamiento empírico para dicha patología.

4° paso Videocolonoscopia (VCC) y biopsias: solo permitía llegar a un diagnóstico específico en un 10% de los casos siendo de mayor utilidad para diagnosticar linfomas, enfermedad intestinal por CMV (en caso de viremia negativa) y causas menos comunes como Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Está muy difundido, en algunos países, el uso de PCR multiplex de materia fecal. Estas técnicas aumentan la probabilidad de identificar un patógeno del 26 al 72% si las comparamos con las técnicas tradicionales (1). Por el momento se requieren estudios coste-eficacia ya que las mismas son caras para recomendarlas en forma rutinaria.

Figura 1 - Patógenos infecciosos más probables según tiempo del trasplante



A continuación, describiremos brevemente algunos datos relevantes de las causas más frecuentemente implicadas.

Micofenolato:

Existen en el mercado dos formulaciones: micofenolato mofetil y micofenolato sódico. El micofenolato mofetil está frecuentemente asociado con diarrea, pero también puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia y anorexia. La incidencia informada de toxicidad gastrointestinal para esta droga es del 40-85%, y es la razón más común para la suspensión de la misma. Esta toxicidad depende de la dosis y de los niveles plasmáticos. La interrupción de la droga puede disminuir la diarrea ya sea porque el inmunosupresor era la causa de la misma, por disminución de la toxicidad o por disminución del daño por patógeno específico (por ej reportes en norovirus) al disminuir la dosis de inmunosupresor que mejora el cuadro infeccioso (8,9). En la anatomía patológica de biopsias se puede observar marcada apoptosis de células crípticas, cambios reparativos/reactivos estromales con atipias citológicas epiteliales, aumento de células neuroendocrinas y distorsión arquitectural glandular, en partes similares a los observados en biopsias de pacientes con reactivación de una enfermedad inflamatoria intestinal mientras que a nivel duodenal se observa atrofia vellositaria (8).

El manejo de la inmunosupresión en presencia de diarrea es un tema aún no resuelto. Una consecuencia negativa de la interrupción del micofenolato es el aumento de la tasa de rechazo agudo y crónico del injerto. La interrupción del micofenolato puede triplicar el riesgo de rechazo, mientras que una reducción de la dosis de $\geq 50\%$ lo duplica. Por esto se debe realizar una evaluación minuciosa de otras posibles etiologías antes de implicar a una medicación inmunosupresora como la culpable de la diarrea. Se recomienda que, si se implica a la droga como la responsable de los síntomas, se debe reducir la dosis de micofenolato mofetil o cambiar por la formulación sódica. Si el paciente no puede tolerar al menos 50% de la dosis recomendada cambiar a otro grupo de drogas inmunosupresoras (6,8,10).

Clostridium Difficile (CD):

En los últimos 10 años se ha reportado un aumento de la prevalencia de esta patología y, si consideramos la diarrea de inicio nosocomial o la que ocurre dentro de los primeros meses del trasplante, es la causa infecciosa más frecuentemente (media de presentación desde el Tx: 51 días IIQ 23-105). La incidencia varía entre las distintas series de <1% a 23%, siendo menor en los Tx renales y mayor en los Tx hepáticos y pulmonares (1,10,11,12,13).

Dentro de los factores de riesgo clásicos para CD se encuentran:

- uso reciente de antibióticos (hasta en un 20% de los pacientes Tx de órganos sólidos que tienen diarrea por CD no tienen este antecedente).
- uso inhibidor de la bomba de protones (factor de riesgo para recurrencia).
- edad avanzada (>65 años).
- hospitalización prolongada.

Entre los factores de riesgo propios de esta población de receptores encontramos (1):

- uso de inmunosupresores
- edad >55 años.
- uso de timoglobulina antilinfocítica.
- re-trasplante.
- tipo de órgano trasplantado (más alta en trasplante hepáticos).
- hipogammaglobulinemia post Tx.

Es más común observar en Tx formas más severas que en inmunocompetentes, 5-29% se presentan como formas graves y, hasta en un 12,4% se reportan infecciones con la cepa NAPI (hiper toxigénica).

El diagnóstico y tratamiento no difiere de aquellos pacientes no trasplantados. Presentan una tasa de recaída del 28.6-33% y una mortalidad global 27.8% y asociada del 2,3 y 8,5%, (OR 2,48 IC 95% 2,22-2,7) (10, 11,13). En cuanto al trasplante de microbiota fecal hay datos limitados en esta población.

Diarreas bacterianas

A continuación, el cuadro expone los tratamientos de las infecciones bacterianas más frecuentes (4).

Bacteria	Indicación de tratamiento en Tx.	Tratamiento de elección/duración
<i>Salmonella sp.</i>	Todos	Ciprofloxacina/ceftriaxona (evaluar según resistencia) por 10-14 días
<i>Shigella sp.</i>	Todos	Azitromicina o ciprofloxacina por 3-5 días
<i>Campylobacter jejuni</i>	Todos	1 línea: Macrólidos (azitromicina, claritromicina) 2 línea: ciprofloxacina Por 3-5 días
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Cuadros graves	Ciprofloxacina o doxiciclina. Sepsis: ceftriaxona. Por 3-5 días.

Cryptosporidium

A diferencia de las personas inmunocompetentes en quienes se presenta como brotes de diarrea autolimitada, en pacientes trasplantados se presenta como diarrea profusa y persistente. La mediana de presentación es de 4 años pos Tx. Suele presentarse con sus complicaciones, la más frecuente el síndrome de malabsorción, y la esteatorrea. El diagnóstico se realiza por la detección de ooquistes en materia fecal, Inmunofluorescencia o ELISA (estas dos últimas no disponibles en Argentina). No hay tratamiento óptimo y las recurrencias de esta patología son muy frecuentes. Se recomienda reducir la inmunosupresión y se recomiendan como alternativas de tratamiento la nitazoxanida, la azitromicina, la espiamicina, el cotrimoxazol o las quinolonas, pero ninguna de ellas con una evidencia contundente a su favor (14,15,16).

Citomegalovirus (CMV)

La enfermedad por CMV se puede presentar con colitis, esofagitis, gastritis y enteritis. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, diarrea y fiebre (1). En el laboratorio podemos hallar leucopenia y trombocitopenia, y, mucho menos frecuentemente hepatitis. La CV en sangre puede ser negativa (44.3-47%), en la VCC podemos observar úlceras (solitarias, múltiples) colitis difusa, lesiones polipoides, raramente: pseudomembranas. Para la confirmación etiológica el tejido afectado debe presentar el efecto citopático viral o cuerpos de inclusión o técnicas de inmunohistoquímica o de hibridación in situ positivas. El tratamiento es mínimo es de 3 semanas, si la viremia es positiva se requiere además su negativización para suspender el tratamiento. No es necesaria VCC de control salvo empeoramiento clínico para evaluar diagnósticos alternativos. Más información en el capítulo de CMV (17).

Norovirus

Representa el 17% al 26% de todas las diarreas severas en el post trasplante. Se presenta como una enfermedad bifásica que consta de una primera fase aguda inicial con náuseas, vómitos, diarrea significativa (10-20 deposiciones por día acuosas), dolor abdominal, y en menos de la mitad de los casos fiebre. En este período es común la deshidratación y la falla renal. Una vez pasada esta etapa sigue la fase crónica que se caracteriza por ciclos de deposiciones normales seguidos por períodos de diarrea. Esta evolución crónica se ve en la gran mayoría de los pacientes y presentan una excreción viral prolongada: 289 días (rango intercuartílico 97 - 898). Esta etapa se caracteriza por un síndrome de malabsorción la cual se acompaña de importante pérdida de peso (1). El método diagnóstico es por medio de técnicas de PCR en materia fecal. No hay tratamiento específico para este patógeno. Hay estudios que plantean el uso de ribavirina, nitazoxanida e inmunoglobulinas, pero los resultados no son concluyentes (18,19,20). Se aconseja reducción de la inmunosupresión o cambio a régimen basado en mTOR (sirolimus, everolimus). Esta última recomendación se basa en el efecto antiviral indirecto de estas drogas, aunque su utilidad clínica proviene de informes de casos limitados (21).

Coronavirus:

Los pacientes trasplantados tienen una presentación clínica similar de la enfermedad por COVID-19 pero en ellos es más frecuente la ausencia de fiebre y la presentación con formas atípicas, principalmente los síntomas gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) que pueden estar presentes hasta en un cuarto de los pacientes. Debemos tenerlo presente como diagnóstico diferencial en pacientes trasplantados que se presentan con diarrea aguda (22, 23, 24).

Sobre-crecimiento bacteriano

Es responsable del 10% de las diarreas post trasplante.

Entre los factores de riesgo se encuentran:

- trastornos de los mecanismos antibacterianos intestinales (déficit de inmunoglobulina A, insuficiencia pancreática, aclorhidria)

- disminución de la motilidad intestinal o alteraciones anatómicas (resección ileocecal, síndrome del asa ciega)

La presentación clínica es con síntomas inespecíficos como dolor o malestar abdominal, distensión, calambres y meteorismo. También está descrita la diarrea crónica y en casos severos, puede producir esteatorrea y síndrome de malabsorción (25).

La técnica recomendada para el diagnóstico es el cultivo cuantitativo del aspirado yeyunal la cual es una prueba muy dificultosa por lo que muchas veces se utiliza en la clínica el test del hidrógeno espirado (sensibilidad: 31-44% y especificidad: 80-86%). Dadas estas dificultades, cuando la sospecha es alta se recomienda el tratamiento empírico. La droga de elección es la rifaximina con una tasa de curación mayor del 80%. Otros antibióticos que también son de utilidad son el metronidazol y la gentamicina. Siempre que sean posibles se debe intentar corregir el trastorno subyacente que favorece esta patología (25).

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnosis and Management of Diarrhea in Solid Organ Transplant Recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Angarone, MI and Snyderman, DR2 on behalf of the AST ID Community of Practice. Clin Transplant. 2019 26:e13550
2. Diarrhea in solid organ transplant recipients Angarone M. and Ison M. Curr Opin Infect Dis 2015; 28:308–316
3. Diarrhea in solid-organ transplant recipients: a review of the evidence Abhishek Deshpande Ch., Larson A. Curr Med Res Opin 2013; 29:1315–28
4. Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. Lübbert C. Expert Review Of Anti-infective Therapy 2016;14(2): 193–206
5. Diagnostic Yields in Solid Organ Transplant Recipients Admitted With Diarrhea Echenique I., Penugonda S., Stosor V, et al, Clinical Infectious Diseases 2015;60(5):729–37
6. Diarrhea After Kidney Transplantation: A New Look at a Frequent Symptom Aulagnon F. Scemla A., DeWolf S., et al Transplantation 2014;98(8)
7. Diarrea aguda en trasplantes renales y reno-pancreáticos. Carena A., Boughen S, Gagliardi MS MEDICINA (Buenos Aires) 2015; 75: 29-36
8. Severe Enteropathy From Mycophenolate Mofetil Jehangir A., Shaikh B., Hunt J., et al ACG Case Reports Journal 2016;3(2)
9. Mycophenolate mofetil in liver transplantation: A review Kaltenborn A., Schrem J., Ann Transplant, 2013;18: 685-696
10. Fecal Microbiota Transplantation for Refractory *Clostridium difficile* Colitis in Solid Organ Transplant Recipients R. J. Friedman-Moraco, A. K. Mehta, G. M. Lyon Am J Transplant. 2014; 14(2): 477–480.
11. Management of *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile* infection (CDI) in Solid Organ Transplant Recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Community of Practice Kathleen M. Mullane, Erik R. Dubberke, on behalf of the AST ID Community of Practice Clin Transplant. 2019 19:e13564.
12. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection after kidney and pancreas transplantation Shah S., Tsapepas DS., Kubin CJ., et al Transplant Infectious Disease 2013: 1398-2273
13. Outcomes of *Clostridium difficile* infection in recipients of solid abdominal organ transplants Hsu JL, Enser JJ, et al Clin Transplant 2014 ;28:267–273
14. Genotyping of *Cryptosporidium* Species and Their Clinical Manifestations in Patients with Renal Transplantation and Human Immunodeficiency Virus Infection Dey A., Ghoshal U., Agarwal V., et al. Journal of Pathogens 2016, ID 2623602
15. Prevalence, clinical presentation and treatment outcome of cryptosporidiosis in immunocompetent adult patients presenting with acute diarrhoea Ali S, Mumar S, Kalam K., et al JPMA 2014; 64: 613
16. *Cryptosporidium* infection after renal transplantation in an endemic area Bhaduria D., Goel A., Kaul A., et al Transplant Infectious Disease 2015 ISSN 1398-2273
17. Cytomegalovirus Infection of the Ileoanal Pouch: Clinical Characteristics and Outcomes McCurdy J., Loftus E., Tremaine W, et al Inflamm Bowel Dis. 2013;19(11):2394–2399
18. Diarrhea caused by viruses in transplant recipients Lee L. And Ison M. Transplant Infectious Disease, 2014: ISSN 1398-2273
19. Prolonged norovirus infection after pancreas transplantation: a case report and review of chronic norovirus. Echenique IA., Stosor V., Gallon L., et al. Transplant Infectious Disease, 2015: ISSN 1398-2273
20. Treatment of norovirus infections: Moving antivirals from the bench to the bedside Kaufman S., Green K. and Korbac B. Antiviral Res. 2014;105:80–91
21. mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis Xie X., Jiang Y., Lai X., et al et al. BMC Nephrology 2015;16:91
22. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, et al Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. Am J Transplant. 2020 Jul;20(7):1768-1772.
23. Mario Fernández-Ruiz 1, Amado Andrés 2, Carmelo Loinaz COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain Am J Transplant . 2020 Jul;20(7):1849-1858.
24. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter Am J Transplant 2020 Jul;20(7):1800-1808
25. Infectious Diarrhea: An Overview Dickinson B. & Surawicz C. Curr Gastroenterol Rep (2014) 16:399

K-SÍNDROMES CLÍNICOS 2: INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN TOS

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son unas de las infecciones más comunes en TOS, siendo la complicación infecciosa más frecuente en receptores de trasplante renal(RTR), con una alta tasa de bacteriemia secundaria [1–7].

La ITU puede alterar la función del injerto renal, lo que reduce potencialmente la supervivencia del injerto y del paciente, y produce un aumento en la tasa y costo de hospitalización[1,3,4,8]. Aunque la ITU puede ocurrir en cualquier momento después del trasplante, la mayoría de los casos ocurren durante los primeros 6 meses después del mismo [6].

Distinguir entre Bacteriuria asintomática y una ITU es un desafío que debemos enfrentar.

DEFINICIONES [2,6–11]:

Bacteriuria Asintomática (BA) Recuento $\geq 10^5$ UFC/ml de orina, en ausencia de síntomas urinarios, en dos muestras sucesivas con igual germen en la mujer o una sola muestra en el hombre.

Cistitis: Presencia de bacteriuria ($\geq 10^3$ UFC/ml) y manifestaciones clínicas de disuria, frecuencia o urgencia urinaria, en ausencia de criterios de pielonefritis. En muestras tomadas por cateterismos o durante la colocación de nefrostomía, recuentos de colonia igual o mayor de 10^2 se consideran significativos.

Pielonefritis: Presencia de bacteriuria significativa ($\geq 10^3$ UFC/ml) más fiebre $> 38^\circ \text{C}$ y / o dolor renal y / o deterioro agudo de la función del injerto renal sin otra causa que lo justifique.

ITU recurrente: Presencia de 3 o más episodios de ITU durante un período de 12 meses o 2 episodios en 6 meses. Se pueden dividir en:

- **Recaídas:** Aislamiento del mismo microorganismo que causó la infección anterior en un cultivo de orina obtenido ≥ 2 semanas después de finalizar el tratamiento anterior.
- **Reinfecciones:** Nuevo episodio de ITU con el aislamiento de un agente distinto al que causó la infección previa.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGOS:

La prevalencia de ITU en el RTR varía del 7-80% calculada a partir de distintos estudios con heterogeneidad significativa en los criterios de inclusión, inmunosupresión y definición de ITU [9]. A su vez la ITU es responsable del 42-75% de las infecciones [1–9].

Otros Órganos: En este grupo de pacientes, la incidencia es menos conocida.

El primer mes después del trasplante es el período con mayor riesgo debido a la instrumentación/manipulación de la vía urinaria, presencia de catéteres y la intensidad de la inmunosupresión.

Otros factores de riesgo incluyen: género femenino, edad, diabetes mellitus, internación prolongada, hipertrofia prostática benigna, reflujo vésico-ureteral, vejiga neurogénica, ITU previas al trasplante, derivación vesical en trasplante reno páncreas, uso del micofenolato, timoglobulina, cateterismo intermitente, rechazo agudo [1,2,6,7].

MICROORGANISMOS IMPLICADOS:

Escherichia coli es el microorganismo más común identificado con un aumento creciente de otros como *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp*, *Candida spp* [1,3,4,7,9].

En los últimos años, en las unidades de trasplante, ha crecido la resistencia a múltiples fármacos incluidos los microorganismos con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (KPC-MBL), los que están asociados a un peor pronóstico [12–14] .

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Las manifestaciones clínicas varían según el compromiso de tracto urinario superior o inferior. La cistitis se caracteriza por síntomas similares a la población general. La pielonefritis puede ser oligosintomática. Se suele acompañar de fiebre, escalofríos, lumbalgia o dolor a nivel del injerto en RTR. También puede manifestarse con náuseas, vómitos y diarrea o estreñimiento [7].

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

El sedimento urinario generalmente muestra la presencia de abundantes leucocitos (mayor a 10 por campo). La presencia de piuria como único hallazgo no hace diagnóstico de pielonefritis. La ausencia de leucocituria o piuria sugiere sospechar un diagnóstico alternativo, como la uretritis o la vaginitis.

El cultivo de orina es obligatorio en estos pacientes. Si hay fiebre se recomienda extraer hemocultivos [7].

No hay consenso sobre cuándo realizar una evaluación urológica, pero se recomienda realizar imágenes en caso de pielonefritis o ITU recurrentes. El objetivo es descartar alguna anomalía anatómica o funcional predisponente.

La ecografía renal con medición de RPM es útil para evaluar de forma no invasiva la uropatía obstructiva y la TC es más sensible para la detección de cálculos y abscesos. En ciertos casos se pueden requerir otros estudios urológicos como cisto uretrografía, etc [6,7].

TRATAMIENTO

La selección del tratamiento empírico inicial debe basarse en los datos epidemiológicos locales y en el historial de microorganismos del paciente. Una vez que los datos de susceptibilidad están disponibles, la terapia inicial debe ser ajustada, de modo que se use el antibiótico de espectro más estrecho para completar el curso de la terapia [2,6,7,9,15,16]. Se preferirán los antibióticos con menor nefrotoxicidad.

Cistitis: Puede tratarse con antibióticos orales por 5-7 días. No se recomiendan regímenes cortos de dosis única o 3 días [7,9]. Cefalosporinas, quinolonas, nitrofurantoína son algunas de las drogas utilizadas. Fosfomicina suele reservarse para multirresistentes [7,9,16,17].

Pielonefritis: La duración del tratamiento recomendada es 10-14 días en los RTR. No hay datos disponibles sobre cursos cortos (7 días). En los receptores de otros órganos se recomienda realizar 7-10 días.

Si se acompaña de prostatitis bacteriana aguda se recomienda tratamiento por un período de 2 a 4 semanas.

Si la fiebre persiste más allá de 48 a 72 h con una adecuada terapia antimicrobiana, se debe realizar imágenes para evaluar absceso, litiasis, obstrucción, etc.[2,7].

ITU recurrente: Es una de las complicaciones que empeora la calidad de vida de los RTR. Puede ser secundaria a anomalías anatómicas (hiperplasia prostática, estenosis uretral, ureteral, litiasis ureteral) que generen obstrucción del tracto urinario o reflujo vesico ureteral, o funcionales (vejiga neurogénica).

No está bien definida la duración del tratamiento antibiótico. Se recomienda la prolongación por un período de 2-4 semanas. De ser posible, deben corregirse los cambios anatómicos relacionados.

Algunas medidas no antibióticas para prevenir la ITU recurrente son: acidificación de orina con vitamina C, aplicación de estrógenos tópicos en pacientes posmenopáusicas, administración comprimidos de arándano diario cuando el microorganismo implicado es *E coli*.

La profilaxis antibiótica diaria debería ser la alternativa cuando las otras medidas han fallado y no se puedan corregir o no se hayan encontrado anomalías anatómicas [7,9,18,19].

No hay evidencia acerca de la eficacia de las vacunas orales para prevenir ITU en estos pacientes.

Tratamiento de microorganismos multirresistentes: Los carbapenem siguen siendo los fármacos preferidos para las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE. El aumento del aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenemes constituye un desafío a la hora de elegir el tratamiento. Ceftazidima avibactam, aztreonam, son algunos de los antibióticos a utilizar de acuerdo al mecanismo de resistencia implicado y susceptibilidad estudiada. Colistin y aminoglucósidos son alternativas más nefrotóxicas. La fosfomicina como monoterapia puede ser una alternativa a utilizar en cistitis. Las tetraciclinas como la minociclina pueden ser utilizadas en asociación cuando se sospecha prostatitis [9,13,14,16,17,20,21]. La presencia de mecanismos de multirresistencia no requiere prolongación de los tiempos de tratamiento.

Bacteriuria Asintomática: El manejo exige una distinción entre RTR y receptores de otros órganos:

Trasplante renal: La BA es común después del trasplante renal, con una incidencia que alcanza hasta un 60% de los casos [8,20,22–30].

El temor de que sea un “primer escalón” de un proceso que termine con pielonefritis del injerto y la posibilidad de que las manifestaciones clínicas estén enmascaradas por el tratamiento inmunosupresor y la denervación del injerto, constituye algunos de los argumentos para tratarlas.

Dentro de los primeros 1- 2 meses post trasplante, a pesar de un nivel de evidencia muy bajo, se recomienda tratamiento de la bacteriuria asintomática durante 5 a 7 días [2,7,10,11]. La elección del antibiótico será dirigida según la susceptibilidad del microorganismo identificado prefiriendo el de menor espectro posible.

No se recomienda monitorear ni tratar la BA en RTR más allá de ese período [22,30]. No se demostró ningún beneficio en el tratamiento de la BA en términos de reducción en el desarrollo de ITU sintomática, disfunción o pérdida del injerto [7,10,24,28].

Una prescripción inapropiada puede favorecer al desarrollo de bacterias multirresistentes, una mayor incidencia de *Clostridium difficile* y un mayor costo económico [12,22,25,26].

Otros órganos: No se recomienda la pesquisa rutinaria. El tratamiento de la BA solo se recomienda para embarazadas y para aquellos que van a ser sometidos a una manipulación quirúrgica del tracto urinario [10][11].

BIBLIOGRAFÍA

1. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14: 595–603.
2. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33: 679.e1–679.e21.
3. Gołębiewska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant*. 2014;28: 1263–1270.
4. 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: 401–409.
5. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant*. 2007;7: 899–907.
6. Evaluación Infectológica para Receptores de Trasplantes de Órganos Sólidos. Seguimiento inicial post trasplante. Sociedad Argentina de Infectología. 2012. SADI
7. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33: e13507.
8. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, Gagliano M, Scriffignano V, Vizcarra D, et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc*. 2008;40: 1873–1876.
9. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2018;20: e12828.
10. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68: e83–e110.
11. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40: 643–654.
12. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant*. 2015;15: 1021–1027.
13. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2010;42: 486–487.
14. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2017;19. doi:10.1111/tid.12759
15. Parasuraman R, Julian K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4: 327–336.
16. Website. Available: NEMIROVSKY, Corina y GRUPO DE TRABAJO DEL CONSENSO ARGENTINO DE INFECCIÓN URINARIA et al. Consenso Argentino intersociedades de Infección Urinaria 2018-2019 - Parte I. Medicina (B.Aires) [online]. 2020, vol.80, n.3 [citado 2023-12-21], pp.229-240. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000400006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0025-7680.
17. Matthews PC, Barrett LK, Warren S, Stoesser N, Snelling M, Scarborough M, et al. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16: 556.
18. Wu X, Dong Y, Liu Y, Li Y, Sun Y, Wang J, et al. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2016;44: 1261–1268.
19. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32: 1758–1766.
20. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;58: 1274–1283.
21. Rodrigues Dos Santos BG, Amaral ES Jr, Fernandes PFCBC, Oliveira CMC, Rodrigues JLN, Perdigão Neto LV, et al. Urinary Tract Infections and Surgical Site Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Renal Transplant. *Transplant Proc*. 2016;48: 2050–2055.

22. El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, Berney T, Rohner P, Martin P-Y, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26: 4109–4114.
23. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010;78: 774–781.
24. Moradi M, Abbasi M, Moradi A 'ad, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J*. 2005;2: 32–35.
25. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2016;16: 2943–2953.
26. Sabé N, Oriol I, Melilli E, Manonelles A, Bestard O, Polo C, et al. Antibiotic Treatment Versus No Treatment for Asymptomatic Bacteriuria in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6: ofz243.
27. Coussement J, Kamar N, Matignon M, Weekers L, Scemla A, Giral M, et al. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27: 398–405.
28. Gómez-Ochoa SA, Vega-Vera A. Systematic review and meta-analysis of asymptomatic bacteriuria after renal transplantation: incidence, risk of complications, and treatment outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2020;22: e13221.
29. Bohn BC, Athans V, Kovacs CS, Stephany BR, Spinner ML. Impact of asymptomatic bacteriuria incidence and management post-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33: e13583.
30. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND. Urinary Tract Infections in the First Year Post-Kidney Transplantation: Potential Benefits of Treating Asymptomatic Bacteriuria. *Transplant Proc*. 2017;49: 2070–2075.

Capítulo II

INFECCIONES BACTERIANAS EN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

sadi

A-BRUCELOSIS

INTRODUCCIÓN

La brucelosis es causada por microorganismos del género *Brucella spp*, bacterias intracelulares, de crecimiento lento. Se reconocen distintas especies, las más comunes son *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*. Es una zoonosis de distribución mundial que afecta a animales domésticos y silvestres y es transmisible al ser humano causando una infección granulomatosa crónica.

La prevalencia global de la brucelosis en el ser humano es desconocida, debido al subdiagnóstico y subnotificación. Se estima que a nivel mundial afecta a 500.000 personas al año (1). Es endémica en muchos países del Golfo Pérsico, Asia Central y cuenca mediterránea con Siria, Turquía, Reino de Arabia Saudita, Irán, Irak, Mongolia, Kirguistán, Tayikistán y Kazajstán, que representan la mayor carga e incidencia de enfermedad. India y Pakistán en el sur de Asia, algunas áreas de México en América del Norte y Argentina, Perú y Guatemala en Centroamérica y América del Sur (2).

En Argentina las infecciones por *B. melitensis* se encuentran en el ganado caprino localizado en el centro, oeste y norte del país; *B. suis* y *B. abortus* tienen mayor incidencia en la región de la Pampa Húmeda donde predomina la explotación de ganado vacuno y porcino (1).

Según datos nacionales del Ministerio de Salud de la Nación Argentina del año 2011 la tasa de casos notificados es de 0,64 cada 1.000.000 habitantes.

El reservorio lo constituyen especies domésticas de ganado vacuno, porcino, caprino y ovino.

Es una complicación rara después del trasplante de órganos sólidos (3).

FORMA DE TRANSMISIÓN

Vías de transmisión al humano:

- Ingestión: de alimentos no pasteurizados de origen animal y en menor medida carnes poco cocidas.
- Contacto: de piel o mucosas con tejidos de animales infectados o sus productos.
- Inhalación: de polvo en los lugares contaminados donde hay animales infectados.
- Inoculación: de material infectado-contaminado por *Brucella spp*. (veterinarios y personal de laboratorio). Auto inoculación accidental de vacuna de *Brucella spp*. de uso en medicina veterinaria.
- Perinatal: vía transplacentaria, por la ingestión de leche materna.

El origen de la brucelosis en receptores de trasplantes podría ser (4):

- recaída y/o el desenmascaramiento de una infección anterior después de la terapia inmunosupresora (reactivación de la infección crónica),
- infección nueva (adquisición en la comunidad por exposición epidemiológica),
- infección relacionada con transfusión de sangre,
- infección y transmisión de brucelosis por trasplante de órganos.

CLÍNICA

En pacientes trasplantados, esta infección tiene un período de incubación variable (días a meses) y puede presentarse de forma aguda, crónica, subclínica o asintomática, o como una infección sistémica grave que plantea un verdadero desafío diagnóstico (5).

Síntomas característicos: fiebre continua, intermitente o irregular, de duración variable, cefalea, fatiga, diaforesis, mialgias, pérdida de peso, anorexia, malestar generalizado, con o sin compromiso focal: artritis /espondilitis (más frecuente), meningitis, endocarditis, orquitis/ epididimitis y hasta compromiso multisistémico.

La forma crónica puede presentarse por recaídas sucesivas a partir de una forma aguda o asociarse a manifestaciones focales. Las recaídas aparecen en el 10% de los casos, comúnmente en el primer año después de la infección (1).

En una revisión sistemática de 14 casos reportados publicada por Rabiei et al, de brucelosis en receptores de trasplante, el tiempo medio pos trasplante para el diagnóstico de brucelosis fue de 33,3 meses (4 días a 13 años) (3). La presentación de brucelosis en el 42,8% de los pacientes fue en el período pos trasplante temprano (≤ 6 meses), mientras que el 57,1% de presentación tardía. Hubo predominio en sexo masculino (10 hombres). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (78,5%), cefalea (35,7%), dolor musculo esquelético (28,5%), sudoración (28,5%), tos, convulsiones, pérdida de conciencia, pérdida de apetito, fatiga y diarrea (3).

DIAGNÓSTICO

Depende de una alta sospecha clínico-epidemiológica. Una historia clínica completa, incluidos los antecedentes familiares, epidemiológicos, ocupacional, y el examen físico, puede ser de vital importancia para un diagnóstico oportuno e identificación de otros contactos con la exposición (6).

Para el diagnóstico de laboratorio existen pruebas rápidas (screening) y pruebas confirmatorias.

Las técnicas convencionales usadas como tamiz en el diagnóstico de brucelosis humana son las de Huddleson, Rosa de Bengala o BPA, que utilizan antígenos preparados con *Brucella abortus* en fase lisa y detectan anticuerpos anti *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*.

Pruebas de técnica rápida

- BPAT (Buffered plate antigen test): 100% sensibilidad y 99,7% de especificidad. Presenta una tasa de falsos positivos menor al 1% por su menor reacción cruzada con bacterias Gram negativas. Es la recomendada.
- Rosa Bengala: da igual información que BPAT, pero es menos sensible, aunque igualmente específica.
- Aglutinación en placa (Huddleson): sensible pero poco específica. No es la más recomendada ya que el pH neutro del antígeno favorece la aglutinación de inmunoglobulinas de tipo IgM y puede dar reacción cruzada con otros bacilos Gram negativos.

Pruebas confirmatorias

- Fijación de Complemento: prueba sensible y específica, detecta anticuerpos de tipo IgG que predominan en los casos crónicos. Inconveniente: laboriosa y poco apropiada en casos agudos.
- Prueba de aglutinación en Tubo (Wright): da reacciones inespecíficas. No detecta infecciones crónicas, si casos agudos.
- cELISA: sensible y específica, es un ELISA de competición que utiliza un anticuerpo monoclonal específico para una porción de la cadena "O" del S-LPS de *Brucella* sp., que compete con los anticuerpos del suero por el antígeno fijo en el soporte sólido. Ha demostrado tener una sensibilidad del 98.3% y una especificidad de 99.7%, detecta casos agudos y crónicos. Sirve para seguimiento del paciente.
- Hemocultivos en medios automatizados, la sensibilidad depende de la especie.
- Cultivo de médula ósea es el Gold standard.

RECOMENDACIONES

Donante

Evaluación de factores de riesgo epidemiológicos:

a. Donante fallecido: no es posible el estudio epidemiológico en esta instancia por lo cual no se recomienda el testeo rutinario.

b. Donante vivo: si el paciente presenta factores de riesgo epidemiológico se recomienda la realización de una prueba de screening:

1. **Resultado negativo:** sin restricciones.

2. **Resultado positivo:** se requieren de estudios más específicos que permitan categorizar la infección (BPAT, Wright, cELISA)

- Infección aguda: se contraindica la donación hasta la resolución. Realizar el seguimiento de los parámetros serológicos para evaluar tendencia a la negativización antes de autorizar la donación.
- Infección crónica: no hay contraindicación si el donante no tiene signos y/o síntomas de recaída de enfermedad.

Receptor

a. Evaluación pre trasplante: Solicitar pruebas de screening, de ser positiva, realizar pruebas confirmatorias.

b. Receptor asintomático con prueba confirmatoria positiva: no se contraindica el trasplante. Realizar seguimiento clínico post trasplante.

c. Receptor de órgano de donante seropositivo: Realizar seguimiento serológico y clínico cada 2- 4 meses por un lapso de al menos un año en un centro de referencia mediante cELISA y prueba de aglutinación en tubo (Wright).

TRATAMIENTO

De donante y receptor con diagnóstico de brucelosis:

Doxiciclina 100MG/12 hs. durante 6 semanas, más Rifampicina 15 mg/kg/ día (600-900 mg/día) dividida en 2 o 3 tomas diarias durante 6 semanas o Estreptomicina 1 g/día IM durante 2 a 3 semanas o Gentamicina 5 mg/kg IM en monodosis durante 2 semanas.

En osteomielitis, endocarditis y meningitis el tratamiento debe prolongarse de 4 a 6 meses y deben utilizarse tres o más drogas: doxiciclina (200 mg/día) vía oral + cotrimoxazol (trimetoprima sulfametoxazol) (15 a 20 mg/kg/día) vía oral c/ 12 hs + rifampicina (15 a 20 mg/kg/día) c/ 12 hs vía oral. Podría agregarse estreptomicina o gentamicina durante las 2 primeras semanas de tratamiento (1).

SEGUIMIENTO

Objetivo: verificar remisión de síntomas, presencia de efectos adversos y recaídas. De acuerdo con las recomendaciones del Ministerio de salud para huésped inmunocompetente, se sugiere:

Intra tratamiento			Post tratamiento				
1ra semana	3ra semana	Fin de tratamiento	1° mes	3° mes	6° mes	12 meses	24 meses
Control clínico. Verificar tratamiento.	Control clínico y de laboratorio. Verificar tratamiento.	Control clínico y de laboratorio. Serología del control.	Control clínico.	Control clínico y serología.	Control clínico y serología.	Control clínico y serología.	Control clínico y serología.

En pacientes trasplantados el seguimiento no es claro ya que no hay suficientes datos. Se sugiere continuar con controles clínicos.

PREVENCIÓN:

- Controlar la infección en los animales.
- Prevenir la exposición: La mayoría de las zoonosis se adquieren después del trasplante. Los factores de riesgo epidemiológico aumentan el riesgo de adquisición de zoonosis, incluida la exposición ocupacional (por ejemplo, en veterinarios, empleados de tiendas de mascotas, granjeros, trabajadores de mataderos, paisajistas y trabajadores forestales), tenencia de mascotas, pasatiempos (por ejemplo, la caza) y viajes. Estas exposiciones deben limitarse en lo posible, especialmente durante los primeros 6 meses después del trasplante (7).
- Consumir alimentos seguros.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Enfermedades infecciosas: Diagnóstico de Brucelosis. Guía para el equipo de salud. Ministerio de Salud de la Nación, 2013.
2. Pappas G, papadimitriou p, akritidis N, et al. the new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:91–9
3. Rabiei MM, Imanzade F, Hatami F, Hesami H, Irvani SSN, Darazam IA. Brucellosis in transplant recipients: A systematic review. *Transpl Infect Dis*. 2021;00: e13604. <https://doi.org/10.1111/tid.13604>
4. Al-Anazi K, Al-Jasser A. Brucellosis in immunocompromised hosts. *arch organ transplant* 1 (1): 001-021. *Archives of Organ Transplantation eertechz*. 2016; 1:5-8
5. K. Al-Anazi and A. Al-Jasser, “Brucellosis in immunocompromised hosts,” *Archives of Organ Transplantation*, vol. 1, no. 1, pp. 001–021, 2016.
6. Mantur BG, amarnath sK, shinde rs. review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25:188
7. Kotton. Zoonoses in Solid-Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:857–66.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Inayat F, Mahboob M, ali Ns, et al. BMJ Case Rep Brucellosis in renal transplant recipients: a comparative review of 5 cases. 2018. doi:10.1136/bcr-2018- 225865
2. Daniela Piedrahita, et al. Fatal Brucellosis Infection in a Liver Transplant Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Infectious Diseases* Volume 2021, Article ID 1519288. <https://doi.org/10.1155/2021/1519288>
3. Carlos Franco-Paredes, et al. Transplantation and tropical infectious diseases. *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010) e189–e196
4. Vinitha V. Nair, et al. Brucellosis After Cardiac Transplantation. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: e31–2
5. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601–14.
6. Fischer SA, Averyb RK and the AST Infectious Disease Community of Practice S.A. Screening of Donor and Recipient Prior to Solid Organ Transplantation *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 9–21.
7. Isona, MG, Nalesnikb MA. An Update on Donor-Derived Disease Transmission in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011; 11:1123–113070
8. Isona MG, Grossib P, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 22–30.
9. Polat KY, Tosun MS, Ertekin V, et al. Brucella infection with pancytopenia after pediatric liver transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2012; 14 (3):326–329.

B-LEPTOSPIROSIS

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial que puede observarse en forma aislada o en brotes epidémicos estacionales. Numerosos factores ambientales, sociales y económicos son determinantes en la presentación de estos, principalmente durante desastres naturales, inundaciones o periodos de lluvias intensas.

El agente etiológico es una espiroqueta del género *Leptospira*. Las cepas patógenas de *L. interrogans* afectan tanto a animales como a humanos, tiene más de 200 serovariedades incluidas en 23 serogrupos. Existen más de 160 especies de animales silvestres, principalmente roedores y animales domésticos (especialmente el perro, el ganado bovino y porcino) que constituyen el reservorio en la naturaleza como portadores asintomáticos con afección renal eliminando el microorganismo por la orina contaminando el medio ambiente. El hombre es un huésped accidental que se infecta al tomar contacto con animales infectados o con agua y suelos contaminados por la orina de los reservorios (1).

En Argentina, si bien se presume existe una importante subnotificación de la enfermedad, se estima que la incidencia de casos confirmados de leptospirosis en 2014 fue de 0,32/100.000 habitantes. La mayor cantidad de casos confirmados fueron detectados en las provincias de Santa Fe (43, 33%), Buenos Aires (38, 29%) y Entre Ríos (23, 18%) (2).

CUADRO CLÍNICO

Luego de un periodo de incubación variable (de 1 a 30 días y en promedio 10 días), las personas que desarrollan la enfermedad pueden presentar dos fases distintas: la fase septicémica febril inicial que suele durar de 4 a 7 días; y la fase de estado, también conocida como inmune por la aparición de anticuerpos circulantes, que se extiende entre 4 y 30 días, y pueden observarse manifestaciones graves.

La presentación clínica no difiere de la presentada en la población general.

El espectro de gravedad de la infección varía desde una enfermedad subclínica detectada por seroconversión entre personas con exposición frecuente a la presentación de distintos síndromes clínicamente reconocibles:

- Leptospirosis anictérica (90% de los casos): síndrome febril inespecífico.
- Leptospirosis ictérica (Síndrome de Weil) (5-10%): con distintas formas de compromiso sistémico (insuficiencia renal, colestasis intrahepática, meningitis, neumonía, manifestaciones hemorrágicas).
- Síndrome pulmonar hemorrágico grave.

Se debe considerar caso sospechoso de leptospirosis a cualquier enfermo febril agudo, con cefalea y mialgia, en ausencia de síntomas en vías aéreas superiores, con epidemiología compatible. Puede presentar además ictericia, meningitis, nefropatía, neumonía, hemorragias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser confirmado con una prueba de micro aglutinación positivo, aislamiento bacteriano en muestras de cultivo, PCR o seroconversión del test de micro aglutinación (1).

LEPTOSPIROSIS Y TOS

En relación con el trasplante de órganos sólidos, la leptospirosis puede ser la causa por la cual se necesite realizar el trasplante (3) o puede presentarse como zoonosis en el paciente trasplantado. Existen escasos reportes de leptospirosis en este tipo de pacientes, en su mayoría en trasplantados renales (4, 5, 6, 7) y un

caso en trasplante hepático (8). En todos los casos se realizó el diagnóstico en la etapa de enfermedad grave con compromiso sistémico. Sin embargo, en su gran mayoría la evolución fue favorable recibiendo tratamiento antibiótico con combinación con descenso de la inmunosupresión, a excepción de un caso que fue diagnosticado tardíamente y su muerte fue atribuida a complicaciones asociadas con la hospitalización prolongada en cuidados intensivos (6).

Así mismo, la leptospirosis puede ser considerada como enfermedad derivada del donante en un contexto de brote epidémico, epidemiología de riesgo y cuadro clínico compatible.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico temprano se asocia con un mejor pronóstico. La penicilina intravenosa es el antimicrobiano de elección, aunque ceftriaxona, cefotaxima y los carbapenemes también son efectivos. En caso de alergia a la penicilina, el antibiótico sugerido es la doxiciclina. La duración del tratamiento es de cinco a siete días. Es importante destacar que la elección del antibiótico administrado no depende del serotipo de *Leptospira* (1).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Enfermedades infecciosas: Leptospirosis, Guía para el equipo de salud Nro 9. ISSN 1852-1819 / ISSN 1852-219X. Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación Av. 9 de Julio 1925 (C1073ABA), Cdad. Autónoma de Bs.As., República Argentina. 2014.
2. Jacob y col. - Leptospirosis humana en Argentina: un esquema de análisis, 2014. Rev Argent Salud Pública, 2017; 8(32): 13-18.
3. Lebreton T, Aubrun F, Mabrut JY, Heyer L, Perrin C. Liver Transplantation for Acute Liver Failure Attributed to Leptospirosis: A Report of Two Cases. Case Rep Crit Care. 2019 Dec 17; 2019:5189542. doi: 10.1155/2019/5189542. PMID: 31934459; PMCID: PMC6942725.
4. Manfro RC, Boger MV, Kopstein J, Goncalves LF, Prompt CA. Acute renal failure due to leptospirosis in a renal transplant patient. Nephron 1993; 64 (2): 317.
5. Khosravi M, Bastani B. Acute renal failure due to leptospirosis in a renal transplant recipient: a brief review of the literature. Transplant Proc 2007; 39: 1263-1266.
6. Gerasymchuk L, Swami A, Carpenter CF, Samarapungavan D, Batke M, Kanhere R, Robinson-Dunn B, Wilson JD, Szela J. Case of fulminant leptospirosis in a renal transplant patient. Transpl Infect Dis. 2009 Oct; 11(5):454-7. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00415.x. Epub 2009 Jun 23. PMID: 19558375.
7. Yap DYH, Chan GSW, Chan KW, et al. Cortical necrosis in a kidney transplant recipient due to leptospirosis. Nephrol Carlton Vic 2014; 19 (4): 257-258.
8. Song AT, Abas L, Andrade LC, Andraus W, D'Albuquerque LA, Abdala E. A first report of leptospirosis after liver transplantation. Transpl Infect Dis. 2016 Feb; 18(1):137-40. doi: 10.1111/tid.12490. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26671230.

C- MICOBACTERIAS ATÍPICAS. MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS (MNT)

INTRODUCCIÓN

En el mundo se han identificado más de 140 especies de MNT, aproximadamente 25 han sido reportados como causa de enfermedades en los receptores de trasplantes de órgano sólido.

No hay estudios prospectivos o registros de estas infecciones en receptores de TOS, por lo que el estado de su impacto en esta población se limita a informes de series de casos (1, 2).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO:

La mayoría de las MNT son organismos saprófitos de vida libre ubicuos que han sido recuperados de una amplia variedad de fuentes ambientales incluyendo suelo, agua, polvo, aerosoles, material vegetal, animales y pájaros (3). A menudo son resistentes a la desinfección y, por lo tanto, se pueden recuperar de los sistemas de distribución de agua potable, incluidos los de los hospitales.

La mayoría de las infecciones probablemente surgen después de una exposición ambiental.

Las infecciones derivadas del donante ocurren, pero son raras (4).

La transmisión de persona a persona no ocurre, pero varios estudios recientes brindan pruebas epidemiológicas y genéticas convincentes de la propagación de *M. abscessus* entre personas con fibrosis quística (FQ) en diferentes centros pulmonares en todo el mundo (5-9).

Datos limitados sugieren una tasa de incidencia de infecciones por MNT entre el 0,16% y el 0,38% en los trasplantados renales, 0,24% y 2,8% en los receptores de trasplante de corazón y 0,46% a 8,0% entre los receptores de trasplante de pulmón (1).

El único estudio sistémico de infecciones por MNT en receptores de trasplante hepático reportó una incidencia muy baja de 0,04% (10).

El momento de la infección después del trasplante es bastante variable. En una serie de 82 pacientes trasplantados con infección por MNT, la infección fue diagnosticada en una media de 48 meses después del trasplante, con un rango de 10 días a 269 meses (11).

Un estudio más pequeño de 34 receptores de TOS con infección por MNT informó una mediana de tiempo de diagnóstico de 8 meses pos trasplante, pero en una distribución bimodal, 18% de las infecciones ocurriendo dentro de los 3 meses y 44% ocurriendo después de 3 años pos trasplante (12).

Aquellos pacientes que están siendo considerados para trasplante que presenten sospecha de infección por MNT (clínica/ factores de riesgo), se recomienda la detección de rutina para estos organismos (13-18, 19).

FACTORES DE RIESGO:

En la población general:

- Tratamiento con corticoides orales e inhalados
- Antitumorales
- Anti TNF
- Artritis Reumatoide
- Leucemia de células pilosas
- Reflujo gastroesofágico y otros síndromes de dismotilidad esofágica
- Síndromes de inmunodeficiencia primaria que involucran la interleucina-12/ vías del interferón.

- Enfermedad pulmonar estructural, incluida la secundaria a bronquiectasias, neumoconiosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deficiencia de alfa-1 anti tripsina, sarcoidosis, tuberculosis pulmonar y FQ (las MNT se recuperan del 6,6 % al 20 % de los pacientes con FQ (1).
- Infección por MNT antes del trasplante

En receptores de TOS:

- Trasplantes pulmonares.
- Rechazo celular agudo.
- Uso de globulina antitumoral.
- Raza afroamericana.
- Reactivación de CMV.

Trasplante de pulmón:

En comparación con otros receptores de TOS, estos pacientes presentan enfermedad pulmonar estructural previa lo que promueve la colonización de las vías respiratorias. La exposición del aloinjerto a estos patógenos ambientales y un estado más intenso de inmunosupresión los hace más susceptibles (12, 19, 20).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Las MNT comúnmente causan uno de cinco síndromes clínicos diferentes:

1. Enfermedad pleuropulmonar
2. Infección de piel y tejidos blandos
3. Infección osteoarticular
4. Enfermedad diseminada, incluida la infección asociada a catéter
5. Linfadenitis

Los síntomas constitucionales como la fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso a menudo están ausentes (21).

Enfermedad pleuropulmonar: es el sitio más común de infección.

Clásicamente presentan tos con expectoración y disnea. La hemoptisis es menos común.

En las imágenes se pueden observar: Enfermedad fibrocavitaria, radiográficamente indistinguible de la tuberculosis, nódulos pulmonares únicos o múltiples, infiltrados en árbol en brote, consolidación focal o bronquiectasias. Las especies más comunes que pueden causar estas infecciones son *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. xenopi* y *M. abscessus* (2,5,6).

Lesiones cutáneas: se presentan como nódulos subcutáneos eritematosos o violáceos dolorosos que pueden formar abscesos y/o ulcerarse. Cuando se localiza, estas lesiones suelen formarse en el sitio de inoculación y pueden diseminarse en una distribución linfagítica similar a la esporotricosis. (21-27). Esta presentación se observa de manera más clásica con *M. marinum* después de la exposición a peceras, pesca o natación, pero también puede ocurrir con otros organismos (28).

Los patógenos más comunes son: micobacterias de rápido crecimiento como *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*.

Frecuentemente implicados en infecciones del sitio quirúrgico o infecciones de la piel y tejidos blandos que implican catéteres intravenosos o peritoneales a largo plazo (21,22, 24, 25).

Infección osteoarticular: En los receptores de TOS no pulmonares la presentación más común son las lesiones cutáneas que involucran las extremidades, tenosinovitis y/o artritis séptica, con más de la mitad de los pacientes con evidencia de compromiso diseminado de áreas no contiguas al momento del diagnóstico.

Los patógenos más comunes son: micobacterias de rápido crecimiento como *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus* (21,22, 24, 25).

Infección diseminada: son muy comunes; aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad pulmonar tienen evidencia de diseminación en el momento del diagnóstico (1).

Los sitios de diseminación pueden incluir piel, ganglios linfáticos, médula ósea, órganos viscerales, incluido el aloinjerto, y sitios musculoesqueléticos. *M. chelonae*, *M. abscessus*, y *M. kansasii* son los organismos más frecuentemente aislados en esta forma (29).

Las infecciones por *M. abscessus*, son agresivas en el pos trasplante debido a la tendencia a diseminarse, así como a su natural resistencia a múltiples fármacos (14, 30, 31).

En un estudio de un solo centro sobre infecciones por *M. abscessus* en una población de trasplante de pulmón, las complicaciones sucedieron en el 44% de los pacientes (compromiso de las vías respiratorias, diseminación, el fracaso del tratamiento y muerte (31).

La infección del tracto gastrointestinal, la infección asociada al catéter y la linfadenitis se han informado con poca frecuencia en los receptores de TOS (1, 21, 29).

DIAGNÓSTICO:

La recuperación de una MNT de una fuente estéril como sangre o líquido sinovial, significa enfermedad invasiva, pero en el tracto respiratorio se debe hacer distinción entre colonización e infección invasiva.

Enfermedad pulmonar:

- **Espito:** En pacientes con trasplante de pulmón es muy frecuente la colonización. Se deben enviar muestras seriadas de esputo recolectados en días separados para cultivo de micobacterias.(32).
- **Lavado broncoalveolar:** realizar si las muestras de esputo expectorado o inducido son negativas para MNT, pero persiste la sospecha clínica y/o si los pacientes no pueden producir esputo.

La Sociedad Torácica Americana (ATS) y Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) han formulado directrices conjuntas para el diagnóstico de infección pulmonar por MNT, que exigen el cumplimiento de criterios clínicos, criterios biográficos y bacteriológicos (26).

Clínico (ambos requeridos)
Síntomas pulmonares, opacidades nodulares o cavitarias en la radiografía de tórax, o una tomografía computarizada de alta resolución que muestra bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños
y
Exclusión apropiada de otros diagnósticos.
Microbiológico
Resultados de cultivos positivos de al menos dos muestras de esputo separados Si los resultados no son diagnósticos, considere repetir directo y cultivo para BAAR en esputo o

Resultado de cultivo positivo de al menos un lavado bronquial o
--

Biopsia transbronquial u otra biopsia pulmonar con histopatología micobacteriana característica (inflamación granulomatosa o BAAR) y cultivo positivo para MNT, o biopsia que muestre histopatología micobacteriana característica (inflamación granulomatosa o BAAR) y uno o más muestras de esputo o lavado bronquial con cultivo positivo para MNT

La British Thoracic Society (BTS) publicó pautas con definiciones de infección que son similares (34).

Son guías desarrolladas para pacientes inmunocompetentes, pero estas pautas y criterios diagnósticos son útiles para diagnosticar infección pulmonar en los receptores de TOS.

La aplicación demasiado rigurosa de estos criterios puede conducir a un infradiagnóstico de enfermedad invasiva en esta población (33).

Enfermedad extrapulmonar:

- Hallazgos clínicos,
- Biopsia de lesiones sospechosas para anatomía patológica, cultivo y PCR.
- Tener en cuenta que la formación de granulomas puede verse afectada en el marco de la inmunosupresión y puede no estar presente en receptores de TOS (23).

Enfermedad diseminada:

- Cultivos de sangre para micobacterias; las micobacterias de rápido crecimiento se pueden aislar de los hemocultivos de rutina.
- Muestras clínicas de los sitios afectados deben enviarse para tinción, cultivo e histopatología de micobacterias.

Tinción y cultivos:

- Se prefiere la tinción Auramina fenol a los métodos Ziehl Neelsen y Kinyoun para tinción de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) debido a su sensibilidad mejorada (34, 32).
- Las MNT de rápido crecimiento, normalmente crecen dentro de los 7 días, se pueden aislar de cultivos bacterianos de rutina.
- Los cultivos de MNT deben realizarse en medios sólidos y líquidos.
- Los sistemas de cultivo líquido son más sensibles y rápidos que los medios sólidos, pero estos últimos permiten la evaluación de la morfología de la colonia y la identificación de infecciones mixtas (34).

La mayoría de las MNT crecen en medio para micobacterias a temperatura estándar (35°C), pero varias especies requieren procesamiento especial. (26,35)

Se debe notificar al personal de laboratorio de la sospecha sobre estos patógenos para asegurar que se están utilizando los esfuerzos óptimos para la recuperación.

- *M. marinum* y *M. haemophilum* crecen a temperaturas más bajas que el estándar, por lo que, si se sospecha de estos patógenos por motivos clínicos, las muestras deben incubarse tanto a 28-30 °C como a temperatura estándar. (32)
- *M. haemophilum* y *M. genavense* requieren una suplementación especial de los medios para que se produzca el crecimiento.

- *M. genavense*, los cultivos también deben incubarse durante al menos 8 a 12 semanas, ya que este patógeno suele tardar más en crecer o incluso permanecer negativos. Puede requerir de técnicas de ácido nucleico para hacer el diagnóstico (26, 35).
- Complejo *M. abscessus*: deben identificarse a nivel de subespecies, por diferencias en la susceptibilidad a los macrólidos entre las mismas.

Para optimizar la terapia, las MNT deben identificarse hasta el nivel de especie y testear pruebas de sensibilidad.

No requieren identificación de especie: *M. avium intracellulare complex* (MAI), ya que la distinción entre *M. avium* y *M. intracellulare* no parece ser clínicamente relevante (36).

Ensayos de liberación de Interferón gamma (IGRA) no tienen ningún papel en el diagnóstico de la infección por MNT, pero hay que tener en cuenta que los antígenos utilizados en estos ensayos están presentes en *M. marinum*, *M. kansasii* y *M. szulgai*; por lo tanto, existe la probabilidad de reacción cruzada con estas tres MNT y posiblemente otras MNT no reconocidas y no secuenciadas (37).

TRATAMIENTO:

Por lo general requiere un régimen de múltiples fármacos y la duración debe continuar durante meses o años.

No hay ensayos controlados disponibles para guiar la duración de la terapia o la selección de antimicrobianos, y las recomendaciones actuales se basan en serie de casos y extrapolación de la población no trasplantada (34,26).

En comparación con las guías ATS/IDSA de 2007, las guías BTS de 2017 tienen una sección ampliada sobre MNT difíciles de tratar (como *M. abscessus*) y también incluyen consideraciones detalladas para el uso de agentes anti micobacterianos individuales (26, 34)

Se debe considerar la reducción gradual de la inmunosupresión, aunque puede ocurrir el síndrome de reconstitución inmune (38).

Las opciones de tratamiento antimicrobiano varían según la especie, se debe identificar con precisión la especie o el grupo de especies en el caso de MAI. (26, 39, 40)

Las recomendaciones de duración del tratamiento de las guías AST/ IDSA y BTS son un buen punto de partida, aunque pueden requerirse tratamientos de mayor duración en pacientes con TOS debido a respuestas clínicas más lentas (34,26).

Al tratar MAI pulmonar y *M. kansasii*, el tratamiento debe continuar hasta que los pacientes tengan 12 meses de cultivos de esputo negativos.

Para evaluar la respuesta a la terapia, el esputo expectorado o inducido debe recolectarse periódicamente (cada 4 a 12 semanas).

Pueden ser necesarios lavados bronquiales si el paciente no puede producir esputo según la evolución clínica (26, 34).

Muchos expertos consideran que la infección pulmonar por *M. abscessus* es casi incurable, en cuyo caso el objetivo de la terapia debe ser el control de la infección en lugar de la curación.

Se recomienda repetir los cultivos y las susceptibilidades en pacientes con falla terapéutica o en aquellos que recaen y requieren repetir el tratamiento.

Para los pacientes que han completado la terapia para una infección documentada, algunos expertos extrapolan los datos del HIV y recomiendan profilaxis secundaria, aunque no hay evidencia suficiente para apoyar el uso rutinario de este enfoque. Las pautas de BTS recomiendan monitorear por cultivos de esputo durante un año después de completar el tratamiento (34).

Interacciones farmacológicas:

- Rifamicinas: potentes inductores de las enzimas CYP3A4. Disminuyen marcadamente los niveles de los inhibidores de la calcineurina y sirolimus, y su uso puede precipitar un episodio de rechazo si no se logran niveles adecuados de estos agentes inmunosupresores. La Rifabutina es menos potente que la rifampicina en sus efectos y, por lo tanto, es el agente preferido para usar en los receptores de TOS cuando se requiere una rifamicina.
- Macrólidos: Claritromicina: es un inhibidor más potente de las enzimas CYP3A4 que la azitromicina; cuando se usa, compensa parcialmente el efecto de las rifamicinas en inhibidores de la calcineurina. Azitromicina: macrólido preferido en los receptores de TOS cuando se desean efectos neutrales sobre la inmunosupresión.
- Cabe destacar que estas recomendaciones difieren de las establecidas por las guías ATS/IDSA y BTS, que recomiendan la rifampicina y la claritromicina como agentes preferidos para el tratamiento de MAI (34,26).

Tratamiento quirúrgico:

Puede servir como complemento útil de la terapia médica para el manejo de estas infecciones difíciles de tratar.

La resección de infecciones cutáneas por MNT en pacientes con TOS ha tenido éxito, por lo general en combinación con tratamiento farmacológico. En infección por MNT pulmonar refractaria, en receptores de TOS, puede no ser útil, ya que es probable que tengan una enfermedad extensa (34).

Los pacientes con trasplante de pulmón con infecciones pleurales o en el sitio quirúrgico por MNT pueden requerir una terapia de supresión crónica (25).

Infección/ colonización en candidatos a TOS

Los candidatos a trasplante de pulmón con colonización deben recibir tratamiento antes de la inclusión en la lista cuando sea posible para intentar erradicar la infección, o al menos reducir la carga bacteriana (34, 41-45).

La colonización en el pre trasplante por MNT en receptores de pulmón, especialmente con *M. abscessus* o MAI, puede estar asociado con enfermedad MNT después del trasplante (41).

El trasplante de pulmón debe ser bilateral; la técnica quirúrgica óptima para minimizar el riesgo de persistencia de MNT no se ha definido, pero se deben hacer esfuerzos intraoperatoriamente para minimizar el derrame de contenido pulmonar nativo en la cavidad pleural. Incluso cuando se utilizan estos enfoques, se debe asesorar a los pacientes sobre el alto riesgo de enfermedad por MNT después del trasplante.

Algunos centros excluyen del trasplante a los pacientes con infección por MNT hasta que hayan completado al menos 3 meses de tratamiento (41).

La enfermedad progresiva a pesar de la terapia óptima puede ser una contraindicación para la lista de trasplante de pulmón.

PREVENCIÓN:

La rifabutina, la claritromicina y la azitromicina son agentes profilácticos efectivos para MAI en personas con HIV (58). La profilaxis no se ha estudiado sistemáticamente para otras especies de MNT.

Los receptores de TOS deben recibir asesoramiento sobre cómo minimizar el riesgo de exposición en la comunidad. Deben evitar los jacuzzis debido a su asociación con infecciones por *M. jacuzzi* (46). Si es posible, los pacientes deben limitar la exposición a la tierra, el polvo y el material vegetal, como puede ocurrir en el contexto de trabajos de jardinería, paisajismo, agricultura y construcción. Evitar los sitios de construcción,

las excavaciones y otros ambientes cargados de polvo. Si la exposición es necesaria, se debe usar mascarilla y guantes para mitigar su riesgo. También se recomienda no limpiar los acuarios si es factible, o usar guantes mientras lo realiza (riesgo de infección por *M. marinum*).

Tabla 1: Antimicrobianos para MNT dosis, interacciones, y efectos adversos más comunes

Droga	Dosis adultas	Dosis pediátricas	Interacciones			Efectos adversos comunes
			Rifamicinas	Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus	Ajuste por falla renal	
Azitromicina	200-250 mg/kg/día VO o EV 500 mg 3x/sem VO o EV (MAI) 1200 mg/sem VO profilaxis	10-12 mg/kg VO o EV una vez al día, dosis máxima 500 mg 20 mg/kg (dosis máxima 1200 mg) semanal o 5 mg/kg (dosis máxima 250 mg) VO una vez al día profilaxis (MAI)	si	si	no	Disminución de la audición (uso prolongado) Prolongación del intervalo QT Hepatotoxicidad Ototoxicidad
Claritromicina	500 mg dos veces al día VO (tratamiento y profilaxis para MAI)	15-30 mg/kg/día dividido cada 12 hs, dosis máxima única 500 mg VO 15 mg/kg/día dividido cada 12 hs, dosis máxima única 500 mg VO profilaxis (MAI)	si	si	si	Disminución de la audición (uso prolongado) Prolongación del intervalo QT Hepatotoxicidad
Etambutol	15 mg/kg/día VO 25 mg/kg 3 x sem VO (MAI)	Niños: 15-25 mg/kg/día VO, dosis máxima 2500 mg Adolescentes: 15 mg/kg/dosis VO diario, dosis máxima 2500 mg	no	no	si	Deterioro de la agudeza visual o del color Neuropatía periférica
Rifabutina	300 mg/ día VO	10-20 mg/kg/día VO, dosis máxima 300 mg	N/A	si	no	Hepatotoxicidad Leucopenia Interacciones Tinción en las secreciones
Rifampicina	10 mg/kg (dosis 600 mg) día ó 3 x semana (MAI) VO o EV	10-20 mg/kg/día VO, dosis máxima 600 mg	N/A	si	no	Hepatotoxicidad Leucopenia Interacciones Tinción en las secreciones
Ciprofloxacina	500-750 mg VO o 400 mg EV dos veces al día	10-15 mg/kg Dos veces al día VO, dosis máxima 750 mg/dosis o 10 mg/kg cada 12 hs EV, dosis máxima individual 400 mg	si	si	si	Prolongación del intervalo QT Tendinopatía Posible formación de aneurismas
Levofloxacina	500-750 mg/ día VO o EV	niños > 6 meses y 5 años 10 mg/kg cada 12 hs VO o EV, dosis máxima 750 mg niños > 5 años: 10 mg/kg/día VO o EV, dosis máxima 750 mg	si	si	si	Prolongación del intervalo QT Tendinopatía Posible formación de aneurismas

Moxifloxacina	400 mg/ día VO o EV	10 mg/kg/día VO o EV, dosis máxima 400 mg	no	no	no	Prolongación del intervalo QT Tendinopatía Posible formación de aneurismas
Amikacina	10-15 mg/día o 15-25 mg/kg 3 veces por semana EV Nebulización para infección pulmonar: Amikacina libre 250-500 mg dos veces/ día Amikacina liposomal 590 mg/día	Bebés y niños: 15-30 mg/kg/día dividido cada 12 hs EV, dosis máxima 1500 mg/día Adolescentes: 10-15 mg/kg/dosis cada 24 hs EV, dosis máxima 1500 mg/día Nebulización para infección pulmonar: 250-500 mg dos veces al día No hay dosis recomendada para la forma libre para bebés y niños y la forma liposomal para cualquier edad pediátrica	no	potencia toxicidad renal (fórmula EV)	si	Ototoxicidad Toxicidad vestibular Nefrotoxicidad (fórmula EV)
Estreptomicina	10-15 mg/kg/ día ó 3 por semana EV o IM, dosis máxima 1g	Bebés y niños: 20-40 mg/kg/día EV o IM, dosis máxima 1g Adolescentes: 15 mg/kg/dosis por día EV o IM, dosis máxima 1000 mg	no	potencia toxicidad renal	si	Ototoxicidad Toxicidad vestibular Nefrotoxicidad
Tobramicina	5 mg/día ó 3 veces por semana EV Nebulización para infección pulmonar 150-300 mg dos veces al día	Igual que adultos	no	potencia toxicidad renal (fórmula EV)	si	Ototoxicidad Toxicidad vestibular Nefrotoxicidad (para todas las formulaciones EV)
Linezolid	600 mg/día VO o EV	Bebés y niños: 10-12 mg/kg dos veces al día VO o EV, dosis máxima 600 mg Adolescentes: igual que adultos	no	no	no	Citopenias Neuropatía periférica Síndrome serotoninérgico (si esta con otro agente serotoninérgico)
Isoniazida	5 mg/kg/día, hasta 300 mg/día VO o IM, con Piridoxina 50 mg/día VO	10-15 mg/día, VO o IM, dosis máxima 300 mg Piridoxina 1-2 mg/kg/día en pacientes desnutridos, pacientes con deficiencias dietéticas de lácteos o carnes, lactantes, y aquellos con predisposición a neuritis	no	no	mínimo	Hepatotoxicidad Interacciones
Doxiciclina	100 mg dos veces por día VO o EV	> 8 años: 2.2 mg/kg dos veces por día VO o EV, dosis máxima 100 mg	no	no	no	Fotosensibilidad Esofagitis (poco frecuente)
Minociclina	100 mg dos veces por día VO o EV	> 8 años: 4 mg/kg una vez, EV o VO, dosis máxima 200 mg, seguido de 2 mg/kg cada 12 hs, dosis máxima 100 mg	no	no	no	Fotosensibilidad

Tigeciclina	100 mg EV x 1, luego 50 mg EV cada 12 hs (puede darse 50 mg por día)	8-11 años: 1.2 mg/kg cada 12 hs, dosis máxima 50 mg 12-18 años: 50 mg cada 12 hs	no	no	no	Intolerancia GI
Cefoxitina	8-12 g/día en dosis divididas EV	160 mg/kg/día dividido cada 6 hs EV, máximo 3000 mg/dosis, dosis máxima 12 g/día	no	no	si	
Imipenem	500 mg cada 6 o 12 hs EV	15-20 mg/kg cada 12 hs EV, dosis máxima 1000 mg	no	no	si	Citopenias Hepatotoxicidad
Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX)	8-12 mg/kg/día del componente de TMP EV o VO dividido dos veces por día, dosis máxima 320 mg/día de TMP	5 mg/kg/dosis del componente TMP EV o VO, tres veces por día, máxima 320 mg/dosis del componente TMP	no	Posible potenciación de toxicidad renal	si	Nefrotoxicidad Comedias Exantema
Clofazimina	100-200 mg/ día VO	< 50 kg: 2 mg/kg día de por medio VO > 50 kg: 1 mg/ kg/ día VO	no	yes	no	Prolongación de QT Pigmentación de la piel seca
Tedizolid	200 mg/ día VO y EV	No se recomienda en pediátricos	no	no	no	Trombocitopenia (menos que con Linezolid) No riesgo de síndrome serotoninérgico
Bedaquilina	400 mg/ día por 2 semanas, luego 200 mg 3 veces por semana VO	No se recomienda en pediátricos	si	si, prolongación del QT	no	Prolongación del QT Hepatotoxicidad Aumenta el riesgo de muerte

EV: endovenoso, VO: vía oral

TABLA 2: Agentes recomendados y uso de pruebas de susceptibilidad para MNT de crecimiento lento en pacientes con ciclosporina, Tacrolimus o sirolimus.

Patógeno	Régimen recomendado	Agentes de 2da° línea o adicionales ¹	Pruebas de sensibilidad iniciales	Consideraciones especiales	Tiempo de tratamiento
<i>M. avium complex</i>	Azitromicina Rifabutin Etambutol	Claritromicina Rifampicina Amikacina o Estreptomina	Solo claritromicina como droga de clase para macrólidos.	Nunca usar macrólidos solos	Al menos 12 meses después de desarrollo del cultivo
<i>M. kansasii</i>	Azitromicina Etambutol + Isoniazida o Azitromicina	Rifampicina Claritromicina o Azitromicina Sulfametoxazol Moxifloxacina Amikacina o estreptomina	Rifampicina Agentes adicionales si es resistente a la rifampicina o si el tratamiento del paciente está fallando	Puede ser reportado como resistente a la Isoniazida pero inhibido por concentraciones alcanzables	Al menos 18 meses, con al menos 12 meses después del desarrollo del cultivo

<i>M. marinum</i>	Azitromicina Etambutol Considere agregar Rifabutina para enfermedad extensa	Rifampicina Clarithromicina o Azitromicina Sulfonamidas Doxiciclina o Minociclina	No al menos que el paciente esté fallando al tratamiento	Algunas cepas son resistentes a Ciprofloxacina, y la Moxifloxacina puede tener mejor actividad in vitro	3-4 meses, al menos 2 meses después de la resolución de los síntomas
<i>M. haemophilum</i>	Azitromicina Rifabutina Ciprofloxacina	Rifampicina Clarithromicina o Azitromicina Sulfonamidas Doxiciclina	Utilizar con precaución como métodos no estandarizados	Resistente a Etambutol. Para doxiciclina y sulfonamidas, la susceptibilidad es variable	desconocido
<i>M. xenopi</i>	Azitromicina o Moxifloxacina + Rifabutina Etambutol +/- 4to agente Cualquiera de los anteriores no usado o Isoniazida.	Clarithromicina Rifampicina Amikacina o Estreptomicina	Puede ser impredecible, puede no correlacionarse con respuesta clínica	Existe debate sobre si el régimen de 3 o 4 fármacos es óptimo, incluso en la enfermedad no grave	Al menos 12 meses después del desarrollo de los cultivos

¹ Para los pacientes en los que las interacciones farmacológicas con los inhibidores de la calcineurina o los inhibidores de mTOR no son una consideración, hay más datos que respaldan la uso de claritromicina para tratar MAI. Aunque no se ha demostrado la superioridad de una Rifamicinas sobre la otra, la mayoría de los expertos recomiendan la rifampicina debido a que presenta menos eventos adversos que la rifabutina, pero tiene interacciones importantes con el Tacrolimus, lo que limita su uso en pacientes con TOS (39).

Tabla 3: Agentes recomendados y uso de pruebas de susceptibilidad para MNT de rápido crecimiento en pacientes con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus.

Patógeno	Régimen recomendado	Agentes de 2° línea o adicionales	Consideraciones especiales
<i>M. abscessus</i>	Azitromicina Más 2 agentes parenterales (Amikacina, Imipenem, Tigeciclina o Cefoxitina)	Clarithromicina Linezolid Clotazimina Minociclina Moxifloxacina o Ciprofloxacina TMP-sulfametoxazol Bedaquilina	La infección pulmonar es difícil de curar Iniciar terapia con 3 medicamentos durante al menos 1 mes y hasta que las pruebas de sensibilidad estén disponibles Algunos aislamientos tienen resistencia inducible o constitutiva a macrólidos
<i>M. chelonae</i>	Dos drogas: Azitromicina Más Amikacina o Tobramicina, Linezolid, Tigeciclina o Imipenem.	De acuerdo con los resultados de sensibilidad	Se debe considerar la cirugía para drenaje de abscesos o resección de tejido infectado. El material extraño infectado debe eliminarse
<i>M. fortuitum</i>	Dos drogas: Amikacina Ciprofloxacina u otras quinolonas Sulfonamidas	Sulfonamidas Doxiciclina o Minociclina Imipenem Tigeciclina	Todos los aislamientos contienen un gen de eritromicina metilasa inducible; usar macrólidos con precaución

BIBLIOGRAFÍA:

1. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1428-1439.
2. Yoo JW, Jo KW, Kim SH, et al. Incidence, characteristics, and treatment outcomes of mycobacterial diseases in transplant recipients. *Transpl Int*. 2016;29(5):549-558.
3. Falkinham JO 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(2):177-215.
4. Malouf MA, Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1611-1616.
5. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):231-232.
6. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2013;381(9877):1551-1560.
7. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. 2016;354(6313):751-757.
8. Davidson RM, Hasan NA, Reynolds PR, et al. Genome sequencing of *Mycobacterium abscessus* isolates from patients in the United States and comparisons to globally diverse clinical strains. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3573-3582.
9. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(1):86-124.
10. Higgins R, Reyes J, Yousem S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* after liver transplantation: management and guidelines for prevention. *Clin Transplant*. 1992;6(2):81-90.
11. Patel R, Roberts GD, Keating MR, et al. Infections due to nontuberculous mycobacteria in kidney, heart, and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1994;19(2):263-273.
12. Longworth SA, Vinnard C, Lee I, et al. Risk factors for nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(1):76-83.
13. Chandrashekar S, Escalante P, Kennedy CC. *Mycobacterium abscessus* disease in lung transplant recipients: diagnosis and management. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2017; 9:10-18.
14. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of nontuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013;68(3):256-262.
15. Dirac MA, Horan KL, Doody DR, et al. Environment or host?: A case-control study of risk factors for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):684-691.
16. Lee W-I, Huang J-L, Yeh K-W, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc*. 2011;110(12):750-758.
17. Weinstein RA, Golomb HM, Grumet G, Gelmann E, Schechter GP. Hairy cell leukemia: association with disseminated atypical mycobacterial infection. *Cancer*. 1981;48(2):380-383.
18. Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann SE, Polgreen PM. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1738-1740.
19. Katsolis JG, Keller CA, Alvarez F, et al. Nontuberculous mycobacterial infections after lung transplantation: risk factors and impact on graft survival and mortality in the era of improved detection. 49th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America; October 19-23, 2011; Boston, MA.
20. Shah SK, McAnally KJ, Seoane L, et al. Analysis of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections after lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(4):585-591.
21. Patel R, Roberts GD, Keating MR, et al. Infections due to nontuberculous mycobacteria in kidney, heart, and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1994;19(2):263-273.
22. Piersimoni C. Nontuberculous mycobacteria infection in solid organ transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):397-403.
23. Fraser DW, Buxton AE, Naji A, et al. Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection presenting as cellulitis in a recipient of a renal homograft. *Am Rev Respir Dis*. 1975;112(1):125-129.
24. Fan MH, Hadjiliadis D. Incidence and management of mycobacterial infection in solid organ transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep*. 2009;11(3):216-222.

25. Daley CL. Nontuberculous mycobacterial disease in transplant recipients: early diagnosis and treatment. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(6):619-624.
26. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/ IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
27. Krueger S, Rork J, Lee J, et al. *Mycobacterium haemophilum* infection in a renal transplant patient with inflammatory bowel disease. *Dermatol Online J*. 2017;23(9):13030/qt8vs8509k.
28. Pandian TK, Deziel PJ, Otley CC, et al. *Mycobacterium marinum* infections in transplant recipients: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(5):358-363.
29. Piersimoni C. Nontuberculous mycobacteria infection in solid organ transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4): 397-403.
30. Chernenko S, Humar A, Hutcheon M, et al. *Mycobacterium abscessus* infections in lung transplant recipients: the international experience. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(12):1447-1455.
31. Osmani M, Sotello D, Alvarez S, et al. *Mycobacterium abscessus* infections in lung transplant recipients: 15-year experience from a single institution. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(2):e12835.
32. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, et al. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):e00038-17.
33. Pinho L, Santos J, Oliveira G, et al. *Mycobacterium gordonae* urinary infection in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(3):253-256.
34. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1): e000242.
35. Phyffer G. *Mycobacterium*: general characteristics, laboratory detection, and staining procedures. In: Versalovic J, ed. *Manual of Clinical Microbiology* (10th ed.). Washington, DC: American Society of Microbiology Press; 2011.
36. Knoll BM. Update on nontuberculous mycobacterial infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(9):421.
37. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000;356(9235):1099-1104.
38. Sun HY, Singh N. Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):168-176.
39. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat*. 2012;15:149-161.
40. Kobashi Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Oka M. Four cases of pulmonary *Mycobacterium avium* intracellulare complex presenting as a solitary pulmonary nodule and a review of other cases in Japan. *Respirology*. 2006;11(3):317-321.
41. Huang HC, Weigt SS, Derhovanessian A, et al. Non-tuberculous mycobacterium infection after lung transplantation is associated with increased mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(7):790-798.
42. Knoll BM, Kappagoda S, Gill RR, et al. Non-tuberculous mycobacterial infection among lung transplant recipients: a 15-year cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(5):452-460.
43. Gilljam M, Scherstén H, Silverborn M, Jönsson B, Ericsson Hollsing A. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis and *Mycobacterium abscessus* infection. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):272-276.
44. Lobo LJ, Chang LC, Esther CR Jr, et al. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative *Mycobacterium abscessus* respiratory infections. *Clin Transplant*. 2013;27(4):523-529.
45. Qvist T, Pressler T, Thomsen VO, Skov M, Iversen M, Katzenstein TL. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. *Transplant Proc*. 2013;45:342-345.
46. Aksamit TR. Hot tub lung: infection, inflammation, or both? *Semin Respir Infect*. 2003;18(1):33-39.

D - MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS

GENERALIDADES:

La tuberculosis (TBC) en trasplante (Tx) es 4-30 veces más frecuente que en la población general. La incidencia en Tx es de 1,2% -6,4% en países desarrollados y 12% en países de alta endemia (1,2). La reactivación a partir de una tuberculosis latente en el receptor es el mecanismo más común que explica la aparición de tuberculosis en los receptores. Es menos frecuente la transmisión a través del injerto o la infección de novo (excepto en regiones de alta endemia).

Debido a que hay pocos trabajos controlados en población trasplantada, la mayoría de guías de diagnóstico y tratamiento de TBC en Tx son extrapoladas de las de la población general y adaptadas por recomendaciones de expertos.

I. DONANTE VIVO:

Descartar TBC latente. Evaluar:

Antecedentes clínicos y epidemiológicos	Exposición:	Contacto estrecho con caso de TBC activa en los últimos 2 años (3)
	Antecedente de tratamiento de TBC activa o latente:	Verificar si el tratamiento fue completo o incompleto.
	Viajes o procedencia de país de alta endemia :	Ej: Brasil, Haití, India, Perú y Bolivia (20 casos/10000 hab)
	Factores de riesgo:	Cárcel, alcoholismo, situación de calle, refugiados, silicosis, enfermedad renal crónica, malnutrición, diabetes mellitus, tabaquismo.
Pruebas indirectas (PPD o IGRA)	Si tiene historia de TBC tratada o realizó previamente quimioprofilaxis, no se recomienda realizar PPD o IGRA.	
	Intradermoreacción de Mantoux (<i>in vivo</i> PPD 2 UT)	PPD ≥ 10 mm es POSITIVA
		Si PPD es negativa, puede repetirse a 1-3 semanas (para ver efecto Booster)
	QuantiFERON-TB Gold in tube o T-SPOT.TB	Métodos rápidos con muestra de sangre
		Resultados son independientes de la vacunación con BCG previa
Radiografía de tórax	Utilidad: en donantes vivos, vacunados con BCG, con PPD positiva y en personas anérgicas a PPD por inmunosupresión.	
	Descartar secuelas de TBC no tratada como lesiones fibronodulares apicales, nódulos calcificados solitarios, ganglios linfáticos calcificados, engrosamiento pleural.	

Descartar TBC activa:

En caso de PPD positiva con RX tórax anormal, inadecuado tratamiento de TBC previa, donante procedente de área de alta prevalencia de TBC, realizar:

1. Tomografía computada (en caso de sospecha de compromiso ganglionar, renal o ginecológico).
2. Evaluación clínica. Detectar síntomas respiratorios crónicos, linfadenopatías, caquexia, etc.

3. Baciloscopia y cultivo de esputos, BAL, orina o ganglio según el órgano comprometido.
4. Del pulmón injertado debe siempre tomarse muestras respiratorias para baciloscopia y cultivo de micobacterias para descartar infección.

Recomendaciones en donante vivo

SITUACIÓN: Donante vivo	CONDUCTA	COMENTARIO
Diagnóstico de TBC activa preTx (confirmada o sospechada)	RECHAZADO O DIFERIDO	En caso de diferirlo, tratar al donante y reevaluar al fin del tratamiento si el órgano a donar es lejano al infectado.
Diagnóstico de TBC activa posTx (muestra del órgano ablacionado BAAR+)		Tratar TBC al receptor. Ajustar al cultivo.
Previa TBC tratada adecuadamente:	RECHAZADO	Algunos centros aceptan con profilaxis al receptor.
*Mismo órgano que tuvo TBC:	ACEPTADO	Monitoreo clínico. *Quimioprofilaxis posTx al receptor si no se pudo verificar el tratamiento de la TBC.
*Otro órgano que no tuvo TBC:		
Lesiones residuales pulmonares de una TBC antigua no tratada	RECHAZADO	
*Órgano pulmón:	ACEPTADO	Quimioprofilaxis posTx al receptor
*Otros órganos:		
Previa TBC inadecuadamente tratada o tratada con esquemas no estándar (sin H o R)	DIFERIR	Obtener baciloscopia y cultivos: <u>Positivos</u> : Completar el tratamiento del donante. Al finalizar el tratamiento considerar para Tx sólo si el órgano a donar es lejano al infectado. <u>Negativos</u> : Aceptar como donante (excepto el órgano que tuvo TBC). El receptor recibe quimioprofilaxis.
TBC latente (PPD o IGRA positiva o PPD viraje)	DIFERIR	Donante debería recibir Isoniazida x 6 meses previo a la ablación. Si el donante no pudo completar la quimioprofilaxis, dar al receptor en el posTx.
Alto riesgo de TBC latente: 1. procedencia de país alta prevalencia 2. o Contacto estrecho o prolongado con caso TBC 3. o Rx sugestiva de antigua TBC no tratada con PPD negativa.	ACEPTADO	Quimioprofilaxis al donante (1,2). Si no pudo completar, dar quimioprofilaxis al receptor
TBC latente adecuadamente tratada	ACEPTADO	Receptor no requiere quimioprofilaxis

Tratamiento de tbc latente en donante vivo. Quimioprofilaxis:

Indicaciones (2):

1. PPD o IGRA positiva o viraje reciente.
2. Alto riesgo epidemiológico (Contacto cercano o prolongado de caso de TBC activa) aún con PPD negativa (donante de cualquier edad).
3. Considerar en donante con lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis residual inactivas (con bacteriología negativa) nunca tratadas aún con PPD negativa.

Tratamiento de TBC latente:

1. Elección: Isoniacida (H) 5mg/k (max300mg) diaria + Vit. B6 25-50 mg/d

2. Tiempo: 6-9 meses (igual a población general).

3. Alternativas:

- Isoniacida bisemanal 15 mg/k-máx 900 mg x 6 - 9 meses
- Rifampicina diaria 10 mg/k-máx. 600mg) x 3-4 meses.
- Isoniacida Rifampicina diaria x 3-4 meses.
- Levofloxacin o Moxifloxacin + Etambutol x 6 meses (en caso de hepatotoxicidad grave a Isoniacida y situación de alto riesgo).
- Isoniacida + Rifa entina 1 vez por semana (900 mg + 900 mg) x 3 meses.

4. Controles: Se recomienda monitorizar el tratamiento con hepatogramas cada 2 semanas las primeras 6 semanas y luego mensualmente hasta finalizar el tratamiento. Suspender si hay elevación de transaminasas 5 veces el valor normal si se encuentra asintomático o con elevación 3 veces sobre el valor normal en paciente sintomático. El riesgo de hepatotoxicidad por Isoniacida es de 0.1%.

2. DONANTE FALLECIDO

Evaluación de tbc latente:

- Actualmente se basa en los antecedentes, el examen clínico y la Rx.
- La PPD no es factible.
- IGRAs: actualmente no hay datos de utilidad clínica ni de efectividad de la respuesta inmune en pacientes en cuidados críticos, con muerte cerebral o donantes fallecidos.

Descartar tbc activa:

- Tomografía computada.
- Evaluación clínica. Detectar síntomas respiratorios crónicos, linfadenopatías, caquexia.
- Baciloscopía y cultivo de muestra respiratoria, orina o ganglio según el órgano comprometido.
- Del pulmón injertado debe siempre tomarse muestras respiratorias para baciloscopía y cultivo de micobacterias para descartar infección.

Recomendaciones en donante fallecido:

SITUACIÓN: Donante Fallecido	CONDUCTA	COMENTARIO
Diagnóstico de TBC activa preTx (confirmada o sospechada)	RECHAZADO	
Diagnóstico de TBC activa posTx (muestra del órgano ablacionado BAAR+)	TRASPLANTADO	Tratar TBC en el receptor. Ajustar al cultivo.

Previa TBC tratada adecuadamente: *Mismo órgano que tuvo TBC *Otro órgano que no tuvo TBC	RECHAZADO	algunos centros aceptan con profilaxis al receptor
	ACEPTADO	Monitoreo clínico. Quimioprofilaxis posTx al receptor si no se pudo verificar el tratamiento de la TBC.
Lesiones residuales pulmonares de una TBC antigua no tratada *Órgano pulmón *Otros órganos	RECHAZADO	
	ACEPTADO	Quimioprofilaxis posTx al receptor
Previa TBC inadecuadamente tratada o tratada con esquemas no estándar (sin H o R)	RECHAZAR	salvo emergencia, si dona, se excluye al órgano que tuvo TBC, se toman cultivos del donante y quimioprofilaxis al receptor

3. CANDIDATO /RECEPTOR:

Los factores de riesgo más importantes para la aparición de tuberculosis en Tx son (3):

- La historia de exposición a *Mycobacterium tuberculosis* que dependerá del nivel de endemicidad del área, de la presencia de PPD positiva o de la existencia de lesiones secuenciales en las radiografías de tórax pre trasplante.
- La intensidad del tratamiento del tratamiento inmunosupresor (especialmente por anticuerpos anti linfocitarios o intensificación de la inmunosupresión por tratamiento anti-rechazo).
- Ciertas condiciones clínicas: Ej en los pacientes con trasplante renal, se han descrito como factores de riesgo la coexistencia de enfermedad hepática crónica, la edad avanzada, la infección con VHC y Diabetes Mellitus.

Descartar tbc latente en candidato a trasplante

Antecedentes clínicos y epidemiológicos	Exposición:	Contacto estrecho con caso de TBC activa en los últimos 2 años
	Antecedente de tratamiento de TBC activa o latente:	Verificar si el tratamiento fue completo o incompleto.
	Viaje o procedencia de país de alta endemicidad:	Ej: Brasil, Haití, Perú y Bolivia (20 casos/10000 hab)
	Factores de riesgo	Cárcel, alcoholismo, situación de calle, refugiados, silicosis, enfermedad renal crónica, malnutrición, diabetes mellitus, tabaquismo.

Pruebas indirectas (PPD o IGRA)	Si tiene historia de TBC tratada o realizó previamente quimioprofilaxis, no se recomienda realizar PPD o IGRA.	
	La inmunosupresión reduce la sensibilidad de las pruebas indirectas.	
	<u>Intradermorreacción de Mantoux (in vivo PPD 2 UT)</u>	PPD \geq 5mm positiva en candidatos a TX (la mayoría de los candidatos a trasplante son inmunosuprimidos leves o moderados). En candidato a Tx cardíaco no inmunosuprimido ni desnutrido, considerar \geq 10mm positiva.
	<u>QuantiFERON-TB Gold in tube o T-SPOT.TB</u>	Métodos rápidos.
		No distingue TBC latente de TBC activa
		Los resultados son independientes de la vacunación con BCG.
Radiografía de tórax	Utilidad: en personas anérgicas a PPD por inmunosupresión leve (Ej. enf. Hepática o renal avanzada).	
	Descartar secuelas de TBC no tratada como lesiones fibronodulares apicales, nódulos calcificados solitarios, ganglios linfáticos calcificados, engrosamiento pleural.	

Recomendaciones en el candidato/receptor de trasplante

SITUACIÓN del Receptor	CONDUCTA	COMENTARIO
TBC activa	DIFERIR	Hasta que el tratamiento esté completo o al menos hasta que la infección esté controlada.
	EMERGENCIA : TRASPLANTAR	Dar tratamiento antiTBC en el posTx. (Ver tratamiento)
Previa TBC tratada adecuadamente	TRASPLANTAR	No requiere quimioprofilaxis
Previa TBC tratada inadecuadamente	DIFERIR	Descartar enfermedad activa. si no tiene que dar quimioprofilaxis al receptor y si tiene enfermedad dar tratamiento. Si no se puede diferir el Tx, dar quimioprofilaxis al receptor (I)
TBC latente	TRASPLANTAR	Quimioprofilaxis antes o después del Tx. En hepáticos evaluar el momento según el grado de disfunción del órgano. (ver quimioprofilaxis)
Alto riesgo de TB latente (PPD negativa, pero procedencia de país alta prevalencia o Contacto estrecho y prolongado con caso TBC o Rx sugestiva de antigua TBC no tratada)	TRASPLANTAR	Quimioprofilaxis antes o después del Tx. (ver quimioprofilaxis)
Candidato a Tx renal con antecedentes de TBC renal	Nefrectomía pre-Tx (4)	

Tratamiento de tbc latente en receptor:

- **Momento:** De elección en el pre trasplante.

En el receptor de Tx hepático, en etapa preTx las drogas pueden empeorar la función del órgano, sin embargo, existen algunos trabajos que no demuestran mayor hepatotoxicidad en lista de trasplante (5). Por otra parte, el uso de Isoniacida en el pos trasplante puede alterar la función hepática y confundir la toxicidad de la droga con rechazo o reactivaciones virales y alrededor de la mitad de los pacientes no completan la quimioprofilaxis en el posTx.

La AST 2019 recomienda: con cirrosis compensada pueden tratarse antes del trasplante, mientras que aquellos con cirrosis descompensada se benefician de esperar hasta el pos trasplante (2).

- **Tiempo:** 9 meses

- **Elección:** Isoniacida (H) 5mg/k (max300mg) diaria + Vit. B6 25-50 mg/d

- **Alternativas:**

1. Isoniacida bisemanal 15 mg/k-máx 900 mg x 6 - 9 meses
2. Rifampicina diaria 10 mg/k-máx. 600mg) x 3-4 meses (considerar más interacciones)
3. Isoniacida + Rifapentina 1 vez por semana (900 mg + 900 mg) x 3 meses. (Menor hepatotoxicidad que H x 6 m. (En posTx considerar interacciones)
4. Isoniacida + Rifampicina diaria x 3-4 meses (considerar interacciones).
5. Levofloxacina o Moxifloxacina + Etambutol x 6 meses (para el caso de hepatotoxicidad grave a Isoniacida y situación de alto riesgo).

- **Controles:** Se recomienda monitorizar el tratamiento con hepatogramas cada 2 semanas las primeras 6 semanas y luego mensualmente hasta finalizar el tratamiento (2). Suspender si hay elevación de transaminasas 5 veces el valor normal si se encuentra asintomático o con elevación 3 veces sobre el valor normal en paciente sintomático. El riesgo de hepatotoxicidad por Isoniacida es de 0.1% y menor para rifampicina. Las Rifamicinas tienen una importante interacción con drogas inmunosupresoras.

Descartar tbc activa en candidato/receptor: (6)

En Latinoamérica la incidencia de TBC varía entre 0,9-5,9%.

Mayor riesgo: procedencia de área alta endemia, TBC no tratada, lesiones residuales pulmonares de TBC no tratada, el Tx pulmonar, uso de Ac anti linfocitarios (Ej Timoglobulina) y tratamientos de rechazo (2).

Principal causa es la reactivación de TBC latente, luego las formas de novo (especialmente en residentes o viajes a regiones de moderada -alta endemia) y más rara derivada del donante (<5% de las TBC post Tx, aunque la incidencia de transmisión de donante con TBC activa es de 30%).

La inmunosupresión reduce la sensibilidad de las pruebas indirectas, por lo tanto, un valor de PPD o IGRA negativo no descarta una TBC activa en el pos trasplante

En caso de PPD positiva con RX tórax anormal, o inadecuado tratamiento de TBC previa o procedente de área de alta prevalencia de TBC, realizar:

- Tomografía computada (en caso de sospecha de compromiso ganglionar, renal o ginecológico).
- Evaluación clínica. Detectar síntomas respiratorios crónicos, linfadenopatías, caquexia.
- Baciloscopía y cultivo de esputos, BAL, orina o ganglio según el órgano comprometido. Las formas pulmonares son paucibacilares, con sólo un 25% de los directos en BAL con BAAR positivo.

Tratamiento de la tbc activa en el receptor (1,2)

La Sociedad Americana del Tórax (ATS) recomienda fuertemente que el esquema de tratamiento incluya rifampicina tanto para las formas graves o no graves de tuberculosis debido a la potente actividad de esterilización de dichos regímenes y la importancia de prevenir la aparición de resistencia.

TBNET y ESCMID sugieren un régimen sin rifampicina en casos de TB no grave localizada (p. ej., pulmonar) cuando no hay sospecha ni evidencia de resistencia a la Isoniacida (INH).

Alternativas:

• Régimen CON Rifamicinas: (2)

H+(R o rifabutina) + Z + E x 2 meses

Luego: H+(R o rifabutina) x 4-7 meses

Duración: 6 meses para formas pulmonares; 9 meses totales para formas severas, diseminadas, cavitaria pulmonar y osteoarticular; 9-12 meses totales en sistema nervioso.

• Régimen SIN Rifamicinas (si no es TBC severa ni diseminada) (1,6,7)

H+Z+E + quinolona x 2 meses

Luego: H+ Z o E hasta completar 12-18 meses totales. o H+E+ quinolona hasta completar 12 meses totales (6)

- Se prefieren los regímenes diarios a los bi o tri semanales que tienen más riesgo de recaída.
- Si se usa Rifampicina, se requerirá aumentar entre 2-5 veces los niveles de Ciclosporina, Sirolimus y Tacrolimus. Podría reemplazarse Rifampicina por Rifabutina que es menos inductor que Rifampicina, aunque hay menos experiencia de uso en Tx (1).
- Siempre hacer tratamientos más prolongados cuando se usaron drogas de segunda línea (Moxifloxacina, Cicloserina, Capreomicina, Linezolid) o se documentó resistencia a H o R.

4. MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN:

En general, es posible continuar la misma sin cambios.

Sólo en las formas graves es necesario disminuir temporalmente la intensidad de la inmunosupresión de mantenimiento.

Ante un episodio de rechazo, si la enfermedad tuberculosa se encuentra adecuadamente controlada, es factible intensificar la inmunosupresión.

La reducción excesiva de la inmunosupresión al tratar la tuberculosis pos trasplante puede dar lugar al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS). La terapia antituberculosa revierte los efectos inmunosupresores asociados con la infección por TBC, y el IRIS puede manifestarse con un empeoramiento paradójico de los infiltrados pulmonares, fiebre, derrame pleural o pericárdico o linfadenopatía. La ocurrencia de este fenómeno debe ser tomada en cuenta ante un empeoramiento inexplicable en un paciente que venía evolucionando bien luego del inicio del tratamiento de su tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laura Muñoz y Miguel Santin. Prevention and management of Tuberculosis in transplant Recipients: from guidelines to clinical practice. Transplantation. September 2016. Volume 100. Number 9.
2. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; 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 Feb 28; e13513.
3. Guilherme Santoro-Lopes, Aruna K. Subramanian, Israel Molina, José María Aguado, MD, Ricardo Rabagliatti, and Oscar Len. Tuberculosis Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients and Donors. Transplantation. February 2018. Volume 102. Number 2S-2
4. Radisic et al. Treatment of Tuberculosis in Transplant Recipients without Rifampin: A Safer and Effective Alternative Approach Is Possible, Transplantation. 94(10S):76),
5. Singh N., Wagener M., Gayowski T. Safety and Efficacy of Isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant Tuberculosis. Transplant 2002; 74(6):892-895.
6. Guía de diagnóstico, tratamiento y prevención de la Tuberculosis 2015. Ministerio de salud de la nación. Argentina.
7. Lattes R., Radisic M., Rial M., et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. Transpl Infect Dis 1999; 1:98-104

•

INTRODUCCIÓN

Las especies del género *Nocardia spp* son bacilos positivos aeróbicos, filamentosos ramificados, parcialmente ácido resistente que pertenecen al grupo de los “actinomicetos aeróbicos” (incluye *Corynebacterium spp*, *Rhodococcus spp.*, *Gordonia spp.*, *Streptomyces spp.*, *Actinomadura spp.* y *Mycobacterium spp.*) (1,2). Existen más de 80 especies de las que cerca de 40 afectan al ser humano. Dentro de las principales se encuentran *N. abscessus*, *N. nova complex*, *N. farcinica*, *N. brasiliensis*, *N. brevicatena/N. paucivorans*, *N. transvalensis complex* y *N. cyriacigeorgica* (3).

Son saprófitos y ubicuos por lo que habitan en el suelo, agua y vegetales en descomposición (1,2).

La forma de ingreso suele ser por inhalación, pero en formas localizadas en piel puede ser por inoculación directa (2).

La tasa de infección en receptores de TOS varía entre 1% y 3,5%, según diferentes reportes, siendo más frecuente en receptores de trasplante pulmonar (4,5). Rara vez ocurre dentro del primer mes después del TOS, desarrollándose principalmente dentro de los primeros 2 años posteriores al trasplante (5,6). El inicio tardío no es infrecuente, con una mediana de tiempo hasta la infección de 34 a 38 meses (7,8).

Los factores de riesgo para el desarrollo de la infección son la inmunosupresión intensificada, la administración de globulina anti linfocitaria, el uso de dosis altas de inhibidores de la calcineurina y corticosteroides (5,6).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Pueden causar infecciones oportunistas localizadas y diseminadas conocidas como nocardiosis.

Los órganos mayormente comprometidos son el pulmón, la piel y el cerebro, siendo el primero el sitio más común de infección (2). Puede presentarse con tos seca o productiva, hemoptisis, disnea (2,4,6).

Más del 40% de la nocardiosis se presenta como una enfermedad diseminada (definida como compromiso de más de 2 órganos no contiguos) con un cuadro subagudo de fiebre, astenia, compromiso del estado general, acompañado de síntomas respiratorios como tos, expectoración, abscesos en piel y los tejidos blandos (6).

Los abscesos cerebrales son la presentación más informada de la localización en SNC manifestándose con convulsiones, foco motor, etc. según la ubicación, aunque pueden ser asintomáticos. El estudio de Coussement (6) mostró un 43% de receptores de TOS con compromiso cerebral sin manifestaciones clínicas.

Las lesiones cutáneas más comunes son úlceras, celulitis, nódulos y abscesos. Puede desarrollarse un tipo de infección linfocutánea esporotricoides, con nódulos subcutáneos, micetomas y piomiositis (2,6,9,11).

Más raramente puede haber afectación osteoarticular, hepática o genitourinaria (orquitis, epididimitis, absceso renal) (9,10,11,12).

DIAGNÓSTICO

El reconocimiento temprano de la nocardiosis es fundamental para lograr buenos resultados. El diagnóstico debe considerarse en pacientes con nódulos o lesiones pulmonares cavitadas. Siempre se deben solicitar imágenes cerebrales en pacientes con nocardiosis para evaluar la afectación del SNC (2).

El diagnóstico microbiológico se realiza a través del estudio de muestras clínicas procedentes de sitios afectados (pulmón, partes blandas, biopsia cerebral, etc.). En el examen directo suelen observarse bacilos positivos ramificados ácido resistente con la tinción de Kinyoun. Crecen en medios comunes en 3-5 días (rango de 2 días a semanas), aunque mejora el rédito medio como Thayer Martin o agar chocolate (1,2,12,13).

Se deben solicitar hemocultivos, aunque rara vez se observa bacteriemia (alrededor del 15%) a pesar de presentarse en forma diseminada. La mediana del tiempo de incubación hasta la detección es de 4 días (3,14).

TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento es la antibioticoterapia, pero en algunos casos se puede requerir drenaje quirúrgico. No hay ensayos clínicos comparativos que demuestren cuál es el mejor tratamiento empírico. Éste debe basarse en los órganos comprometidos, estado general, gravedad, comorbilidades, especie, interacciones y efectos adversos. El estudio de la sensibilidad debe realizarse siempre. Los antibióticos que deben testearse son Amikacina, Gentamicina, amoxicilina clavulánico, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, claritromicina, imipenem, Linezolid, Minociclina, trimetoprima sulfametoxazol (2). Ver Tabla 1.

Tabla 1: Sensibilidad a antibióticos de *Nocardia* según especie.

Antibiótico	<i>N Abscessus</i>	<i>N Farinica</i>	<i>N Nova Complex</i>	<i>N Brasiliensis</i>	<i>N Trans-valensis</i>	<i>N Cyriacigeorgica</i>
TMP-SMX	S	V	S	S	S	S
Imipenem	V	V	S	R	S	V
Amikacina	S	S	S	S	V	S
Ceftriaxona	S	R	S	V	S	S
Ciprofloxacina	R	V	R	R	V	R
Amoxicilina-Clavulánico	S	V	R	S	V	V
Linezolid	S	S	S	S	S	S
Minociclina	V	V	V	V	V	V
Claritromicina	R	R	S	R	R	R

R: resistente; S: sensible; TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol; V: variable.

Las opciones de tratamiento para la terapia empírica son TMP-SMX asociado a un segundo antibiótico (imipenem o Amikacina) en caso de afectación cerebral o enfermedad diseminada. Imipenem, ceftriaxona o Linezolid son alternativas para el tratamiento de primera línea en alergia a las sulfas (2,15). Se puede considerar la triterapia en situaciones de gravedad que amenacen la vida. Ver tabla 2.

La duración de la terapia también es discutible. Las infecciones pulmonares y de tejidos blandos deben tratarse durante al menos 6 meses y la enfermedad diseminada durante 6 a 12 meses (2).

El manejo de la inmunosupresión no es claro, pero se recomienda reducir la misma en formas progresivas o graves, como una infección cerebral o diseminada (2).

Tabla 2: Tratamiento empírico de nocardiosis según foco (2).

Compromiso	Atb Empírico	Alternativa	Duración
Pulmonar estable	TMS	Imipenem + Amikacina o ceftriaxona o Linezolid	6-12 meses
Pulmonar crítico	TMS + Imipenem o Amikacina	Linezolid	6-12 meses
SNC	TMS + Imipenem o Amikacina	Linezolid o ceftriaxona o Minociclina	EV 3-6 semanas luego hasta 12 meses VO
Diseminado	TMS + Imipenem o Amikacina	Ceftriaxona, Linezolid o Minociclina	9-12 meses

MORTALIDAD:

Dada la escasez de datos es difícil determinar la tasa de mortalidad atribuible, pero varía entre un 14% y 32% según los reportes de pacientes trasplantados (4,5,6,16,17,18).

PREVENCIÓN:

La profilaxis con TMP-SMX que se indica para PCJ puede ser útil para prevenir la infección primaria por Nocardia, aunque pueden ocurrir infecciones a pesar de dicha profilaxis (2, 6). No hay datos definitivos sobre la dosis y la duración de profilaxis primaria. Tampoco acerca de la profilaxis secundaria, aunque muchos autores recomiendan uso prolongado de TMP-SMX 800/160 mg/día para prevenir recaídas (2,6). La azitromicina sería otro antimicrobiano que podría ser utilizado en estos casos (16).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sorrell TC. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edn. Elsevier Saunders; 2015:2853-2863.
2. Restrepo, A.; Clark, N.M. Nocardia Infections in Solid Organ Transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin. Transplant.* 2019, 33, e13509.
3. Brown-Elliott BA. Current Status of Nocardia Taxonomy and Recommended Identification Methods, *Clinical Microbiology Newsletter*, 2015;37(4):25-32.
4. Lebeaux, D.; Morelon, E. Nocardiosis in Transplant Recipients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014, 33, 689–702.
5. Peleg, A.Y.; Husain, S. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcome of Nocardia Infection in Organ Transplant Recipients: A Matched Case-Control Study. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2007, 44, 1307–1314.
6. Coussement, J.; Lebeaux, D. Nocardia Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter European Case-Control Study. *Clin. Infect. Dis.* 2016, 63, 338–345.
7. Santos, M.; Gil-Brusola, A. Infection by Nocardia in Solid Organ Transplantation: Thirty Years of Experience. *Transplant. Proc.* 2011, 43, 2141–2144.
8. Palomba E, Liparoti A, Tonizzo A, Castelli V, Alagna L, Bozzi G, Ungaro R, Muscatello A, Gori A, Bandera A. Nocardia Infections in the Immunocompromised Host: A Case Series and Literature Review. *Microorganisms.* 2022 May 29;10(6):1120.
9. Steinbrink, J.; Leavens, J. Manifestations and Outcomes of Nocardia Infections Comparison of Immunocompromised and Nonimmunocompromised Adult Patients. *Medicine* 2018, 97, e12436.
10. Saullo, J.L.; Miller, R.A. Update on Nocardia Infections in Solid-Organ Transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2020, 25, 383–392.
11. Hemmersbach-Miller, M. Catania, Updates on Nocardia Skin and Soft Tissue Infections in Solid Organ Transplantation. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2019, 21, 27.
12. Coussement, J.; Lebeaux, D. Nocardia Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2017, 30, 545–551.
13. Girard V, Mailler S, Polsinelli S, Jacob D, Saccomani MC, Celliere B, Monnin V, van Belkum A, Hagen F, Meis JF, Durand G. Routine identification of Nocardia species by MALDI-TOF mass spectrometry. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017 Jan;87(1):7-10.
14. Williams E., Jenney A.W. Nocardia Bacteremia: A Single-Center Retrospective Review and a Systematic Review of Literature. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 92:197–207.
15. Margalit, I.; Lebeaux, D. How do I manage nocardiosis? *Clin. Microbiol. Infect.* 2021, 27, 550–558.
16. Hemmersbach-Miller, M.; Stout, J.E. Nocardia Infections in the Transplanted Host. *Transpl. Infect. Dis.* 2018, 20, e12902.
17. Majeed, A.; Beatty, N. A 20-Year Experience with Nocardiosis in Solid Organ Transplant (SOT) Recipients in the Southwestern United States: A Single-Center Study. *Transpl. Infect. Dis.* 2018, 20, e12904.
18. Nam, H.; Roberts, S. Epidemiology of Nocardia spp infections in heart transplant recipients at a single center. *Transplantation* 2020, 104, S326.

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual, de distribución mundial, con aumento en la incidencia en los últimos años. El agente etiológico es *Treponema pallidum*, una bacteria del género de las Espiroquetas (1).

La transmisión de *T. pallidum* a través de la donación de órganos sólidos ha sido descrita en casos reportados en la literatura. Si bien es una situación infrecuente, se han documentados ante la evidencia de seroconversión en el post trasplante en receptores previamente negativos en los cuales se indicó tratamiento precoz con buena respuesta terapéutica, sin desarrollo de enfermedad ni compromiso de la sobrevida del huésped o del injerto (2, 3, 4).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede realizarse a través de métodos directos (inmunofluorescencia directa o fondo oscuro) de las lesiones, adenopatías, tejidos y LCR, procedimientos de difícil acceso y que requiere experiencia por parte del operador; o métodos indirectos o serológicos, dentro de los cuales existen pruebas treponémicas y no treponémicas que detectan tanto IgM como IgG. Las pruebas no treponémicas son accesibles y no requieren de laboratorios de alta complejidad, entre ellas existen la prueba RPR y el VDRL con una sensibilidad para sífilis primaria del 86% y 78% respectivamente, 100% ambos para sífilis secundaria, 98% y 95% en latente temprana y 73% y 71% para latente tardía y sífilis terciaria. Las pruebas treponémicas son más específicas y precoces, sobre todo en Sífilis primaria y latencia temprana; en contrapartida, estos ensayos no diferencian entre enfermedad activa y enfermedad tratada, y no se encuentran disponibles en todos los centros (5).

El algoritmo tradicional diagnóstico se realiza con test no treponémicos (RPR o VDRL), y posterior confirmación en los resultados positivos con test treponémicos (FTA ABS/ EIA/ TPHA/ TPPA). Actualmente la secuencia diagnóstica es controversial considerándose otras estrategias, como el algoritmo “reverso”, en el cual se inicia el tamizaje con una prueba treponémica automatizada (EIA o CLIA) y se confirma con otra prueba, treponémica o no treponémica. Esta última estrategia parece ser útil en poblaciones de baja prevalencia (1, 5).

En el donante vivo, ante un resultado positivo de prueba no treponémica se debe solicitar una prueba confirmatoria; en caso de ser positivo, se indicará tratamiento adecuado a la etapa de la enfermedad. Se recomienda diferir el procedimiento hasta luego de completado el mismo.

En el caso de un donante cadavérico, se debe tener en cuenta que en un operativo los tiempos para obtener los resultados y definir conductas son acotados, y no todos los centros tienen laboratorios que dispongan de ensayos treponémicos. En este contexto, la VDRL y el RPR, siguen siendo más accesibles. De ser factible, deberían confirmarse en forma diferida los resultados positivos con pruebas treponémicas, en suero del donante, para posterior manejo en el receptor.

En consideración a lo infrecuente de la transmisión, y a la factibilidad de realizar un tratamiento posterior en el receptor, la serología positiva en el donante cadavérico no contraindica el trasplante del órgano, siempre que exista la posibilidad de realizar tratamiento apropiado en cada receptor en el período pos trasplante y bajo consentimiento informado del paciente (6).

En todos los casos de resultados positivos, se debe evaluar el riesgo concomitante de otras enfermedades de transmisión sexual, y sus posibles ventanas serológicas.

TRATAMIENTO

Se recomienda realizar tratamiento con esquema correspondiente a sífilis latente indeterminada, 3 dosis semanales de Penicilina G Benzatínica (2.400.000 UI) o, en caso de alergia, doxiciclina (100 mg/12 horas durante 4 semanas) y realizar seguimiento serológico de los mismos cada 3 meses a lo largo del primer año post trasplante para detectar una eventual seroconversión (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187
2. Cortes NJ, Afzali B, MacLean D, Goldsmith DJ, O'Sullivan H, Bingham J, Lewis DA, MacMahon E, Tong CY, Koffman G. Transmission of syphilis by solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Oct;6(10):2497-9.
3. Tariciotti L, Das I, Dori L, Perera MT, Bramhall SR. Asymptomatic transmission of *Treponema pallidum* (syphilis) through deceased donor liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012 Jun;14(3):321-5. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00745.x. Epub 2012 May 25. PMID: 22624823.
4. Caballero F, Domingo P, Rabella N, López-Navidad A. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. *Transplantation*. 1998 Feb 27;65(4):598-9.
5. Galán Montemayor JC, Lepe Jiménez JA, Otero Guerra L, Serra Pladevall J, Vázquez Valdés F. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. 2018. 24a. Vázquez Valdés F (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2018.
6. Malinis, M, Boucher, HW; on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33:e13548.
7. Len O, Los-Arcos I, Aguado JM, Blanes M, Bodro M, Carratalà J, Cordero E, Fariñas MC, Fernández-Ruiz M, Fortún J, Gavalda J, López-Medrano F, López-Vélez R, Lumbreras C, Mahillo B, Marcos MÁ, Martín-Dávila P, Montejo JM, Moreno A, Muñoz P, Norman F, Pérez-Sáenz JL, Pumarola T, Sabé N, San-Juan R, Vidal E, Domínguez-Gil B; Transplant Infection Study Group GESITRA of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology SEIMC the National Transplant Organization ONT. Executive summary of the Consensus Statement of the Transplant Infection Study Group (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the National Transplant Organization (ONT) on the Selection Criteria of Donors of Solid Organs in relation to Infectious Diseases. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020 Oct;38(8):379-389. English, Spanish.

INFECCIONES MICOTICAS EN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

sadi

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI), en particular la aspergilosis invasiva (AI), son una complicación relativamente poco común en receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS), sin embargo, están asociadas con altas tasas de pérdida del injerto y mortalidad (1,2).

La incidencia global de AI en receptores de TOS se mantiene por debajo del 10% y varía en función del órgano trasplantado, las exposiciones epidemiológicas y el estado inmunológico (1-5). De acuerdo con la cohorte española Diaspersot, las incidencias de AI probada y probable, siguiendo los criterios de la EORTC, fueron de 6,5%, 2,9%, 1,8% y 0,6% para trasplantes de pulmón, corazón, hígado y riñón respectivamente (4). En una cohorte multicéntrica internacional, la incidencia en trasplante pulmonar fue del 8,7% (6).

Aspergillus es un hongo filamentoso ambiental ubicuo que puede causar infecciones oportunistas, siendo *A. fumigatus* la especie más frecuentemente aislada (73%) (2,4,5).

La inhalación de esporas es la vía de entrada más común, por lo que el pulmón es el órgano más afectado. Otras formas de ingreso son por piel ocasionando infecciones de sitio quirúrgico. Menos frecuente es a través del injerto (5).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo según el tipo de órgano trasplantado se detallan en la siguiente tabla (3,5-8):

Tabla I

TIPO DE TRASPLANTE	FACTOR DE RIESGO
RECEPTORES TX PULMONAR	
	Infección por CMV
	Prolongada estadía en UTI
	Rechazo o aumento de IS en los primeros 3 meses
	Trasplante pulmonar único
	Colonización post trasplante dentro del año
	Colonización pretrasplante/ cultivo intraoperatorio positivo
	Reoperación
	Isquemia temprana de anastomosis
	hipogammaglobulinemia adquirida (nivel de IgG <400 mg/dl)
RECEPTORES TX CARDÍACO	
	Infección por CMV
	Falla renal con requerimiento de HD post trasplante
	Colonización con <i>Aspergillus</i>
	Presencia de esporas de <i>Aspergillus</i> en el aire en la UCI
	Aspergilosis pretrasplante
	Reoperación
	Aspergilosis en otro paciente trasplantado dentro de los 2 meses

RECEPTORES TX HEPÁTICO	
tempranos (0-3 meses)	Falla renal con requerimiento de HD dentro de los 7 días post trasplante
	Retrasplante
	Falla Hepática fulminante
	Reoperación
	MELD mayor a 30
tardíos	Infección por CMV
	Creatinina mayor a 3,3 g/dl
RECEPTORES TX RENAL	
	Diagnóstico de EPOC pretrasplante
	Corticoides altas dosis y prolongado
	Falla renal con requerimiento de HD
	Fallo del injerto
	Rechazo o aumento de IS en los primeros 3 meses

PRESENTACIÓN

El tiempo del diagnóstico desde el trasplante es variable, entre 10 y 500 días o más post trasplante (3,5-11). En el estudio TRANSNET que recopiló datos sobre 227 pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva (API) confirmada/probable, la media fue de 184 días (2). En el registro Prospectivo de Terapia Antifúngica (PATH Alliance®) se registraron 246 casos de API confirmada/probable en receptores de TOS, con un tiempo medio hasta el diagnóstico de 379 días (11). Cuando la infección es derivada del donante la presentación suele ser más temprana (12).

Las manifestaciones clínicas del tracto respiratorio van desde la colonización asintomática hasta presentaciones invasivas como la sinusitis, la traqueo-bronquitis, la API y el empiema. En la mayoría de los casos de API el cuadro clínico es sutil con tos, dolor torácico pleurítico o fiebre. La insuficiencia respiratoria aguda secundaria es poco común. La aspergilosis traqueobronquial ocurre casi exclusivamente en receptores de trasplante de pulmón, afectando al 4%-6% de los pacientes, y puede provocar obstrucción de las vías respiratorias, ulceraciones bronquiales y formación de pseudomembranas. La infección de la anastomosis bronquial puede provocar dehiscencia, con requerimiento de tratamiento médico y quirúrgico combinados (5, 13).

Los sitios de infección extrapulmonar incluyen: mediastinal, cardíaco, osteoarticular, muscular, cutáneo, rinocefalo, ocular, intracerebral, genitourinario y formas de enfermedad diseminada (5, 11, 14).

Los receptores de trasplante hepático pueden tener un riesgo particularmente alto de enfermedad diseminada, con compromiso del SNC. La enfermedad diseminada ocurre en el 15% de los casos en el registro PATH Alliance® (11), con una incidencia más alta en receptores hepáticos (55%).

MORTALIDAD Y PRONÓSTICO

La AI post-TOS está asociada con una alta mortalidad general, con tasas a los 3 meses de 15 a 25 % en los receptores de TOS no hepáticos y de 80 a 90 % en los receptores de TOS hepáticos (1-4,9,10). La mortalidad a las 12 semanas después del diagnóstico de AI en TOS en el registro PATH Alliance® fue del 22% (11). Similares datos mostraron sobre la mortalidad global a las 12 semanas en la cohorte suiza más contemporánea que fue del 23% (3). La mortalidad a los 12 meses después de la infección para los 227 pacientes con AI del estudio TRANSNET fue del 41% (2).

DIAGNÓSTICO

Existe un considerable retraso en el establecimiento del diagnóstico, lo que dificulta su tratamiento exitoso (1,5).

En caso de sospecha clínica de AI, se deben realizar estudios de imagen del sitio sospechoso de infección, como tomografía de tórax, cerebro y senos paranasales de acuerdo con los síntomas clínicos (5, 15).

Si se identifican infiltrados pulmonares, está indicada la broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL), para realizar cultivos micológicos y antígeno galactomanano en muestras respiratorias. Si una lesión extrapulmonar es fácilmente accesible para biopsia (lesión cutánea, sinusitis) el tejido debe enviarse para histopatología, así como para cultivo de hongos y pruebas moleculares si es necesario (5).

Cultivo: Los aislamientos de *Aspergillus* en muestras respiratorias se suelen detectar en etapas avanzadas de la enfermedad y no siempre indican enfermedad invasiva. El cultivo de estas muestras tiene una sensibilidad limitada (20-70%) y varía según el tipo de muestra (esputo menor que BAL) y del órgano afectado (1). Mientras que el aislamiento de *Aspergillus* en el tracto respiratorio de receptores de trasplante hepático tiene un alto valor predictivo positivo (VPP) para el desarrollo posterior de API, en trasplante de pulmón tienen un valor VPP bajo por lo que en estos últimos es mandatorio un examen broncoscópico para descartar la presencia de traqueobronquitis, infección anastomótica bronquial o enfermedad invasiva (5).

Galactomananos (GM): su utilidad ha sido evaluada mayormente en pacientes oncohematológicos, con limitados estudios en TOS que muestran una sensibilidad baja (30-58%), por lo que no se recomienda en TOS (1,5). En un estudio de 27 receptores renales con AI, la sensibilidad informada fue del 58% (16). Otro estudio multicéntrico informó una tasa de positividad del 68% (17). En receptores de trasplante hepático la sensibilidad fue del 55.6% y la especificidad fue del 93.9%- 98.5% (18-19). En receptores de trasplante de pulmón, el GM sérico tuvo una especificidad del 95%, pero una sensibilidad baja (30%) para el diagnóstico de IA, y sin utilidad para el diagnóstico de traqueobronquitis (20,21). El GM en BAL tiene mayor utilidad en receptores TOS para el diagnóstico de API, con una sensibilidad que varía entre 67-100%, y con una especificidad de 89%-93% (1, 22). Aumentar el punto de corte a 1.0 disminuye la sensibilidad, pero aumenta la especificidad (23-27). Se han documentado falsos positivos en un 13% en receptores de trasplante hepático y un 20% en receptores de trasplante de pulmón y ocurrieron en el período de post-trasplante temprano. En receptores pulmonares se observó que el GM en BAL fue positivo con el aislamiento de otros hongos, como *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicillium spp.*, *Histoplasma*, *Chaetomium globosum* y *Cryptococcus* (28-33).

Beta D glucano: esta prueba sigue siendo de valor relativamente pobre debido a su falta de especificidad para *Aspergillus sp* (1,5). No se encuentra disponible en nuestro país.

PCR: generalmente se realiza en muestras de suero y BAL. Es difícil interpretar los datos sobre la sensibilidad y especificidad debido a la falta de estandarización de las técnicas utilizadas (1). Al igual que con el GM, la PCR de *Aspergillus* tiene un mejor rendimiento en BAL que en sangre. En una revisión sistemática, la sensibilidad y especificidad de la PCR de *Aspergillus* en BAL fueron del 77% y 94%, respectivamente (34). Es importante tener en cuenta que esta prueba en las muestras respiratorias no puede diferenciar entre colonización y enfermedad, sobre todo en receptores de trasplantes de órganos torácicos (35,25). También puede arrojar resultados de prueba falsos positivos debido a la reactividad cruzada con ciertas especies de hongos genéticamente homólogas a *Aspergillus* (*Ej Penicillium*) (36).

Serología: Los anticuerpos anti aspergillus no se utilizan para el diagnóstico de AI (5,20).

Imágenes: Los hallazgos más comunes en una tomografía (TC) incluyen opacificación en vidrio esmerilado, consolidación peri-bronquial, nódulos y consolidación con apariencia de masa. Los signos “clásicos” del halo y de luna-creciente son poco comunes en los receptores de TOS (37,38). La consolidación o masa (72%) fue el hallazgo más común en la TC de API en una cohorte de 46 receptores de TOS con IA confirmada/probable, seguido de nódulos (59%) y opacidad en vidrio esmerilado (50%) (39). Otras modalidades como la TC de alta resolución, angiografía pulmonar por TC (CTPA) y la tomografía por emisión de positrones (PET/TC) también se pueden utilizar, con sensibilidad y especificidad variables (40-43).

TRATAMIENTO

La iniciación del tratamiento antifúngico en forma precoz es crucial para obtener resultados óptimos. Los pilares del tratamiento de la IA se basan en la terapia antimicótica, la evaluación de la necesidad de desbridamiento quirúrgico (que generalmente no es necesario en la IA) y la reducción de la IS si es posible (1,5).

Las principales clases de antifúngicos utilizados en el tratamiento de IA son los triazoles, los polienos y las equinocandinas. (44, 45).

Azoles: El voriconazol es el antifúngico de elección para el tratamiento de IA en TOS. En estudios aleatorizados, se ha demostrado una supervivencia superior (71% frente a 58%) en comparación con la anfotericina deoxicolato (D-AmB) como terapia primaria (46-49). El voriconazol se caracteriza por su penetración efectiva en el sistema nervioso central y en los ojos, lo que lo hace importante en casos de enfermedad diseminada. El isavuconazol, una opción más reciente, ha demostrado no ser inferior al voriconazol, tiene menos interacciones, menor toxicidad neurológica y renal, no requiere dosaje y se tolera mejor (1,50).

Los triazoles como el itraconazol y el posaconazol también se pueden utilizar, pero su eficacia es limitada y su uso se reserva para casos específicos (5).

Polienos: Se consideran de segunda línea. Dentro de los polienos, las formulaciones lipídicas de Anfotericina B, especialmente la AmB liposomal (L-AmB), han reemplazado a la D-AmB convencional debido a su menor toxicidad renal. La L-AmB es la droga preferida en casos de insuficiencia hepática y puede administrarse por inhalación en enfermedad bronquial invasiva, logrando concentraciones efectivas en las vías respiratorias pequeñas (51,71). Se puede utilizar la AmB inhalada (junto con terapia antifúngica sistémica) en el caso de aspergilosis traqueobronquial asociada a isquemia endobronquial anastomótica (1,5).

Equinocandinas: El papel de las equinocandinas en el tratamiento de IA en receptores de TOS no está claro (1). Las equinocandinas, en particular la caspofungina, se utilizan en terapia de rescate, aunque han demostrado eficacia también como terapia de primera línea (5). La anidulafungina ha mostrado actividad contra especies de *Aspergillus* y presenta un perfil de seguridad favorable en receptores de TOS. Sin embargo, su eficacia en monoterapia aún no está completamente evaluada (1). Un atributo único de la anidulafungina es que se elimina por degradación no enzimática en la sangre y no requiere ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática. Las equinocandinas presentan un alto grado de unión a proteínas plasmáticas y se distribuyen mínimamente en el líquido cefalorraquídeo, la orina y el ojo (53-59).

Terapia combinada: No se recomienda de rutina. Podría considerarse en situaciones de rescate. En tales casos, se prefieren las combinaciones de equinocandinas con triazoles o con formulaciones lipídicas de Anfotericina B, excepto en infecciones del sistema nervioso central (SNC) donde podrían combinarse azoles con polienos (60,61,62).

Duración: La duración óptima del tratamiento de la AI depende de la respuesta clínica y del estado inmunológico del paciente en lugar de una dosis o duración total arbitraria. Por lo general, se mantiene durante 12 semanas, aunque el enfoque razonable sería continuar el tratamiento hasta que todas las anormalidades clínicas y radiográficas se resuelvan, y hasta que los biomarcadores fúngicos y los cultivos (si se pueden obtener fácilmente) ya no muestren evidencia de *Aspergillus* (5).

Monitoreo terapéutico y susceptibilidad antifúngica: Es muy importante la monitorización de los niveles séricos de voriconazol y de los inmunosupresores que puedan interactuar, como la ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus (5). En pacientes con aspergilosis diseminada o del SNC, se deben considerar niveles séricos de voriconazol >2 mg/L. Se ha demostrado que las concentraciones séricas terapéuticas de voriconazol (>1 mg/L) son predictivas del éxito clínico. Las concentraciones deberían estar entre 1 y 5,5 mg/L (63,64,65).

Un análisis post hoc del ensayo SECURE no encontró ninguna relación entre la exposición a isavuconazol con la seguridad y la eficacia (incluyendo la mortalidad general y la respuesta clínica al final de la terapia) (50). En consecuencia, no existe evidencia clínica actual que recomiende la monitorización terapéutica de isavuconazol de forma rutinaria (5).

Los triazoles son inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 y pueden aumentar los niveles de los inhibidores de la calcineurina y (ICN) los inhibidores de mTOR, como el sirolimus. Puede ser necesario reducir la dosis de ICN en un 50-60% cuando se usan simultáneamente con voriconazol (66). El uso de sirolimus está contraindicado en pacientes que reciben voriconazol, aunque en algunos informes se ha administrado de manera segura con una reducción de dosis del 75%-90% (5).

Test de sensibilidad: importante por la posibilidad de tener *Aspergillus* resistentes a los azoles o de que no respondan al tratamiento estándar. Existen puntos de cortes establecidos por CLSI y EUCAST para el itraconazol, voriconazol y posaconazol pero solo puntos de corte epidemiológicos para isavuconazol (67,68) y las equinocandinas (69).

Tabla 2. Opciones de tratamiento antimicótico primario para el tratamiento de IA y consideraciones especiales en receptores de trasplantes de órganos sólidos

AGENTE	DOSIS	RECOMENDACIÓN	EVENTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONSIDERACIONES	SUPERVISIÓN
Voriconazol	Inducción: 6 mg/kg IV ^a cada 12 h el primer día Mantenimiento: 4 mg/kg IV ^a , 200-300 mg VO dos veces al día	I ^a línea (14)	Hepatotoxicidad ^b Cambios visuales Toxicidad neurológica Erupción cutánea y fotosensibilidad. Periostitis Prolongación de QT	Sirolimus ^d Tacrolimus ^d Ciclosporina ^d	Farmacocinética no lineal Fuerte inhibidor de CYP3A4 Inhibidor moderado de CYP2C19 y 2C9 Metabolizado a través de CYP2C19, 2C9 y 3A4 < 2% del voriconazol se excreta en la orina.	Pruebas de función hepática ECG de 12 derivaciones ^f Voriconazol TDM ^d Sirolimus, tacrolimus y ciclosporina TDM ^d
Isavuconazol	Inducción: 200 mg tres veces al día los primeros 2 días Mantenimiento: 200 mg al día	I ^a línea Alternativa primaria	Hepatotoxicidad ^b	Sirolimus ^e Tacrolimus ^e Ciclosporina ^e	Farmacocinética lineal Inhibidor moderado de CYP3A4 Metabolizado vía CYP3A4 Isavuconazol puede causar acortamiento del QT	Pruebas de función hepática Sirolimus, tacrolimus y ciclosporina TDM ^e
Anfotericina B liposomal	3 a 5 mg/kg al día por vía intravenosa	Alternativa primaria o 2da línea	Nefrotoxicidad ^g			Función renal y electrolitos.

IV intravenoso, VO oral, electrocardiograma ECG, monitorización terapéutica de fármacos TDM

^a No se recomienda voriconazol intravenoso en pacientes con disfunción renal (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min) debido al potencial de nefrotoxicidad asociado con la formulación intravenosa de ciclodextrina.

^b La hepatotoxicidad fue significativamente menos frecuente en pacientes tratados con isavuconazol en comparación con voriconazol en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado

^c Isavuconazol se asocia con un acortamiento del intervalo QTc

^d Voriconazol puede aumentar significativamente los niveles de sirolimus, por lo que se recomienda una estrecha monitorización de sirolimus TDM en caso de coadministración. Generalmente se requieren reducciones significativas de la dosis de sirolimus, tacrolimus y ciclosporina cuando cualquiera de estos agentes se coadministra con voriconazol.

^e Los primeros datos sugieren que la administración de isavuconazol no afecta significativamente las concentraciones sanguíneas de sirolimus y tacrolimus. Hasta que haya más datos disponibles, se recomienda controlar de cerca el TDM de inmunosupresión mientras se coadministra con isavuconazol.

^f En casos de prolongación inicial del QTc y/o coadministración con agentes que prolongan el QTc, como macrólidos y fluoroquinolonas, se recomienda una monitorización regular del QTc.

^g Otros efectos tóxicos dignos de mención incluyen hipomagnesemia, acidosis tubular renal y pruebas de función hepática elevadas.

PREVENCIÓN:

Medidas Generales: Se recomienda que todos los receptores de trasplante eviten actividades que aumenten la exposición a las conidias de *Aspergillus*, como la jardinería, la construcción, demoliciones, etc. (70,71). Si no es posible evitar estas actividades, se debe utilizar equipo de protección personal, como mascarilla, zapatos/botas, pantalones largos, camisas de manga larga y guantes al manipular materiales como tierra, musgo o abono. Deben evitar áreas de construcción o sitios de excavación y usar mascarilla N95 en todo momento en tales áreas para prevenir la inhalación de polvo. También se recomienda lavarse las manos después de la exposición a tierra o polvo. Es importante tener en cuenta que, aunque se recomiendan estas acciones, no se ha demostrado que prevengan la AI (5).

Profilaxis antimicótica primaria: No se recomienda de forma rutinaria para todos los receptores de TOS (1). La administración de profilaxis antifúngica de amplio espectro en el entorno del TOS sigue siendo controvertida, considerando la falta de evidencia disponible, interacciones farmacológicas significativas (particularmente entre azoles y algunos agentes inmunosupresores), costos, selección de patógenos resistentes (1,5).

No está definida la estrategia óptima de prevención de la aspergilosis ya que las prácticas actuales derivan de ensayos clínicos no aleatorizados con muestras pequeñas, series de casos o estudios de casos y controles.

Existen 3 estrategias posibles: la profilaxis universal, la profilaxis dirigida según factores de riesgo y la terapia guiada por la positividad de algún marcador de laboratorio (IGM en muestras respiratorias) (5).

Trasplante pulmonar: Se puede emplear tanto las estrategias de profilaxis universal como la terapia guiada por la positividad de un marcador de laboratorio, según la disponibilidad de las pruebas diagnósticas. Se prefiere un valor GM BAL de 1.0 como umbral para el inicio de la terapia (1).

Se recomienda iniciar la profilaxis antifúngica dirigida en los receptores de trasplante de pulmón si existe alguno de los factores de riesgo detallados en la tabla 1. No se recomienda el uso de GM sérico para el cribado de IA. En casos de profilaxis antifúngica universal y dirigida, la duración recomendada es de 4-6 meses y en casos de estrategia preventiva, de 3-4 meses (1,5).

Entre los medicamentos antifúngicos para profilaxis, la anfotericina B aerosolizada permite la administración directa del fármaco en el pulmón trasplantado, evitando los efectos secundarios sistémicos y las interacciones. Sin embargo, su uso está limitado por la tolerancia. Los efectos secundarios comunes incluyen tos, broncoespasmo y náuseas. También es importante tener en cuenta que no previene infecciones fúngicas sistémicas como la candidemia. La dosis de D-AmB puede variar de 20 mg tres veces al día a 25 mg/día. Se puede administrar L-AmB nebulizada en dosis de 25 mg tres veces a la semana durante dos meses, seguido de administración semanal durante 6 meses y luego dos veces al mes (1,5).

Se pueden usar agentes antifúngicos sistémicos como el voriconazol (6 mg/kg durante dos dosis seguido de 4 mg cada 12 h), o itraconazol (200 mg cada 12 h) o posaconazol (300 mg/d en tabletas de liberación retardada) para la profilaxis o terapia preventiva.

El tratamiento de la colonización en el pretrasplante no es habitual, aún frente al riesgo de la aspergilosis invasiva post-Tx. Se prefieren estrategias en el post-trasplante para evitar que la colonización evolucione a enfermedad invasiva (5).

Trasplante cardíaco: se recomienda la profilaxis dirigida cuando existen uno o más factores de riesgo detallados en la Tabla I (5).

Trasplante Hepático: no se recomienda rutinariamente la profilaxis universal (5). La profilaxis dirigida es segura y eficaz para prevenir IFI y reduce el número de pacientes expuestos a antifúngicos (70-74-78). Está indicada cuando existen factores de riesgo detallados en la Tabla I. Se recomienda el uso de equinocandinas o voriconazol y debe mantenerse durante 14-21 días. No se recomienda la detección con GM sérico (5).

Trasplante renal/ reno páncreas: Hay insuficientes datos para recomendar rutinariamente profilaxis para *Aspergillus* (5).

Receptor/estrategia	Profilaxis universal	Profilaxis Dirigida	Terapia preventiva	Observaciones
Pulmonar	X	X	x	
Hepático		X		
Cardíaco		X		
Renal				no recomendada
Reno páncreas				no recomendada

Profilaxis secundaria: Se debe considerar la profilaxis secundaria en pacientes con antecedentes de IA que se someten a aumento de la inmunosupresión (por ejemplo, depleción de células T, esteroides de alta dosis) y durante episodios de neutropenia prolongada (por ejemplo, <500 células/ μ L durante más de 7 días) (5).

ASPERGILOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON COVID 19: CAPA (COVID 19 ASSOCIATED PULMONARY ASPERGILLOSIS)

Se ha informado de casos de API en receptores TOS con antecedentes de COVID-19. La coinfección representa un desafío diagnóstico y terapéutico, ya que los síntomas y hallazgos radiológicos pueden superponerse (74-76). La mortalidad reportada en TOS es mayor al 70 % (75).

Presentación clínica: La evolución clínica suele ser grave. Los síntomas pueden variar, pero generalmente incluyen fiebre persistente, tos con hemoptisis o esputo hemoptoico, disnea, dolor torácico, insuficiencia respiratoria, astenia y pérdida de peso (75).

Diagnóstico: El diagnóstico del CAPA es complejo y requiere una alta sospecha clínica. Se basa en una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y microbiológicos. Las imágenes radiológicas, como tomografías computarizadas de tórax, pueden revelar lesiones pulmonares. Los cultivos de muestras respiratorias, como esputo o lavado broncoalveolar, son esenciales para identificar la presencia de *Aspergillus* y confirmar el diagnóstico (75).

Tratamiento: La elección del antifúngico y la duración del tratamiento dependerán de la gravedad de la infección y la respuesta al tratamiento. Voriconazol o isavuconazol con de elección. La L-AMB y equinocandinas constituyen tratamientos de segunda línea (74). En algunos casos graves, puede ser necesaria la combinación de antifúngicos. Además, es fundamental optimizar el tratamiento de la COVID-19, incluyendo el uso de medicamentos antivirales y corticosteroides si están indicados (74).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Neofytos D, Garcia-Vidal C, Lamoth F, Lichtenstern C, Perrella A, Vehreschild JJ. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infect Dis.* 2021 Mar 24;21(1):296. doi: 10.1186/s12879-021-05958-3.
2. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1101-11.
3. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, Boely Janke E, Doco Lecompte T, Garzoni C, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss transplant cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(4):e12898.
4. Gioia F, Filigheddu E, Corbella L, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. Invasive aspergillosis in solid organ transplantation: Diagnostic challenges and differences in outcome in a Spanish national cohort (Diaspersot study). *Mycoses.* 2021 Nov;64(11):1334-1345. doi: 10.1111/myc.13298. Epub 2021 Jul 24. PMID: 33934405.
5. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13544. doi: 10.1111/ctr.13544. Epub 2019 Apr 23.
6. Aguilar CA, Hamandi B, Fegbeutel C, et al. Clinical Risk Factors for Invasive Aspergillosis in Lung Transplant Recipients: Results of an International Cohort Study. *J Heart Lung Transplant.* 2018;36(4):S24
7. Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a case control study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):52-59.
8. Saliba F, Delvart V, Ichai P, et al. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clinical Transpl.* 2013;27(4):E454-E461
9. Singh N, Husain S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13 Suppl 4:228-41. doi: 10.1111/ajt.12115. Erratum in: *Am J Transplant.* 2013 Jun;13(6):1621.
10. Muñoz P, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Villa A, Eworo A, Fernández-Yáñez J, Guinea J, Bouza E. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: a 24-year perspective. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Mar;33(3):278-88. doi: 10.1016/j.healun.2013.11.003. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24559945.
11. Husain S, Silveira FP, Azie N, Franks B, Horn D. Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant recipients: PATH Alliance® registry analysis. *Med Mycol.* 2017;55(3):269-277.
12. Camargo JF. Donor-derived infections in solid organ transplant recipients: Challenging the 30 day paradigm. *Transplant Infect Dis.* 2017;19(2):e12665.
13. Fernández-Ruiz M, Silva JT, San-Juan R, et al. Aspergillus tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(5):261-273.
14. Shoham S, Marr KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiol.* 2012;7(5):639-655.
15. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(2):123-138.
16. Hoyo I, Sanclemente G, de la Bellacasa JP, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of invasive aspergillosis in renal transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(6):951-957.
17. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, et al. Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study. *Am J Transplant.* 2016;16(11):3220-3234.
18. Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez Me, et al. Aspergillus antigenemia sandwich enzyme immunoassay test as a sero-diagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients I. *Transplantation.* 2001;71(1):145-149.
19. Kwak EJ, Husain S, Obman A, et al. Efficacy of galactomannan antigen in the Platelia Aspergillus enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2004;42(1):435-438.
20. Evaluación infectológica para receptores de trasplante de órgano sólido. Seguimiento inicial post Trasplante. Guía de recomendaciones. Comisión de infecciones en TOS. Sadi 2012.
21. Husain S, Kwak EJ, Obman A, et al. Prospective assessment of Platelia Aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(5):796-802.

22. Clancy CJ, Jaber Ra, Leather HI, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid organ transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):1759-1765.
23. Husain S, Paterson DL, Studer SM, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2007;83(10):1330-1336.
24. Husain S, Clancy CJ, Nguyen MH, et al. Performance characteristics of the platelia Aspergillus enzyme immunoassay for detection of Aspergillus galactomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(12):1760-1763.
25. Luong ML, Clancy CJ, Vadnerkar A, et al. Comparison of an Aspergillus real time polymerase chain reaction assay with galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2011;52(10):1218-1226.
26. 87. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sánchez LB, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation.* 2010;90(3):3063-11.
27. Kabbani D, Bhaskaran A, Singer LG, et al. Pentraxin 3 levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung transplant recipients with invasive aspergillosis. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(9):973-979.
28. Tortorano AM, Esposto MC, Prigitano A, et al. Cross-reactivity of *Fusarium* spp. in the Aspergillus Galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 2012;50(3):1051-1053.
29. 90. Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ, Donnelly JP, Verweij PE. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting Aspergillus galactomannan. *J Clin Microbiol.* 1997;35(1):257-260.
30. 91. Xu H, Fan SG. Possible mechanisms of the action of lymphocyte proliferation inhibitory factor(s) in rat serum receiving electroacupuncture stimulation. *Acta physiologica Sinica.* 1990;42(6):555-561.
31. 92. Capoor MR, Agarwal P, Goel M, et al. Invasive pulmonary mycosis due to *Chaetomium globosum* with false-positive galactomannan test: a case report and literature review. *Mycoses.* 2016;59(3):186-193.
32. Xavier MO, Pasqualotto AC, Cardoso IC, Severo LC. Cross-reactivity of *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, and *Cryptococcus* species in the commercial Platelia Aspergillus enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(1):132-133.
33. Dalle F, Charles PE, Blanc K, et al. *Cryptococcus neoformans* Galactoxylomannan Contains an Epitope(s) That Is Cross Reactive with Aspergillus Galactomannan. *J Clin Microbiol.* 2005;43(6):2929-2931.
34. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al. Aspergillus polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1293-1303.
35. Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3652-3658.
36. Haidar G, Falcione BA, Nguyen MH. Diagnostic modalities for invasive mould infections among hematopoietic stem cell transplant and solid organ recipients: performance characteristics and practical roles in the clinic. *Journal of Fungi.* 2015;1(2):252-276.
37. Park SY, Kim S-H, Choi S-H, et al. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(4):309-315.
38. Singh N, Suarez JF, Avery R, et al. Risk factors and outcomes in lung transplant recipients with nodular invasive pulmonary aspergillosis. *J. Infect.* 2013;67(1):72-78.
39. Lim C, Seo JB, Park S-Y, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation. *Clin Radiol.* 2012;67(12):1179-1186.
40. Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis.* 2015;60(11):1603-1610.
41. Stanzani M, Battista G, Sassi C, et al. Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5):610-616.
42. Fernandez Rde L, Fischer FM. Irregular work schedule: a case of a steward. *Prog Clin Biol Res.* 1990;341B:317-325.
127. Kim JY, Yoo JW, Oh M, et al. (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography findings are different between invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(4):596-601.
43. Kim JY, Yoo JW, Oh M, et al. (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography findings are different between invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(4):596-601.

44. 71. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60.
45. 128. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 1):e1–e38.
46. 130. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408–415.
47. 131. Fortun J, Martin-Davila P, Sanchez M, et al. Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(7):408–413.
48. 132. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):563–571.
49. 133. Veroux M, Corona D, Gagliano M, et al. Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(6):1838–1840.
50. 136. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760–769.
51. 149. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1155–1163.
52. 71. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60.
53. 142. Carby MR, Hodson ME, Banner NR. Refractory pulmonary aspergillosis treated with caspofungin after heart-lung transplantation. *Transpl Int*. 2004;17(9):545–548.
54. 143. Aguado JM, Varo E, Usetti P, et al. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transplant*. 2012;18(6):680–685.
55. 144. Wadi J, Al-kawasmeh SI, Kamel MT, Aljanyousi BB. Disseminated invasive aspergillosis successfully treated with micafungin in a renal transplant recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(5):914–918.
56. 145. Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive Aspergillus infections. *Mycoses*. 2016;59(8):480–493.
57. 146. Cleary JD. Echinocandins: pharmacokinetic and therapeutic issues. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1741–1750.
58. 147. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Internal Med*. 2015;162(2):81–89.
59. 148. Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect*. 2006;53(5):337–349.
60. 4. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect*. 2012;65(5):453–464.
61. 22. Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006;81(3):320–326.
62. 73. Baddley J, Andes D, Marr K, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1559–1567.
63. 179. Luong M-L, Al-Dabbagh M, Groll AH, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a metaanalysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1786–1799.
64. 180. Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother*. 2012;18(4):501–507.
65. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, Song KH, Choe PG, Kim NJ, Jang JJ, Oh MD, Yu KS. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(8):1080–7. doi: 10.1093/cid/cis599..
66. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy*. 2006;26(12):1730–1744.
67. 161. Espinellngroff A, Chowdhary A, Gonzalez GM, et al. Multicenter study of isavuconazole MIC distributions and epidemiological cutoff values for Aspergillus spp. for the CLSI M38–A2 broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):3823–3828.

68. 162. Howard SJ, Lass Florl C, Cuenca Estrella M, Gomez Lopez A, Arendrup MC. Determination of isavuconazole susceptibility of *Aspergillus* and *Candida* species by the EUCAST method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5426-5431.
69. 163. Espinel Ingroff A, Fothergill A, Fuller J, Johnson E, Pelaez T, Turnidge J. Wild type MIC distributions and epidemiological cut-off values for caspofungin and *Aspergillus* spp. for the CLSI broth microdilution method (M38-A2 document). *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2855-2859.
70. 253. Avery RK, Michaels MG. Strategies for safe living after solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):304-310.
71. 254. (CDC) CFDCDP. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(Rr-10):1-125, ce1-7.
72. 257. Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network metaanalysis. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2765-2776.
73. 258. Eschenauer GA, Kwak EJ, Humar A, et al. Targeted versus universal antifungal prophylaxis among liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15(1):180-189.
74. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jun;21(6):e149-e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333012; PMCID: PMC7833078.
75. Khatri AM, Simkins J, Sinha N, Phancao A, Ciancio G, Abbo LM, Guerra G, Natori Y, Anjan S. 262. COVID-19 associated fungal co-infections in Solid Organ Transplant Recipients: A single center case series. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Dec 15;9(Suppl 2):ofac 492.340. doi: 10.1093/ofid/ofac492.340
76. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021 Feb;54(1):46-53. doi: 10.1016/j.jmii.2020.09.004. Epub 2020 Sep 24. PMID: 33012653; PMCID: PMC7513876.
77. Chuleerarux N, Thongkam A, Manothummetha K, Nematollahi S, Dioverti-Prano V, Torvorapanit P, Langsiri N, Worasilchai N, Plongla R, Chindamporn A, Sanguankeo A, Permpalung N. Does Post-Transplant Cytomegalovirus Increase the Risk of Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)*. 2021 Apr 23;7(5):327. doi: 10.3390/jof7050327.
78. Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morris MI, Meneses K, Busuttill RW, Singh N. Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014 Dec;14(12):2758-64. doi: 10.1111/ajt.12963.

B-CANDIDIASIS

INTRODUCCIÓN:

Las especies de *Candida* que producen el 90% de las infecciones en humanos son *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. *Candida Auris*, es una levadura emergente recientemente a nivel mundial, que presenta multirresistencia a antifúngicos, afecta a pacientes de unidades de cuidados críticos y tiene elevada morbilidad y mortalidad.

Candida sigue siendo una de las causas más comunes de infecciones fúngicas en los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) y se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad tempranas después del trasplante.

A. INFECCIONES POR CANDIDA (IC) TRANSMITIDA POR EL DONANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (I)

Donante Renal	La transmisión se estima en 1 caso de IC derivada de donante cada 1000 injertos. La mayoría son debidas a contaminación del líquido de transporte (0,6-4,1% de contaminación, en especial por <i>Cándida Albicans</i>) (2), aunque también se han reportado transmisiones por donantes candidémicos.
	Manifestaciones en el receptor: Candidemia, urinoma infectado, hematoma perirrenal, abscesos, bolas fúngicas, aneurismas micóticos y ruptura de anastomosis (estas dos últimas son las más graves)
	Manejo: Ante la presencia de <i>Cándida</i> en el líquido de transporte, candidemia en donante o documentación de perforación intestinal en el donante (3). <ul style="list-style-type: none">• Tomar Hemocultivos en receptor• Inicio de antifúngico: Fluconazol 400 mg de preferencia (equinocandinas o anfotericinas considerar para <i>Cándidas</i> resistentes a fluconazol)• Tiempo de profilaxis: 2 semanas. Extender en presencia de infección del receptor 4-6 semanas dependiendo del compromiso.• Eco Doppler al día 7° postrasplante.• Evaluación quirúrgica para drenaje de absceso, nefrectomía en aneurismas de difícil resolución, etc.
Donante Hepático	Hay datos de contaminación de los líquidos del transporte por <i>Cándida</i> de hasta el 4%.
	Manejo: Ante presencia de <i>Cándida</i> en el líquido de transporte u órganos contaminados por ruptura de intestino. <ul style="list-style-type: none">• Tomar hemocultivos• Iniciar antifúngico: Fluconazol 400 mg de preferencia por al menos 2 semanas. Anidulafungina o anfotericinas considerar para <i>Cándidas</i> resistentes a fluconazol.
Donante páncreas	La contaminación del órgano está más asociada a procedimiento con apertura del duodeno.
	Esta contaminación tiene alto riesgo de arteritis en el receptor. Manejo: la mayoría de los trasplantes reno-pancreáticos tienen indicación de profilaxis post trasplante por factores de riesgo; si no es el caso, y hay evidencia de <i>Cándida</i> en exámenes directos o cultivo de líquido de preservación, iniciar profilaxis con Fluconazol 400 mg.

Donante pulmonar o cardiopulmonar	El aislamiento de un recuento significativo ($\geq 10^5$ UFC/ml) de <i>Cándida</i> en muestra de BAL del donante en el momento del trasplante pulmonar justifica profilaxis antifúngica, ya que puede predisponer al desarrollo de empiema por <i>Cándida</i> o infección de anastomosis.
	Manejo: de rutina estos trasplantados reciben profilaxis antifúngica. Se sugiere chequear la sensibilidad de <i>Cándida</i> y cotejar con el antifúngico que está recibiendo como profilaxis universal. Continuar hasta que haya evidencia por fibrobroncoscopia de cicatrización de las anastomosis.
Donante cardíaco	La contaminación del líquido de preservación es inusual.
	Manejo: si hay contaminación de líquido de transporte, se sugiere toma de hemocultivos previo al inicio de antifúngico profiláctico. No hay recomendaciones de tiempo de profilaxis, pero sugerimos asimilarlas las del trasplante renal.

B. PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN RECEPTORES DE UN TOS

A pesar de que existen numerosas opciones para la profilaxis antifúngica en pacientes con TOS, el mejor abordaje de estas indicaciones continúa siendo un problema aún no resuelto. La elección del agente antifúngico, su vía de administración, la interacción con otras drogas, la administración en sujetos con determinados factores de riesgo y el potencial impacto del uso de la profilaxis en la prevención de las infecciones fúngicas invasoras continúa en discusión.

Por ello se prefiere la estrategia de profilaxis dirigida según factores de riesgo, a la profilaxis universal y esa estrategia difiere según el tipo de trasplante.

BI. Profilaxis antifúngica para *Cándida* en trasplante hepático

Existe consenso en indicar profilaxis antifúngica a los grupos de riesgo y no a todos los receptores de trasplante hepático.

El uso de antifúngicos no reabsorbibles (clotrimazol, nistatina, anfotericina oral) para descolonización de tubo digestivo o de la cavidad oral, no ha demostrado beneficio y no se recomienda.

Alto riesgo	<p>Cirugía prolongada o Re operación.</p> <p>Retrasplante</p> <p>Alto requerimiento transfusional en la cirugía (≥ 40 unidades de hemo componentes como glóbulos rojos, plaquetas, autotransfusión).</p> <p>Uso previo de ATB.</p> <p>Insuficiencia renal que requiere diálisis</p> <p>Colédoco-yeyuno anastomosis.</p> <p>Colonización por <i>Cándida</i> en el preoperatorio.</p>
Otros factores de riesgo (4)	<p>MELD score ≥ 30</p> <p>Fuga biliar</p> <p>Tx hepático con donante vivo</p>

Antifúngico de primera elección con ≥ 2 factores de alto riesgo (4)	
	Fluconazol 400 mg/día. Estudios muestran similar eficacia de fluconazol con anfotericina liposomal (1 mg/kg/d x 5-10 días) o con equinocandinas (preferente Anidulafungina).
Tiempo de profilaxis recomendada	
	2-4 semanas

B2. Profilaxis antifúngica para *Cándida* en trasplante pulmonar y cardiopulmonar

Los receptores de Tx de pulmón tienen elevado riesgo de presentar infecciones fúngicas invasivas, con muy alta morbilidad y mortalidad.

La incidencia varía entre el 15 al 35 %, siendo la mortalidad del 27% en infecciones por *Cándida* y del 21 al 100% en infecciones por *Aspergillus*.

La adquisición de la infección puede ser tanto de origen endógeno (*Cándida*), como exógeno (*Aspergillus* y otros hongos filamentosos).

La profilaxis en estos pacientes está dirigida a hongos filamentosos. Si además tiene factores de riesgo para IC, la profilaxis sistémica para filamentosos, en general cubre *Cándida*.

Factores de riesgo de I.C. en Tx pulmonar o cardiopulmonar (5):	
	Uso de antibióticos de amplio espectro previo Cursos de antibiótico prolongados Presencia de catéter venoso central Requerimiento de diálisis
Antifúngico de primera elección: (profilaxis universal recomendada)	
	Dirigida a <i>Aspergillus</i> : Anfotericina aerosolizada +/- Itraconazol o Voriconazol (ver capítulo Aspergilosis)
Tiempo de profilaxis recomendada	
	≥ 4 meses

B3. Profilaxis antifúngica para *Cándida* en trasplante cardíaco

La incidencia de infecciones fúngicas en los pacientes con trasplante cardíaco es del 5% mientras que en el trasplante de corazón-pulmón es del 22%.

La incidencia de IC es muy baja en el trasplante cardíaco, por lo tanto, no se recomienda profilaxis postrasplante de rutina.

Una situación especial es la IC previo al trasplante cardíaco: una situación diferente surge cuando el candidato a trasplante es mantenido con un dispositivo de asistencia ventricular, como puente hasta el trasplante. Los tipos de infecciones pueden ser candidemia, candidiasis diseminada, endocarditis o infecciones del sitio de inserción o de componentes internos del dispositivo. Como la incidencia de IC a 3 meses es alta, entre 28 y 55%, se recomienda tratamiento de la infección con recambio de las partes infectadas del dispositivo, si esto es posible. Si no se pueden extraer las partes infectadas del mismo se recomienda tratamiento supresivo hasta el momento del trasplante y continuación del tratamiento después del mismo, aproximadamente 4 semanas (6), según la evolución clínica y microbiológica de la infección.

B4. Profilaxis antifúngica para Cándida en el trasplante intestinal

En el trasplante de intestino son frecuentes las infecciones por Cándida, ya que son parte del microbiota normal del intestino. La incidencia de las infecciones fúngicas es de alrededor del 28% (7,8).

La descolonización selectiva del intestino no ha demostrado reducción de las infecciones por levaduras, por lo tanto, no se recomienda.

Factores de riesgo IC en Tx intestinal:

Rechazo o disfunción
Aumento de la inmunosupresión
Dehiscencia de anastomosis
Re operación
Trasplante multivisceral
Trasplante de un segmento colónico
Infección por CMV
Translocación gastrointestinal favorecida por hipoalbuminemia severa o trombocitopenia

Antifúngico de primera elección (profilaxis universal recomendada)

Fluconazol 400 mg/día
Considerar Anfotericina lipídica o equinocandinas en pacientes colonizados con Cándida no albicans o uso de antifúngico previo.

Tiempo de profilaxis recomendada

4 semanas (hasta el cierre de anastomosis)
Prolongar la profilaxis en caso de disfunción del injerto, tratamiento de rechazo o sospecha de fugas.

B5. Profilaxis antifúngica para Cándida en el trasplante reno pancreático

El 45% de las infecciones en Tx de páncreas son causadas por Cándida.

Las infecciones intraabdominales tienen un gran impacto en la supervivencia del injerto y del paciente: la función del injerto fue preservada sólo en un 22% de los pacientes que tuvieron infecciones abdominales fúngicas o combinadas. Requieren pancreatectomía en 78% de estos casos y se ha estimado una mortalidad del 20%.

Factores de riesgo de IC en Tx renopancreático:

Alto riesgo (5,9)	Drenaje entérico de la secreción exócrina del páncreas. Infección por CMV Trombosis vascular Pancreatitis post reperusión.
Otros factores de riesgo	Tx de páncreas posterior al Tx renal. Diálisis pretrasplante. Complicaciones quirúrgicas (fistulas a peritoneo, contaminación duodenal del peritoneo, cirugía prolongada). Re Trasplante. Rechazo. Candiduria.

Antifúngico de primera elección si \geq 1 factor de ALTO riesgo:

Fluconazol 400 mg/día

Considerar Anfotericina lipídica 3-5 mg/kg/d o equinocandinas o voriconazol en pacientes colonizados con *Cándida no albicans* o uso de antifúngico previo.

Tiempo de profilaxis recomendada

2-4 semanas.

Depende de la resolución de los factores de riesgo. Continuar profilaxis hasta cierre de fístulas, resolución de pancreatitis, rechazos y perfusión pancreática.

B6-Profilaxis antifúngica en el trasplante renal

La incidencia de infecciones por *Cándida* es muy baja en el Tx renal exclusivo, por lo tanto, no se recomienda profilaxis post trasplante de rutina.

C- INFECCIÓN POR CÁNDIDA EN EL RECEPTOR DE ÓRGANO SÓLIDO

C1-Introducción:

Cándida produce la infección fúngica invasiva más frecuente en receptores de TOS (principalmente de órganos abdominales), excepto en el trasplante pulmonar, en el cual *Aspergillus* es más frecuente.

Según cohorte 2001-2006 EEUU (TRANSNET) (10), la incidencia acumulada a 12 meses de IC fue de 8,6% en Tx pulmonar, 4,7% en Tx hepático, 4 % en Tx cardíaco, 3,4% en Tx de páncreas y 1,3% en Tx renal.

Cándida representa la causa más común de infección por hongos en el período temprano después del trasplante (6). La mayoría de las candidemias suceden entre 1-6 meses postrasplante.

La mortalidad por candidemia en TOS es 21-34 % pero puede ser mayor según la especie, el tipo de trasplante o si el paciente se encuentra en una unidad de cuidados intensivos (6).

C2-Manifestaciones clínicas:

Las IC en TOS pueden manifestarse como:

- formas diseminadas (candidemia la más frecuente) son el 44 a 64% (2,10), que pueden comprometer la función del injerto e incluso la vida del paciente.
- formas localizadas como muguet, esofagitis, infección urinaria (11%), empiema, traqueo bronquitis, infecciones intraabdominales (14%) (10).

C3-Diagnóstico:

El *gold estándar* es el hallazgo de *Cándida* en sangre o en cultivos de sitios estériles. La sensibilidad de los hemocultivos (HC), con o sin infecciones profundas, es de aproximadamente del 75%, pero es mucho más baja (<50%) en candidemia de bajo nivel, candidemia intermitente y focos profundos sin candidemia. La media de positividad es 2-3 días y el 99% se desarrollan dentro de los 7 días de incubación. La espectrometría de masas MALDI-TOF permite una identificación microbiana muy rápida y a bajo costo.

Otras técnicas no basadas en cultivos están en desarrollo y permiten un diagnóstico más precoz:

- PCR: Los procedimientos moleculares han mostrado ser más rápidos, sensibles, específicos y confiables que los métodos fenotípicos y permiten el diagnóstico de especie. Pero hay variabilidad en la sensibilidad según la técnica empleada. Algunos centros disponen de PCR in house y otros comerciales como el FilmArray®. Sensibilidad: 88-98%, especificidad: 88-95%.
- 1,3-Beta-D glucano y Anticuerpos IgG anti cándida mannan: detectan componentes de la pared fúngica. La sensibilidad del 1,3-Beta-D glucano en TOS se ha estimado en un 75% y la especificidad en 85%. (11).
- T2 Cándida (T2 Biosystems): es una combinación de resonancia y nanotecnología que determina la presencia de Cándida en una muestra de sangre en un par de horas (sensibilidad 89-91% y especificidad 99%).

Estos dos últimos métodos aún no están disponibles en nuestro país.

Se recomienda probar sensibilidad a los antifúngicos para determinar la resistencia a los azólicos para todos los aislamientos de Cándida en sangre y en sitios clínicamente relevantes. También testear resistencia a equinocandinas en pacientes previamente tratados con antifúngicos, y en aislamientos de *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. auris*.

C5. Patogénesis y factores de riesgo:

Las infecciones por cándida derivan de la flora endógena. La colonización con Cándida es más frecuente entre los pacientes trasplantados en comparación con los no trasplantados (12). En particular Cándida presenta factores de virulencia que favorecen las infecciones como son las enzimas hidrolíticas, las adhesinas y la capacidad de formar biofilm (13). Dentro de los factores de riesgo generales para IC están la edad avanzada, el uso de antibióticos de amplio espectro, la presencia de catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral, la neutropenia prolongada, la estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, la diabetes, la terapia de reemplazo renal y la colonización por Cándida(14).

Factores de riesgo para IC exclusivos de receptores de TOS son: profundidad de la inmunosupresión(en especial con el uso de corticoides), receptores de trasplante abdominal (hígado, riñón y riñón-páncreas, probablemente como consecuencia de la colonización por Cándida del tracto gastrointestinal, translocación a través de la mucosa intestinal, la manipulación gastrointestinal y el deterioro de la función reticuloendotelial hepática), las fugas anastomóticas, laparotomías repetidas, colédoco yeyunostomía en receptores de trasplante de hígado(15), drenaje entérico en receptores de trasplante de páncreas(16), insuficiencia renal aguda reciente, infección por virus inmunomoduladores (CMV, HH6), falla del injerto, cirugía temprana, re exploración quirúrgica y colonización temprana por Cándida(17).

C6. Tratamiento de las IC en receptores según el tipo de infección (2,5)

Infección por Cándida	Tratamiento		Comentarios
	Inicial	Alternativas	
Candidemia	Equinocandinas (Caspofungina 70 mg dosis de carga, luego 50 mg/día/EV; Micafungina 100 mg/día/EV o Anidulafungina 200 mg dosis de carga y luego 100 mg /día /EV.	Fluconazol 12 mg/kg dosis de carga, luego 6 mg/kg/día EV/VO si está clínicamente estable y sin sospecha de resistencia a Fluconazol L-AmB 3-5 mg/kg/ día EV	Candidemia: tratamiento 14 días desde HC negativos. Remoción precoz de catéter. Fondo de ojo a partir de los 7 días para descartar endoftalmitis. Rotación de equinocandina a fluconazol oral: luego de 5-7 días si hay estabilidad clínica, HC negativos y evidencia de sensibilidad a fluconazol.

Candidiasis diseminada crónica	Equinocandinas (Caspofungina 70 mg dosis de carga, luego 50 mg/día/EV; Micafungina 100 mg/día/EV o Anidulafungina 200 mg dosis de carga y luego 100 mg /día /EV. o L-AmB 3-5 mg/k/día EV	Fluconazol 12 mg/kg dosis de carga, luego 6 mg/kg/día EV/VO si está clínicamente estable y sin sospecha de resistencia a Fluconazol.	Duración: 3-6 meses y hasta resolución de lesiones.
Orofaringea	Fluconazol 400 mg dosis de carga y luego 200 mg VO/ día.	Nistatina 500.000 UI: buches cada 6 hs. Itraconazol solución 200 mg VO/ día (para formas leves y moderadas) Posaconazol comprimido: 300 mg cada 12 hs VO x 1 día y luego 300 mg /día.	Duración: 14 días
Esofagitis	Fluconazol 200-400 mg VO o EV/día.	Refractaria a Fluconazol: Itraconazol solución 200 mg/día/ VO o voriconazol 3 mg/kg cada 12h VO o EV. Equinocandinas: Caspofungina 70 mg dosis de carga, luego 50 mg EV /día o Micafungina 150 mg EV diario o Anidulafungina 200 mg/día/EV.	Duración: 14-21 días
Infección urinaria	Fluconazol 3-6 mg/kg/ día o 200 mg VO/día	AmBd 0.3-0.6 mg/kg/día. EV.	Duración: 14 días Si tratamiento AmBd: 1-7 días. Eliminar obstrucciones, remover catéteres o nefrostomías.
Infecciones endovasculares e infecciones de dispositivos intravasculares implantables.	L-AmB 3-5 mg/kg/día/ EV	Altas dosis de equinocandinas (Caspofungina 150 mg/día EV o micafungina 200 mg/día EV o anidulafungina 200 mg/día EV).	Duración prolongada (4-6 semanas después del reemplazo valvular o remoción de dispositivo) o terapia supresiva crónica si no se realizó cirugía. Se puede rotar a fluconazol: si hay estabilidad clínica, si Cándida es sensible a fluconazol y si tiene HC de control negativos.

Infecciones osteoarticulares	<p>Equinocandinas (Caspofungina 70 mg dosis de carga, luego 50 mg/día/EV; Micafungina 100 mg/día/EV o Anidulafungina 200 mg dosis de carga y luego 100 mg /día /EV. o L-AmB 3-5 mg/kg/día EV</p>	<p>Fluconazol 12 mg/kg dosis de carga, luego 6 mg/kg/ día EV/VO si está clínicamente estable y sin sospecha de resistencia a Fluconazol.</p>	<p>Duración osteomielitis: 6-12 meses. Duración artritis séptica: mínimo 4 semanas.</p>
Endoftalmitis	<p>Fluconazol 12 mg/kg dosis de carga, luego 6 mg/kg/día EV/VO. Voriconazol 6 mg/kg c/12 x 24 hs y luego 4 mg/kg c/12 EV ó 400 mg cada 12 hs x 24 hs y luego 200 mg c/ 12 hs VO. L-AmB 3-5 mg/kg/día EV</p>	<p>Inyección Intravítreo: L-AmB .5 a 10 µg / 0,1 ml de agua estéril o voriconazol, 100 µg / 0,1 ml de agua estéril o solución salina normal.</p>	<p>Duración: 4-6 semanas luego de la cirugía.</p>
Terapia empírica por sospecha IC en unidad de cuidados críticos (valorar con score de riesgo)	<p>Equinocandinas (Caspofungina 70 mg dosis de carga, luego 50 mg/día/EV; Micafungina 100 mg/día/EV o Anidulafungina 200 mg dosis de carga y luego 100 mg /día /EV.</p>	<p>Fluconazol 12 mg/kg dosis de carga, luego 6 mg/kg/día EV/VO si está clínicamente estable y sin sospecha de resistencia a fluconazol.</p>	<p>Duración: 14 días.</p>

D. CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS SOBRE LOS ANTIFÚNGICOS ACTIVOS PARA CÁNDIDA

Antifúngico	Dosis(18-20)	Monitoreo niveles séricos (HPLC) (18,20)	Advertencias
Azoles	Fluconazol: Candidemia: carga 12 mg/kg EV (800 mg), mantenimiento: 6 mg/kg/día (400 mg) Otros focos: 100 a 400 mg/día Candida Glabrata con sensibilidad dosis dependiente a Fluconazol: 12 mg/k/día.	No requiere	Inhibe la enzima Citocromo P450. Evaluar interacciones. Los azoles incrementan los niveles de inhibidores de calcineurina y sirolimus* Biodisponibilidad oral 90%. Excelente penetración SNC, ojo (70% de plasma) y orina (10-20 veces más que en plasma).
	Itraconazol: carga 600 mg/día x 3 días), mantenimiento 400 mg/día VO.	El éxito del tratamiento en IC se ha asociado con concentraciones ≥ 1 ug/mL y toxicidad con concentraciones > 5 ug/mL.	*Idem. Administrar los comprimidos con comidas grasas. Jarabe tomar alejado de las comidas > 1 h. Poco uso en IC. Se considera para candidiasis orofaríngea y esofágica con susceptibilidad reducida al fluconazol.
	Voriconazol EV Carga: 6 mg/kg c/12 x 24 hs Mantenimiento: 4 mg/kg c/12hs Voriconazol VO Carga: 400 mg cada 12 hs x 24 hs Mantenimiento: 200 mg cada 12 hs (max 300 cada 12 hs)	En IC considerar monitoreo a partir del 5° día. Niveles óptimos: > 0.5 ug/mL para profilaxis (cuando se necesita prevenir además hongos filamentosos) $1,5-5,5$ ug/mL para tratamiento (ej. candidiasis con susceptibilidad reducida al fluconazol) > 6 ug/mL se asocia a toxicidad.	*Idem Mala penetración en la orina. Buena penetración en SNC y ojo. No se recomienda formulación EV en pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 2 mg%) por toxicidad por acumulación de ciclodextrina. Está contraindicado el uso simultáneo con sirolimus. Administrar los comprimidos alejados de las comidas > 1 h.
	Posaconazol comprimidos 300 mg cada 12 hs x 24 hs, luego 300 mg /día.	Pocos datos disponibles de eficacia del monitoreo en IC.	*Idem No está indicado como tratamiento primario candidiasis invasiva. Actividad in vitro similar a voriconazol, pero con menor experiencia clínica. Mala penetración en la orina. Absorción no se altera con alimentos.
	Isavuconazol 200 mg cada 8 hs x 48 hs y mantenimiento 200mg /día VO o EV.	No hay niveles establecidos.	Excelente actividad in vitro frente a Cándida spp. Tiene un espectro ampliado a hongos filamentosos, incluidos zigomicetos. No tiene toxicidad renal. Formulaciones oral y parenteral.

Equinocandinas.	Caspofungina: EV Carga :70 mg Mantenimiento: 50 mg/día.	No requiere	Experiencia en trasplante con buena tolerancia, muy baja toxicidad, incluso hepática y pocas interacciones medicamentosas con los inmunosupresores (de todos modos, se recomienda monitoreo de niveles de inmunosupresores y enzimas hepáticas). Baja concentración en ojo, SNC y orina. Emergencia de resistencia en algunas especies (<i>C. glabrata</i> , <i>C.krusei</i>) . In vitro <i>C. parapsilosis</i> tiene CIM a Caspofungina más alta que otras especies, pero no tendría implicancias en su efectividad in vivo (21)
	Anidulafungina: EV Carga:200 mg Mantenimiento: 100 mg/día.	No requiere	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal y tiene menos interacciones que caspofungina. Baja concentración en ojo, SNC y orina Efectiva para esofagitis, pero mayores tasas de fracaso por ello se recomiendan dosis altas. Emergencia de resistencia en algunas especies (<i>C.glabrata</i> , <i>C.krusei</i>)
	Micafungina: EV Profilaxis 50 mg -Tratamiento: 100 -150mg /día	No requiere	Idem anidulafungina
Anfotericina B	Anfotericina B desoxicolato (AmBd): 0.3-0.6 mg/kg/día EV.	No requiere	Se acumula en hígado, riñón, pulmón, corazón y músculo. Muy pobre concentración en LCR. Considerar para infecciones urinarias por Candida resistente al fluconazol. Considerable nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas.
	Anfotericina B liposomal (L-AmB): 3-5 mg/kg/día EV.	No requiere	Buena penetración en el biofilm de Cándida. Volúmen de distribución pequeño. Pobre concentración en vía urinaria y pulmón. Es la menos nefrotóxica del grupo.
	Anfotericina B Complejo lipídico (ABLC): 5 mg/kg/día EV.	No requiere	Levemente más nefrotóxica que L-AmB Distribución rápida y extensa en tejidos. Se acumula preferentemente en bazo, pulmón, hígado y riñón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh N, Huprikar S, Burdette S, Morris M, Blaire J, Wheat L and the American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice, Donor-Derived Fungal Infection Working Group Donor-Derived Fungal Infections in Organ Transplant Recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice American Journal of Transplantation 2012; 12: 2414–2428
2. Michele I. Morris, Camille Nelson Kotton, Cameron R. Wolfe. Editors. Emerging transplant infections. Clinical Challenges and Implications. Libro. 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-25869-6>
3. Albano L, Bretagne S, Mamzer-Bruneel MF, et al. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: A multicenter study in France. Clin Infect Dis 2009; 48: 194–202.
4. Saliba F, Delvart V, Ichai P, et al. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. Clin Transplant. 2013;27(4):E454-E461.
5. Aslam S, Rotstein C. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. AST Infectious Disease Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9): e13623.
6. Pugliese F, Ruberto F, Cappannoli A, Perrella SM, Bruno K, Martelli S, Marcellino V, D'Alio A, Diso D, Rossi M, Corradini SG, Morabito V, Rolla M, Ferretti G, Venuta F, Berloco PB, Coloni GF, Pietropaoli P. Infectious Diseases Community of Practice. Fungal Infections. Am J Transplant 2004; 4 (suppl 10), 110-134
7. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. Transplantation. 2005;80(12):1742-1748.
8. Kusne S, Furukawa H, Abu-Elmagd K, et al. Infectious complications after small bowel transplantation in adults: an update. Transplant Proc 1996 Oct;28(5):2761-2.
9. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. J Am Coll Surg. 1996;183(4):307-316.
10. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. The epidemiology and outcomes of invasive Candida infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Transpl Infect Dis. 2016;18(6):921-931.
11. Levesque E, El Anbassi S, Sitterle E, Foulet F, Merle JC, Botterel F. Contribution of (1,3) -beta-D-glucan to diagnosis of invasive candidiasis after liver transplantation. J Clin Microbiol. 2015;53(3):771-776.
12. Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral Candida infection and colonization in solid organ transplant recipients. Oral Microbiol Immunol. 2009; 24:249-254.
13. Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of Candida albicans, Cryptococcus neoformans and Aspergillus fumigatus. Acta Biochim Pol. 2009; 56:211-224
14. Bow EJ, Evans G, Fuller J, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010;21(4):e122-e150.
15. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. J Infect Dis. 1994;170(3):644-652.
16. Natori Y, Albahrani S, Alabdulla M, et al. Risk factors for surgical site infection after kidney and pancreas transplantation. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(9):1042–1048.
17. Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. Expert Opin Pharmacother. 2006;7(3):297-305.
18. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother. 2014 May;69(5):1162-76.
19. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):103-24.
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
21. Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, Johnson LB. Comparative efficacy of echinocandins and non echinocandins for the treatment of Candida parapsilosis Infections: a meta-analysis. Pharmacotherapy. 2010 Dec; 30(12):1207-13.

INTRODUCCIÓN:

Es una micosis sistémica causada por *Coccidioides immitis*, microorganismo endémico en California, Estados Unidos, y por *Coccidioides posadasii*, endémico en el resto de América. El hongo se desarrolla en suelos secos, arenosos o arcillosos, alcalinos y con vegetación xerófila, donde las precipitaciones anuales no sobrepasan los 600 mm y los veranos son extremadamente calurosos.

La infección natural ocurre por lo general después de eventos que involucran grandes remociones de tierra y que provocan polvo ambiental en suspensión. El viento es uno de los principales dispersores del hongo en su hábitat, en especial en los meses secos y ventosos del año (1).

El área endémica de la coccidioidomicosis está localizada exclusivamente en las Américas. En la República Argentina, el hongo encuentra su hábitat en la zona árida precordillerana, desde la provincia de Jujuy hasta la provincia de Río Negro (7). Los estudios epidemiológicos realizados con pruebas intradérmicas utilizando coccidioidina revelaron que los índices de infección más elevados se encuentran en la provincia de Catamarca, con valores de entre 22,2% y 39,5% de reactores. Otras áreas con elevados índices de infección fueron descritas en Córdoba (34%); en el departamento de Río Hondo, Santiago del Estero (19,8%); en La Rioja (19,13%) y en San Luis (10%) (49).

Los informes sobre pacientes con coccidioidomicosis en Argentina han sido pocos, a pesar de la gran extensión del área endémica (7).

Las personas en riesgo de contraer la infección incluyen aquellos que residen o viajan a áreas endémicas, y que pasan mucho tiempo al aire libre ya sea por trabajo o recreación, especialmente en presencia de alteración del suelo (2).

Factores de riesgo de coccidioidomicosis son:

- Edad > 65 años.
- Sexo masculino.
- Raza negra y etnia hispana.
- Diabetes mellitus.
- Tabaquismo.
- Infección adquirida en el tercer trimestre del embarazo.
- Enfermedades con inmunocompromiso (3,4).
- Medicamentos inmunosupresores (los que alteran la vía inmunológica celular, terapias antirrechazo en el trasplante de órgano), y los que alteran vías inmunitarias críticas como la interleucina - 12/ interferón y ejes STAT3 (un mediador de la señalización IL 12) (5,6,10-15).

Estos pacientes pueden tener riesgo de infecciones pulmonares graves, hospitalizaciones e infecciones extra-torácicas.

Los receptores TOS, debido a la inmunidad celular modificada por fármacos presentan enfermedades más graves, con mayores tasas de diseminación y mortalidad.

La serología coccidioidal en el momento del trasplante es un factor de riesgo para coccidioidomicosis después del trasplante, pero no lo es la presencia de un granuloma antiguo en la imagen de tórax (15).

La coccidioidomicosis en receptores de trasplantes puede manifestarse como:

- Reactivación de la infección adquirida antes del trasplante.

- Una infección adquirida a través del órgano del donante.
- Adquisición de novo después de un trasplante.

Antes de la instauración de la profilaxis la mayoría de las infecciones por coccidioidomicosis ocurrían durante el primer año postrasplante, y las tasas de infección en área endémica eran de 4,4% a 8,7% por año; con altas tasas de infección diseminada (hasta 75% en una serie) y mortalidad (hasta un 72% entre pacientes con infección diseminada) (13,14,16).

Desde el inicio de la selección y programas de profilaxis en estas áreas, las tasas de infecciones por coccidioides han mejorado (2-3%) (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Coccidioidomicosis pulmonar primaria, incluyen uno o más de los siguientes:

- Síntomas constitucionales (fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, anorexia, cefalea, malestar o fatiga).
- Síntomas pulmonares (disnea, dolor torácico, tos).
- Síntomas de hipersensibilidad (artralgia, artritis y exantema).

En el receptor de TOS las manifestaciones primarias reflejan predominantemente la infección pulmonar, pero son más propensos a la infección extrapulmonar multiorgánica (15,18-21).

Infección diseminada, incluye los síntomas sistémicos, puede presentar dolor resultante de lesiones inflamatorias o abscesos en el área comprometida (16).

En trasplantados con coccidioidomicosis en una serie, presentaban enfermedad pulmonar concomitante con infección extratorácica en el 75% y una mortalidad del 63% (17).

La coccidioidomicosis también puede ocurrir después del primer año postrasplante, cuando el nivel de inmunosupresión es inferior comparado al primer año, y cuando se ha retirado la profilaxis antifúngica (5).

Una revisión de 91 receptores de órganos sólidos infectados con coccidioidomicosis después del primer año post trasplante, mostró que el 56% estaban asintomáticos (identificados por pruebas de tamizaje serológicas de rutina) y el 41% tenían neumonía coccidioidal primaria. Muchos menos pacientes tenían infección grave (22% hospitalizados) o diseminada (5,5%), y muerte por causa de coccidioidomicosis (1,1%) (5).

DIAGNÓSTICO

En primer lugar, debe realizarse un completo interrogatorio con respecto al estado de exposición (viaje o residencia).

En el laboratorio puede obtenerse por microscopía directa de muestras de tejido, preparaciones frescas de esputo o exudados procesados con hidróxido de potasio o calcoflúor. La observación de esférulas con endosporas es patognomónica.

Serología:

Método útil para diagnosticar la coccidioidomicosis cuando los cultivos y la histopatología están pendientes o son negativos.

Metodologías:

- Inmunodifusión (ID): son muy específicos y son útiles para confirmar los resultados de otros ensayos serológicos. Los centros de referencia disponen de este test.

- **Enzima inmunoensayos (EIA):** son aproximadamente el doble de sensibles para detectar infecciones coccidioidales tempranas, que los ensayos inmunodifusión (ID) y fijadores de complemento, por lo tanto, el EIA generalmente se usa para diagnóstico inicial. El EIA está limitado por falsos positivos de IgM, aunque la extensión depende de la probabilidad de infección previa a la prueba. (Prueba actualmente no disponible en Argentina).
- **Fijación del complemento (FC):** suelen aparecer más tarde en la infección, ventaja de ser cuantitativos, proporcionando así una evaluación de la gravedad de la infección y su resolución. Un título superior a 1:16 refleja una carga importante de enfermedad, sin embargo, cualquier hallazgo serológico positivo indica infección. Sirve para diagnóstico, monitoreo del tratamiento y seguimiento. (Prueba no disponible en Argentina).

La sensibilidad de todos los ensayos serológicos mejora con las pruebas en serie. Como con muchas infecciones, las respuestas serológicas pueden ser bajas o estar ausentes en personas inmunosuprimidas.

Un estudio en receptores de trasplante con coccidioidomicosis sintomática aguda, mostró que en la serología inicial cuando utilizaron 3 metodologías diferentes [EIA IgM e IgG, FC IgG e ID IgM e IgG, tenía una sensibilidad diagnóstica del 77%, pero cuando se repitió, la sensibilidad aumentó a 92% (22).

Los anticuerpos se desarrollan entre 2 semanas y 2 meses (o más tiempo) después del inicio de la infección y están presentes durante la infección activa. A medida que la inmunidad mediada por células controla la infección, los anticuerpos disminuyen y finalmente desaparecen con el tiempo. La infección a distancia, completamente controlada, generalmente no se asocia con seropositividad. Por lo tanto, los anticuerpos contra coccidioidomicosis no son “una vez positivo, siempre positivo”, y la presencia de IgG no implica que la infección esté controlada y que la inmunidad sea completa (25, 26).

Cultivos:

Muestras clínicas tales como secreciones respiratorias tienen una sensibilidad de aproximadamente el 50%. Crece relativamente rápido en Sabouraud (de 3 a 5 días).

La identificación definitiva se logra por medio de métodos moleculares (47).

Otras pruebas:

Las biopsias de tejido, PCR y la citología tienen una sensibilidad del 75%, 60% y 33%, respectivamente (22).

(1,3)- beta-D-glucano en suero, sensibilidad 43% y especificidad 91%; con valores predictivo positivo y negativo de 82% y 64%, respectivamente, no disponibles al momento en Argentina (24).

Imágenes:

Radiológicamente la neumonía coccidioidal aguda es heterogénea y aparece como

una consolidación o masa inespecífica, con o sin linfadenopatía hilar o mediastínica. Se pueden observar formas pleurales, miliares, nodulares y cavitarias.

La presencia de neumonía con adenopatía hilar ipsilateral en un área endémica debería hacer sospechar infección por coccidioides (27).

PREVENCIÓN

1. Pre trasplante: si el receptor proviene de área endémica:

- Zona pre cordillerana desde jujuy hasta Rio Negro

a. Screening

Evaluación en busca de evidencia de infección a todos los donantes y receptores (pero no necesariamente sintomática) antes y el día del trasplante, con el fin de identificar y tratar infección subclínica antes del inicio de la terapia antirrechazo.

b. Screening adicional al receptor

Se realiza con intervalos regulares a partir del trasplante (generalmente 2-3 veces en el primer año postrasplante y anualmente a partir de entonces).

c. El protocolo de screening recomendado incluye:

Antecedentes y exploración física

Radiografía de tórax

Serologías por EIA, FC e ID para IgM e IgG. La sensibilidad combinada para detectar infecciones subclínicas para estos ensayos es del 95% (15).

2. Infección coccidioidal activa en candidatos a receptores o donantes:

- Deben tratarse antes del trasplante si es clínicamente factible.
- Pueden trasplantarse una vez que ha habido:
 - Resolución de los síntomas,
 - Mejoría serológica (descenso de títulos si hay disponibilidad)
 - Mejoría/estabilidad radiológica.
- Se requiere un mínimo de 6 meses de tratamiento antimicótico para la eliminación de infección activa, incluso si otros objetivos de eliminación han sido alcanzados (es decir, síntomas, radiografías y serología). Puede ser necesario un tratamiento de 6 a 12 meses o más.

3. Período post trasplante:

- Durante 1 año fluconazol 400 mg / día
- Seguimiento anual para evaluar reducir la dosis de medicación antifúngica a una dosis de supresión.
- En la actualidad, para los pacientes con cualquier evidencia serológica de coccidioidomicosis en el momento del trasplante, se requiere supresión antifúngica mientras el paciente esté recibiendo un régimen inmunosupresor.
- Se desconoce si hay grupos específicos que puedan interrumpir la supresión antimicótica.

PREVENCIÓN PRIMARIA

1. Receptores sin infección previa, que viven en área endémica:

- Profilaxis antifúngica primaria universal con fluconazol 200 mg diarios (o su triazol equivalente) durante los primeros 6 a 12 meses posteriores al trasplante en todos los receptores de TOS.

- En caso de tratamiento antirrechazo: fluconazol 200 mg diarios (o su triazol equivalente) durante 3 meses. En especial en receptores de alto riesgo.

2. Profilaxis del receptor de órganos de un donante infectado por coccidioides:

El riesgo de infección depende del órgano infectado en el donante, y el órgano recibido. Ej: pulmón versus riñón de un mismo donante.

Sin embargo, un estudio de datos de la Red de Procuración y Trasplante de Órganos identificó a 6 donantes con coccidioidomicosis que donaron diversos órganos a 21 receptores, con una tasa de transmisión del 43% y mortalidad global del 28%. Entre los que recibieron tratamiento preventivo con azoles, se previno infección, mientras que cinco de los seis receptores que no recibieron profilaxis antifúngica fallecieron (38-43).

3. Donantes vivos con exposición al área endémica de Coccidioides:

Deben someterse a una evaluación para descartar infección previa conocida o infección potencial, y luego evaluar serológica y radiográficamente.

3. DONANTE FALLECIDO:

La mejor manera de hacer operativas tales evaluaciones para el donante fallecido de un área endémica es un tema sin resolver.

- Si se identifica en un receptor, notificar a los médicos de los otros receptores y se debe iniciar la profilaxis anti coccidioidal para todos los receptores del donante infectado. Duración incierta. De por vida en receptores de pulmón.
- Receptores de órganos que tienen menos probabilidades de transmitir la infección por coccidioides, se podría considerar la interrupción de la profilaxis con triazol después del período de mayor inmunosupresión, si los pacientes son observados de cerca.
- Todos los receptores de donantes infectados deben ser monitoreados periódicamente para detectar evidencia de seroconversión.
- Si el receptor ya está recibiendo itraconazol sistémico, voriconazol, posaconazol, isavuconazol o anfotericina para la profilaxis o el tratamiento de otro agente fúngico, no requiere el fluconazol.
- Si el receptor está recibiendo profilaxis de Aspergillus con una equinocandinas o anfotericina inhalada, se requerirá profilaxis adicional (o cambio) con un triazol.

ESTRATEGIAS DE PROFILAXIS SUGERIDAS PARA RECEPTORES:

I. Donante con coccidioidomicosis documentada

	Receptor de pulmón	No receptor de pulmón
Donante con coccidioidomicosis pulmonar documentada, pero sin evidencia de coccidioidomicosis extrapulmonar, seropositivo o cultivo positivo	Fluconazol 400 mg/día, toda la vida	Fluconazol 400 mg/día por 12 meses, luego 200 mg/día o suspender y observación.
Donante con coccidioidomicosis pulmonar documentada, pero sin evidencia de coccidioidomicosis extrapulmonar, seronegativo, cultivo negativo	Fluconazol 400 mg/día, toda la vida	Fluconazol 400 mg/día por 3 a 6 meses, luego considere disminuir la dosis 200 mg/día o suspender y observar sin profilaxis.
Coccidioidomicosis extrapulmonar documentada	Fluconazol 400 mg/día, toda la vida.	Fluconazol 400 mg/día, toda la vida.
Donante con serología positiva, pero sin foco claro de infección	Fluconazol 400 mg/día, toda la vida.	Fluconazol 400 mg/día por 12 meses, luego considerar una dosis reducida de 200 mg/día a partir de entonces.

TRATAMIENTOS DE LA INFECCIÓN EN EL TRASPLANTE

Los síntomas de la coccidioidomicosis se superponen sustancialmente con los de la neumonía adquirida en la comunidad. Además de los síntomas respiratorios, los pacientes a menudo presentan fatiga significativa, mialgias y sudores nocturnos. Las erupciones pueden aparecer y son muy variadas (erupción macular difusa, eritema nodoso, eritema multiforme o eritema tóxico) (44).

Síntomas que sugieran afectación de la piel, los ganglios linfáticos, los huesos y las articulaciones y/o las meninges debería ayudar a identificar una infección extrapulmonar.

Tratamiento antifúngico antes, durante y después del trasplante de órganos sólidos.

La infección previa al trasplante debe tratarse si es posible según el estándar.

El tratamiento de infecciones por coccidioides de novo, derivadas de donantes y recrudescencia es la misma que en huéspedes inmunocompetentes.

El fluconazol y el itraconazol son agentes de primera línea, y se usa anfotericina (añadida o sustituida) si la infección está progresando rápidamente o es grave y el manejo requiere que el paciente esté en la unidad de cuidados intensivos (45).

Es posible que sea necesario reducir el nivel de inmunosupresión para obtener el control de la infección (13). Para pacientes que no responden (o son intolerantes) a fluconazol o itraconazol, se puede utilizar voriconazol o posaconazol como terapia de rescate.

Hay limitada experiencia con isavuconazol en el tratamiento de la coccidioidomicosis (46).

En cuanto a la anfotericina, se prefieren las formulaciones lipídicas, en especial en pacientes con rápido deterioro.

Una vez que la infección está controlada clínica, radiográfica y serológicamente, se recomienda la supresión secundaria mientras dure la inmunosupresión.

Para dicha supresión (profilaxis secundaria), el fluconazol se indica dosis de 200–400 mg al día.

No debe reducirse la dosis diaria de triazol en pacientes con infección coccidioidal del sistema nervioso central, ni en aquellos que aún no han logrado resultados clínicos, radiográficos y resolución serológica.

Interacciones medicamentosas:

Los azoles interactúan con el metabolismo de tacrolimus y ciclosporina, elevando los niveles séricos de estos medicamentos antirrechazo y el riesgo de nefrotoxicidad relacionada. De manera similar, los azoles aumentan de forma variable niveles y toxicidad de sirolimus y, en menor medida, de everolimus.

SEGUIMIENTO

Dependiendo de la gravedad de la enfermedad en pacientes con coccidioidomicosis aguda, es posible que sea necesario realizar un seguimiento estrecho (p. ej., diariamente mientras están hospitalizados y luego semanal o mensualmente como pacientes ambulatorios), pero después de la mejoría, se puede realizar un seguimiento con examen clínico, radiografías y serología cada 2 o 3 meses y luego cada 3-6 meses.

Agentes antifúngicos para el tratamiento de la coccidioidomicosis en receptores de trasplantes

AGENTE	DOSIS FUNCIÓN RENAL NORMAL	NOTA	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
Primera línea			
<u>Fluconazol</u>	400 mg diarios para la mayoría 800 mg diarios para meningitis	Teratogénico, especialmente en el 1° trimestre Riesgo de aborto.	Incrementa los niveles de tacrolimus, ciclosporina, y tal vez sirolimus.
Itraconazol	200 mg 2 a 3 veces por día	Requiere ácido gástrico para su absorción. Niveles séricos requeridos Inhibidor potente de CYP3a. Teratogénico, especialmente en el 1° trimestre. Insuficiencia cardíaca congestiva. Controlar interacciones farmacológicas	Aumento de los niveles séricos de tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus.
Agentes de rescate/ segunda línea			
Voriconazol	200-300 mg 2 veces por día	Supervisar los niveles séricos mínimos Los niveles pueden disminuir con el tiempo Fuerte inhibidor de CYP3a Numerosas interacciones medicamentosas.	Aumenta los niveles de tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus,

Posaconazol	Fórmula líquida: 300 mg 2 veces por día Cápsulas de liberación prolongada: 3 cápsulas de 100 mg por día	Supervisar los niveles séricos	Aumenta los niveles de tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus,
Agentes utilizados en circunstancias específicas			
Anfotericina liposomal Anfotericina complejo liposomal	3–5 mg/kg/día IV para pacientes con enfermedad grave/ que progresa rápidamente o para control de infecciones en el embarazo	Para pacientes con coccidioidomicosis grave o de progresión rápida Sin teratogenicidad La nefrotoxicidad es menor que la formulación de desoxicolato.	Sin interacciones medicamentosas con cualquier tratamiento antirrechazo.
Anfotericina B desoxicolato	Protocolo sistémico: 0,25–1 mg/kg/día por vía intravenosa Protocolo intratecal para meningitis recalcitrante: 0,1–1,5 mg/dosis intratecal	Para el rescate de la coccidioidomicosis, si las formulaciones asociadas a lípidos no están disponibles Para el rescate de la meningitis coccidioidal (IT) Sin teratogenicidad Nefrotoxicidad, Toxicidad local y por infusión	Sin interacciones medicamentosas con cualquier tratamiento antirrechazo

BIBLIOGRAFÍA

1. Canteros CE y col. La coccidioidomicosis en Argentina, 1892-2009. *Rev Argent Microbiol.* 2010 oct-Dec;42(4):261-8. Spanish.
2. Freedman M, Jackson BR, McCotter O, Benedict K. Coccidioidomycosis outbreaks, United States and worldwide, 1940–2015. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24:417–23.
3. Rosenstein NE, and col. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995–1996. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:708–15.
4. Sondermeyer G, et al. Coccidioidomycosis-associated hospitalizations, California, USA, 2000–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19:1590–7.
5. Asbury K, Blair JE, et al. De novo coccidioidomycosis among solid organ transplant recipients 1 or more years after transplant. *Am J Transplant.* 2019; 19(9):2517.
6. Blair JE, Ampel NM, Hoover SE. Coccidioidomycosis in selected immunosuppressed hosts. *Med Mycol.* 2019;57:S56–63.
7. Rubinstein P, Negroni R. Micosis broncopulmonares del adulto y el niño. Buenos Aires, Ediciones Beta S.R.L., 1981, p. 523.
8. Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud. Manual de normas de diagnóstico y tratamiento de las micosis broncopulmonares, 1987; p. 7-12. Buenos Aires, Argentina.
9. Negroni P. Coccidioidomycosis in Argentina. En: Ajello L, editor. Coccidioidomycosis. Proceedings of the 2nd Coccidioidomycosis Symposium. Arizona, The University of Arizona Press, 1967, p. 273-8.
10. Odio CD, Marciano BE, Galgiani JN, Holland SM. Risk factors for disseminated coccidioidomycosis, United States. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23:308–311.
11. Asbury K, et al. De novo coccidioidomycosis among solid organ transplant recipients 1 or more years after transplant. *Am J Transplant.* 2019; 19(9):2517.
12. Blair JE, et al. Coccidioidomycosis in healthy persons evaluated for liver or kidney donation. *Transpl Infect Dis.* 2007; 9:78–82.
13. Blair JE, et al. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:1536–44.
14. Chaudhary S, et al. Coccidioidomycosis among persons undergoing lung transplantation in the coccidioidal endemic region. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19: e12713.
15. Braddy CM, et al. Coccidioidomycosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant.* 2006; 6:340–5.
16. Blair JE. Coccidioidomycosis in patients who have undergone transplantation. *Ann NY Acad Sci.* 2007 Sep; 1111:365-76. doi: 10.1196/annals.1406.009. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17363431.
17. Holt C, et al. Coccidioidomycosis in liver transplant patients. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:216–21.
18. Chaudhary S, et al. Coccidioidomycosis among persons undergoing lung transplantation in the coccidioidal endemic region. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19: e12713.
19. Blair JE, et al. Coccidioidomycosis in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12:31–9.
20. Blair JE, Douglas DD, et al. Early results of targeted prophylaxis for coccidioidomycosis in patients undergoing orthotopic liver transplantation within an endemic area. *Transpl Infect Dis.* 2003; 5:3–8.
21. Vucicevic D, et al. Coccidioidomycosis in liver transplant recipients in an endemic area. *Am J Transplant.* 2011; 11:111–9.
22. Mendoza N, Blair JE. The utility of diagnostic testing for active coccidioidomycosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013; 13:1034–9.
23. Kuberski T, et al. Diagnosis of coccidioidomycosis by antigen detection using cross-reaction with a *Histoplasma* antigen. *Clin Infect Dis.* 2007;44: e50–4.
24. Thompson GR 3rd, et al. Serum (1, 3)-beta-d-glucan measurement in coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2012;

50:3060–2.

25. Saubolle MA, et al. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2007;45:26–30.
26. Pappagianis D, et al. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 1990; 3:247–68.
27. Thompson GR 3rd. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32:754–63.
28. Kahn A, et al. Universal fungal prophylaxis and risk of coccidioidomycosis in liver transplant recipients living in an endemic area. *Liver Transpl.* 2015;21:353–61.
29. Lohrmann GM, et al. Single-center experience of antifungal prophylaxis for coccidioidomycosis in heart transplant recipients within an endemic area. *Transpl Infect Dis.* 2017;19:e12744.
30. Blair JE, et al. Serologic testing for symptomatic coccidioidomycosis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Mycopathologia.* 2006; 162:317–24.
31. Mendoza N, et al. The utility of diagnostic testing for active coccidioidomycosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013; 13:1034–9.
32. Kuberski T, et al. Diagnosis of coccidioidomycosis by antigen detection using cross-reaction with a *Histoplasma* antigen. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e50–4.
33. Thompson GR 3rd, et al. Serum (1, 3)-beta-d-glucan measurement in coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:3060–2.
34. Saubolle MA, et al. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2007;45:26–30.
35. Pappagianis D, et al. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3:247–68.
36. Thompson GR 3rd. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:754–63.
37. Vikram HR, et al. Coccidioidomycosis and lung transplantation. *Transplantation.* 2011; 92:717–21.
38. Phonphok K, et al. Screening coccidioides serology in kidney transplant recipients: a 10-year cross-sectional analysis. *Transpl Infect Dis.* 2018;20:e12932.
39. Singh N, et al. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice. *Am J Transplant.* 2012; 12:2414–28.
40. Kusne S, et al. Coccidioidomycosis transmission through organ transplantation: a report of the OPTN Ad Hoc disease transmission advisory committee. *Am J Transplant.* 2016; 16:3562–7.
41. Miller M, Hendren R, Gilligan P. Posttransplantation disseminated coccidioidomycosis acquired from donor lungs. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:2347–9.
42. Dierberg KL, et al. Donor-derived organ transplant transmission of coccidioidomycosis. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14:300–4.
43. Trinh SA, et al. Safety and efficacy of chronic suppressive azole therapy for endemic fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20:e12963.
44. Carpenter JB, et al. Clinical and pathologic characteristics of disseminated cutaneous coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:831–7.
45. Galgiani JN, et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e112–46.
46. Thompson GR 3rd, et al. Isavuconazole treatment of cryptococcosis and dimorphic mycoses. *Clin Infect Dis.* 2016;63:356–62.
47. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* (2006) 20:61
48. Negroni R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la coccidioidomycosis en las Américas. *Rev Argent Microbiol* 2008; 40: 246-56.

INTRODUCCIÓN:

La criptococosis es una infección oportunista causada principalmente por dos especies de hongos *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* (1).

Es la tercera infección fúngica invasiva (IFI) más común en receptores de TOS causando alrededor del 8% de las IFI, con una incidencia de entre el 0,2 % y el 5 % (2,3).

Suele ser una infección de presentación tardía, con un tiempo medio de aparición que oscila entre 16 y 21 meses después del trasplante (2,4).

El criptococo es un hongo levaduriforme ambiental que se encuentra en el suelo, los árboles y las heces de aves y murciélagos. La infección es causada por inhalación del microorganismo pudiendo ser una reactivación de una infección latente o una infección adquirida luego del trasplante. Aunque es raro, se han descrito casos de transmisión derivada del donante. Esto se debe considerar cuando el diagnóstico ocurre en el receptor dentro de los 30 días posteriores al trasplante, cuando se diagnostica en más de un receptor del mismo donante, o si se documenta el microorganismo en el injerto o el sitio quirúrgico (5,6,7).

INFECCIÓN EN EL POST TRASPLANTE

Factores de Riesgo: La inmunosupresión es el principal factor de riesgo. Los corticosteroides, el alemtuzumab y la timoglobulina son los IS más asociados (2,8). Un estudio mostró que la incidencia acumulada de criptococosis fue del 0,3% en los receptores de TOS que no recibieron alemtuzumab ni globulina antitimocítica, del 1,2 % en los que recibieron una dosis única y del 3,5 % en los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de estos agentes ($P = 0,04$) (9). Los inhibidores de la calcineurina parecen tener un efecto protector, no influyendo en la incidencia, pero sí en las características de la enfermedad. Su uso se asoció con una menor probabilidad de enfermedad diseminada en comparación con los pacientes que recibieron un régimen no basado en inhibidores de calcineurina (4,10). Un estudio que evaluó los factores de riesgos de 158 pacientes TOS mostró que los receptores de trasplantes de pulmón tenían mayor riesgo de criptococosis, con una aparición más temprana y mayor mortalidad (11).

Presentación: Los síntomas clínicos de la criptococosis en receptores de TOS a menudo son inespecíficos y generalmente de presentación insidiosa (2). Aproximadamente el 50%-75% de los receptores de TOS tienen enfermedad diseminada al momento del diagnóstico siendo más frecuente el compromiso pulmonar y meníngeo (6,12,13,14).

En los pacientes con afectación pulmonar, las manifestaciones van desde una infección asintomática hasta la neumonía grave con insuficiencia respiratoria. El cuadro clínico presenta fiebre, tos, disnea, malestar general, sudores nocturnos y pérdida de peso. Los hallazgos radiográficos van desde nódulos solitarios o múltiples hasta consolidaciones o derrame pleural (2,12,15).

Los pacientes con meningitis pueden presentarse asintomáticos o con un cuadro indolente con cefalea prolongada como única manifestación y recién en estados más avanzados agregar alteración del sensorio (12). En un estudio que incluyó pacientes con criptococosis en HIV negativos, 22 de 167(13%) pacientes sin síntomas neurológicos, que les realizaron punción lumbar por protocolo, tenían criptococosis meníngea, y de estos el 95% tenía antigenemia elevada (mayor a 1/256) (14). En menor frecuencia puede presentarse con fotofobia y rigidez de nuca (12).

Otro sitio de afectación son la piel y los tejidos blandos. La criptococosis cutánea puede presentarse como celulitis, lesiones papulosas, nodulares o ulcerativas. La mayoría de las lesiones se encuentran en las extremidades inferiores y se asocian con infección diseminada o SNC (2, 16, 17). Otros sitios menos frecuentes incluyen la próstata, el hígado, los riñones, los huesos y las articulaciones (2).

Diagnóstico: Un objetivo importante del diagnóstico es determinar la extensión de la enfermedad, ya que esto ayuda a determinar la elección del agente antimicótico y la duración del tratamiento. Con la sospecha diagnóstica se deben tomar hemocultivos y solicitar antigenemia. Alrededor del 33 % tienen fungemia, y del 45% si presentan compromiso del SNC (2,16).

Se debe realizar una evaluación exhaustiva de los sitios extrapulmonares de infección. Siempre se debe descartar el compromiso de SNC a través del estudio del LCR por lo que es imperativo realizar una punción lumbar con medición de presión de apertura, citología, examen físico-químico, tinta china, antígenorraquia, PCR y cultivo (2). La detección de antígeno puede realizarse por distintas técnicas como látex (permite titulación), ELISA o inmunocromatografía y tiene una sensibilidad de 93–100 % y una especificidad del 93–98 %. El cultivo y la tinta china son estudios menos sensibles con 70-90% % y 50-70% respectivamente (16). La PCR multiplex presenta una sensibilidad entre el 80 y 95 % (2,16).

Si se han documentado lesiones pulmonares, en ausencia de diagnóstico por otro sitio, se debe considerar el lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar (2). Si existe compromiso de otros órganos como piel se debe tomar biopsia con estudio histológico y cultivo (17).

Mortalidad y pronóstico: La mortalidad general en pacientes TOS con criptococosis oscila entre el 5 % y el 20 %. En una serie de casos de 28 receptores de TOS con meningitis criptocócica, el aumento de la mortalidad se asoció con estado mental alterado, ausencia de cefalea e insuficiencia hepática; este último fue un predictor independiente de muerte.

Otros factores asociados a aumento de la mortalidad son la escasa inflamación del LCR (glóbulos blancos bajos) con hipoglucorraquia y antígenorraquia elevada (título mayor a 1/1024) , y la falla renal. Por el contrario, el uso de agentes inhibidores de la calcineurina se asoció de forma independiente con una mortalidad más baja que podría atribuirse en parte a su acción sinérgica con los antifúngicos (4,14,16,18).

Tratamiento: No hay ensayos clínicos controlados sobre el manejo de la criptococosis en receptores de TOS por lo que la mayoría de las recomendaciones acerca del tratamiento son extrapoladas a las utilizadas en criptococosis en HIV.

Existen tres componentes claves para controlar la criptococosis en receptores de TOS (2, 19):

1. Terapia antifúngica
2. Manejo de la hipertensión endocraneana (HTE).
3. Manejo de la inmunosupresión

Terapia antifúngica. La elección de la terapia antimicótica depende del sitio y la extensión de la enfermedad, estado neto de inmunosupresión y gravedad de la enfermedad. Ver Tabla 1 (19).

Tabla 1: Tratamiento de la Criptococosis en TOS

SITIO DE INFECCIÓN	TRATAMIENTO	OBSERVACIÓN	TIEMPO
Diseminada/ Enfermedad de SNC/ Pulmonar severa*1			
Inducción	Anfotericina liposomal 3-4 mg/kg o Anfotericina complejo lipídico 5 mg/Kg*2 más 5-flucitosina	NO disponible 5-flucitosina en Argentina*3	Mínimo 2 semanas
	Anfotericina liposomal 3-4 mg/kg o Anfotericina complejo lipídico 5 mg/Kg		4 semanas *4
Consolidación *5	Fluconazol 800 mg/día	Ajustar a la función renal	8-10 semanas
Mantenimiento	Fluconazol 200-400 mg/día		Mínimo 6-12 meses
Pulmonar Leve a Moderada .			
	Fluconazol 400 mg/día	Ajustar a la función renal	Mínimo 6-12 meses
Cutánea (si se descarta infección diseminada)			
	Fluconazol 400 mg/día	Ajustar a la función renal	Mínimo 6-12 meses

*1 Compromiso pulmonar severo: Insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares difusos (19).

*2 Se recomienda el uso de formulaciones lipídicas a la anfotericina desoxicolato ya que se ha demostrado una menor mortalidad a los 90 días en receptores de TOS con criptococosis del SNC (20).

*3 La falta de combinación con 5 flucitosina es un factor de riesgo independiente para el fracaso micológico, pero no está disponible en nuestro país (21).

*4 Alternativa a la no disponibilidad de flucitosina en Argentina: A las 2 semanas de tratamiento con Anfotericina realizar punción lumbar y si el cultivo (a los 7 días) es negativo se puede continuar con fase consolidación.

*5 Se deberá prolongar el tiempo de inducción si no hay buena respuesta clínica, si el cultivo del LCR persiste positivo (2).

2. Manejo de HTE: Se debe registrar la presión de apertura inicial (PIC) y si es mayor a 20 cm H₂O se debe realizar la evacuación de LCR hasta reducir la presión a niveles normales. Si la PIC permanece alta y los síntomas persisten se deberá considerar drenajes lumbares periódicos o eventual drenaje lumbar externo (2).

3. Manejo de Inmunosupresión: Es necesaria la vigilancia estrecha de los niveles de tacrolimus y sirolimus con la coadministración de azoles, y se debe considerar la reducción de la dosis en el momento de la iniciación de azoles (2). Cuando sea posible, se debe realizar una gradual reducción del estado neto de inmunosupresión. Una rápida y completa reducción de la inmunosupresión puede causar rechazo agudo o la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). No hay datos disponibles que sugieran un método óptimo de reducción de la inmunosupresión y deberá realizarse en forma individualizada (2, 22).

SIRI: La reducción rápida de la terapia inmunosupresora junto con el inicio de la terapia antifúngica puede conducir al desarrollo del SIRI. La restauración abrupta del sistema inmune puede tener graves consecuencias (2,22,23). La base biológica en receptores de TOS se cree que es la reversión de una respuesta proinflamatoria Th2 a Th1 al retirar o reducir la inmunosupresión. Ocurre entre un 5 y 12% y los factores de riesgo independientes asociados son la enfermedad del SNC y la suspensión del inhibidor de la calcineurina (24). Por lo general, se da entre las 4 y 6 semanas después del inicio de la terapia antifúngica (23,24). Se presenta como un empeoramiento de la enfermedad criptocócica con linfadenitis, celulitis, meningitis, lesiones ocupantes de espacio, hidrocefalia o nódulos pulmonares. Es un diagnóstico de exclusión de enfermedad recidivante. (2,22,25,26) Ver Tabla 2.

Tabla 2: Criterios diagnósticos del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
1. Manifestación nueva o empeoramiento de manifestaciones pre existentes
SNC: Lesiones ocupantes de espacio, HTE, pleocitosis del LCR
Pulmonar: Lesiones nodulares o cavitadas, derrame pleural
Linfadenopatías o lesiones de piel y partes blandas como nódulos, celulitis, abscesos.
1. Los síntomas ocurren durante el tratamiento adecuado y no pueden justificarse por una nueva infección.
2. Cultivo micológico negativo

No existe un tratamiento aprobado para el SIRI asociado con la criptococosis. La modificación en la terapia antimicótica generalmente no está recomendada. Los corticosteroides en dosis equivalentes a 0,5-1 mg/kg de prednisona pueden considerarse para complicaciones mayores relacionadas con inflamación en el SNC o pulmonar (24,25).

Seguimiento: Aunque el título de la antigenemia debería disminuir con el tratamiento y la erradicación del microorganismo, no hay datos que respalden el monitoreo de la misma para evaluar respuesta de tratamiento o decidir suspensión (2,15).

Profilaxis antifúngica: No está recomendada la administración de profilaxis antifúngica primaria, ni tampoco el screening de infección en el candidato a trasplante en ausencia de sospecha clínica (2).

Se debe considerar la profilaxis antifúngica secundaria en aquellos receptores de TOS con criptococosis resuelta que requieren por algún motivo aumento de la inmunosupresión (2).

INFECCIÓN EN EL PRE TRASPLANTE:

Donante: No se recomienda el cribado de infección criptocócica en donantes, pero no se recomienda usar órganos provenientes de donantes con patología neurológica inexplicable. Cuando se diagnostica en el receptor una meningitis temprana dentro de los 30 días posteriores al trasplante debe pensarse en una infección criptocócica derivada del donante, por lo que se requiere una alta sospecha clínica, especialmente cuando se consideran órganos de donantes con enfermedad neurológica de causa no aclarada (2,6).

Receptor: No se recomienda el cribado de infección criptocócica en candidatos a receptores de trasplante. Para los receptores de TOS que experimentan pérdida del injerto después de una criptococosis, se desconoce el momento ideal para el retrasplante. En receptores de trasplante renal, donde existe la posibilidad de realizar hemodiálisis, es razonable considerar el trasplante cuando hayan recibido al menos varios meses de terapia antifúngica, no tengan signos o síntomas atribuibles a la enfermedad criptocócica activa y los cultivos sean negativos. En receptores de otros órganos donde el retrasplante es urgente se debe considerar realizarlo cuando hayan completado la inducción, no tengan síntomas atribuibles a la enfermedad criptocócica activa y los cultivos sean negativos (2,27).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kwon Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, et al. The case for adopting the “Species Complex” nomenclature for the etiologic agents of Cryptococcosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10977.
2. Baddley JW, Forrest GN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13543.
3. Sun HY, Wagener MM, Singh N. Cryptococcosis in solid organ, haematopoietic stem cell, and tissue transplant recipients: evidence based evolving trends. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):1566-1576.
4. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis*. 2007;195(5):756-764
5. Sun H-Y, Alexander B, Lortholary O, et al. Unrecognized pretransplant and donor-derived cryptococcal disease in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2010;51(9):1062-1069.
6. Baddley JW, Schain DC, Gupta AA, et al. Transmission of Cryptococcus neoformans by organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e94-e98.
7. Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice (dagger). *Am J Transplant*. 2012;12(9):2414-2428.
8. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):204-212.
9. Silveira Fp, Husain S, Kwak EJ, et al. Cryptococcosis in liver and kidney transplant recipients receiving antithymocyte globulin or alemtuzumab. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(1):22-27.
10. Gorlach J, Fox DS, Cutler NS, Cox GM, Perfect JR, Heitman J. Identification and characterization of a highly conserved calcineurin binding protein, CBPI/calciressin, in *Cryptococcus neoformans*. *EMBO J*. 2000;19(14):3618-3629.
11. George IA, Santos C, Olsen MA, Powderly WG. Epidemiology of Cryptococcosis and cryptococcal meningitis in a large retrospective cohort of patients after solid organ transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofx004.
12. Gassiep I, McDougall D, Douglas J, Francis R, Playford EG. Cryptococcal infections in solid organ transplant recipients over a 15 year period at a state transplant center. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(1).
13. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):375-381
14. Coussement J, Heath CH, Roberts MB, Lane RJ, Spelman T, Smibert OC, et al. Australian and New Zealand study group for cryptococcosis in patients without HIV infection. Current epidemiology and clinical features of Cryptococcus infection in patients without HIV infection: a multicentre study in 46 hospitals from Australia and New Zealand. *Clin Infect Dis*. 2023 May 26:ciad321.
15. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):e12e18.
16. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol*. 2015 May;78:49-54.
17. Chakradeo K, Paul Chia YY, Liu C, Mudge DW, De Silva J. Disseminated cryptococcosis presenting initially as lower limb cellulitis in a renal transplant recipient - a case report. *BMC Nephrol*. 2018 Jan 27;19(1):18.
18. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(5):736-45.
19. Perfect J, Dismukes W, Dromer F, et al. Clinical practice guide lines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291322.

20. Sun HY, Alexander B, Lortholary O, et al. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1721-1728.
21. Day JN, Chau T, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1291-1302.
22. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):395-401.
23. Wiesner DL, Boulware DR. Cryptococcus-Related Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS): pathogenesis and its clinical implications. *Curr Fungal Infect Rep*. 2011;5(4):252-261.
24. Sun H-Y, Alexander BD, Huprikar S, et al. Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):36-44.
25. Lanternier F, Chandesris Mo, Poirée S, et al. Cellulitis revealing a cryptococcosis-related immune reconstitution inflammatory syndrome in a renal allograft recipient. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2826-2828.
26. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1756-1761.
27. Singh N, Sifri CD, Silveira FP, et al. Cryptococcosis in patients with cirrhosis of the liver and posttransplant outcomes. *Transplantation*. 2015;100:2132-2141.

INTRODUCCIÓN:

Histoplasma capsulatum es un hongo dimórfico que habita en suelos ricos en sustancias orgánicas, con deyecciones de pájaros como los estorninos, aves de corral y murciélagos, que permiten su desarrollo masivo. La exposición a suelos alterados alrededor de sitios de construcción o remodelación, agricultura, cuevas donde residen murciélagos, gallineros u otros edificios habitados por aves o murciélagos representan un riesgo particular de infección. Sin embargo, los conidios pueden transportarse por kilómetros en las corrientes de aire, y muchos pacientes no tienen un historial de una exposición específica.

En Argentina, el área endémica de la histoplasmosis abarca las provincias de Buenos Aires, Santa Fé, Entre Ríos, Córdoba, Este de La Pampa, Sur de Salta, Norte de Tucumán, Norte de Corrientes, y este y centro de Chaco.

Además, las condiciones de clima y suelo que favorecen el crecimiento de *H. capsulatum* probablemente existan en muchos “microambientes” en todo el mundo, y por lo tanto la histoplasmosis debe considerarse en cualquier paciente con un cuadro clínico compatible e imagen, incluso sin viajar a una de las áreas endémicas clásicas.

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. La infección sintomática es más común después de una alta exposición al inóculo y en huéspedes inmunosuprimidos.

La histoplasmosis ocurre en 0.1 a 0.5% de los receptores de trasplantes en áreas endémicas (1,2).

En los receptores de trasplantes se adquiere a través de una infección primaria, generalmente por inhalación por vía pulmonar o por reactivación de infección previa por la inmunosupresión o por una infección derivada de la donante transmitida a través del aloinjerto, la cual es rara, con una incidencia estimada de 1: 10.000 trasplantes. (1,3) No se ha informado transmisión de persona a persona (4).

DONANTE:

a-Donante vivo:

En caso de donante con antecedentes de histoplasmosis previa o neumonía sin diagnóstico en los últimos 2 años o evidencia radiológica de neumonía inadvertida, nódulos pulmonares o adenopatías, debe descartarse enfermedad activa con cualquiera de las siguientes pruebas: inmunodifusión en gel de agar (AGID) con banda de precipitina H, títulos de fijación del complemento (FQ) $\geq 1: 32$, antigenuria o antigenemia, hemocultivos y cultivos del sitio comprometido.

b-Donante fallecido:

Si al inspeccionar el órgano se observan granulomas, debe tomarse biopsia para histopatología, cultivo de hongos y micobacterias. Si hubiese orina y/o suero disponible, solicitar antigenuria y serología.

c-Conducta con el donante:

Si el donante vivo presenta enfermedad activa, se pospone la donación de órgano hasta que se trate con itraconazol por lo menos por 3 a 6 meses en formas pulmonares y 12 meses en diseminadas. Una vez realizada la donación del órgano, se sugiere controlar al receptor con antigenuria cada 3 meses, por un año.

En donante con alta sospecha (biopsia con tinción para hongos positiva con cultivo negativo, antígeno negativo y serología positiva o biopsia con granulomas con serología positiva): el receptor deberá recibir itraconazol por 3–6 meses y requiere monitoreo con antígeno urinario y sangre cada 3 meses, por 1 año (5).

RECEPTOR:

a-Epidemiología:

La mayoría de las infecciones ocurren dentro de los primeros dos años después del trasplante, aunque puede presentarse durante un amplio rango de meses a varios años después del mismo.

La mortalidad por histoplasmosis en receptores es aproximadamente del 10%(6).

b-Cuadro clínico:

Los trasplantados pueden desarrollar cualquiera de los síndromes pulmonares conocidos (neumonía subaguda, crónica, nódulos pulmonares, neumonía grave, broncolitiasis y mediastinitis fibrosante), sin embargo, la forma más común es la diseminada (en la cohorte TRANSNET, >71% de los casos al diagnóstico eran diseminados) (6).

La enfermedad extrapulmonar puede ocurrir con o sin enfermedad pulmonar concomitante. Los sitios comúnmente infectados incluyen el hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, tracto gastrointestinal y piel.

Los hallazgos clínicos pueden incluir síndrome febril prolongado, hepatoesplenomegalia, neumonía, afectación gastrointestinal, pancitopenia, pérdida de peso, alteraciones de las enzimas hepáticas y de lactato deshidrogenasa. Lesiones mucocutáneas se informan hasta en el 25% de los receptores. Menos comunes son compromiso de sistema nervioso, microangiopatía trombótica, linfocitosis hemofagocítica, hipofunción suprarrenal, infecciones osteoarticulares, peritoneales y del tracto genitourinario (4).

El período típico desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico suele ser de 2 a 4 semanas.

Los síntomas de histoplasmosis pueden tardar varias semanas en resolver por completo, aunque en algunos casos la mejoría clínica puede observarse en una semana de tratamiento.

c-Diagnóstico.

El crecimiento de *H. capsulatum* a partir de muestras clínicas es la prueba diagnóstica definitiva, pero el cultivo puede tardar hasta 4 semanas y su sensibilidad es baja (60%)(7,8).

La visualización directa de levaduras morfológicamente consistentes en sangre, médula ósea, BAL, LCR u otras muestras de tejido puede adelantar el diagnóstico.

Existen otros métodos directos como la detección del antígeno de *H. capsulatum* que se puede realizar en orina y en suero (la sensibilidad en TOS con histoplasmosis diseminada es de 93% y 80% respectivamente). También puede realizarse en BAL y líquido cefalorraquídeo, aunque no está estandarizado.

Es conveniente obtener pruebas combinadas de múltiples fuentes en el contexto de una infección diseminada (4).

La detección de anticuerpos contra *H. capsulatum* es de utilidad limitada en receptores de trasplantes debido a su baja sensibilidad (aproximada al 20%).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ofrece el potencial para obtener un resultado rápido y específico. Sin embargo, los ensayos hasta la fecha han utilizado una variedad de metodologías y tecnologías, con resultados variables.

d-Tratamiento

En general, se debe considerar que los receptores de trasplantes con histoplasmosis tienen enfermedad diseminada a menos que se demuestre lo contrario. En la mayoría de los casos, la anfotericina B se recomienda inicialmente durante 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol durante al menos 12 meses. Se prefieren las formulaciones lipídicas de anfotericina (3 mg/kg/día) sobre la desoxicolato por menor toxicidad. Además, en

histoplasmosis se ha demostrado que la forma liposomal de anfotericina es más eficaz que la forma desoxicolato (9). El complejo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/día) puede usarse si concierne el costo o el paciente no puede tolerar la anfotericina B liposomal.

En formas leves a moderadas, el itraconazol suele ser suficiente como terapia. La dosis de carga es de 200 mg cada 8 hs por 3 días y luego 200 mg cada 12 hs por al menos 12 meses.

Se recomienda medir los niveles sanguíneos de itraconazol (valores útiles para *H. capsulatum*: 1 to 2 µg/mL por HPLC/espectrometría de masa), ya que su biodisponibilidad a menudo puede verse afectada por afecciones gástricas, interacciones farmacológicas, alimentación o el tipo de formulación.

Fluconazol es droga de segunda línea (tiene menor potencia, menos eficacia, más recaída). Moderadamente efectivo a una dosis de fluconazol 800 mg al día.

Posaconazol presenta mayor potencia y es menos propenso desarrollar resistencia que el voriconazol. Otros datos in vitro sugieren que isavuconazol es un fármaco extremadamente potente y, como posaconazol, su potencia no parece verse afectada por el desarrollo de resistencia al fluconazol.

Sin embargo, la experiencia clínica con posaconazol, voriconazol o isavuconazol en el tratamiento histoplasmosis es limitada hasta la fecha y, por lo tanto, su papel está destinado a la terapia de rescate en pacientes que han fallado o son intolerantes al itraconazol(5).

H. capsulatum no es inhibido por equinocandinas.

e-Seguimiento

Los niveles de antígeno de histoplasma deben ser monitoreados para evaluar la respuesta a la terapia. También se recomienda control a los 6 a 12 meses después de completar la terapia para detectar una recaída.

En general, el antígeno debe ser negativo al final del tratamiento, aunque algunos pacientes con antigenuria persistente de bajo nivel, sin evidencia de enfermedad activa, han tenido buena evolución luego de interrumpido el tratamiento (10).

No obstante, es más probable que ocurra una recaída si el nivel de antígeno en orina es > 2 ng/ml en el momento de interrumpir el tratamiento.

El uso de imágenes (particularmente PET con F-FDG) en la evaluación de la respuesta terapéutica, puede utilizarse en pacientes con formas localizadas, como masas suprarrenales, para evaluar la respuesta metabólica temprana al tratamiento.

f-Profilaxis

Primaria: basado en la opinión de expertos, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda la profilaxis con itraconazol (200 mg/día) solo en situaciones en las que la incidencia local de histoplasmosis es superior a 10 casos por 100 pacientes-año (5).

Secundaria: el riesgo de reactivación de la enfermedad después del tratamiento adecuado es bajo, <5% (8). Dado que el antígeno de *H. capsulatum* en orina es un examen útil como prueba de reactivación de la enfermedad, en lugar de la profilaxis secundaria con itraconazol(200 mg/día), una alternativa es monitorear con antígeno de *H. capsulatum* en orina cada 2-3 meses durante la fase intensiva del régimen de inmunosupresión del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies SF, Sarosi GA, Peterson PK, et al. Disseminated histoplasmosis in renal transplant recipients. *The American Journal of Surgery*. 1979;137(5):686-691.
2. Grim S, Proia L, Miller R, et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. In: Wiley Online Library; 2012.
3. Cuellar-Rodriguez J, Avery R, Lard M, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(5):710-716.
4. Miller R, Assi M, Practice AIDCo. Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13553.
5. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;807-825.
6. Kauffman C, Freifeld AG, Andes D, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transplant Infectious Disease*. 2014;16(2):213-224.
7. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine*. 2007;86(3):162-169.
8. Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(11):1542-1549.
9. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Annals of internal medicine*. 2002;137(2):105-109.
10. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases*. 2004;38(10):1485-1489.

F- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

INTRODUCCIÓN:

La Paracoccidioidomycosis (PCM) es una de las micosis sistémicas endémicas exclusivamente en América Latina. Causada por especies de hongos térmicamente dimórficos del complejo *Paracoccidioides brasiliensis* o por *P. lutzii*.

La enfermedad se limita a América Central y del Sur, y dentro de esta región es la más común de las micosis endémicas. Brasil presenta 80% de los casos, pero la enfermedad también se conoce en muchos otros países de la región desde México hasta Argentina.

Las encuestas de sensibilidad que utilizan antígeno intradérmico de paracoccidioidina mostraron una tasa de exposición media de aproximadamente 25 a 35 % en Brasil, que aumentó hasta 50 a 75 % entre adultos en áreas altamente endémicas.

Su ambiente favorito parece ser las áreas de selva tropical y subtropical, en regiones con temperaturas templadas y buena precipitación anual. El trabajo agrícola en regiones endémicas es un factor de riesgo conocido para adquirir la enfermedad (1,2,3).

En Argentina está presente al norte del paralelo 34.5° S. Poco se sabe sobre su nicho ecológico específico, lo que dificulta el diseño de medidas de control de la PCM. La infección ocurre en hospederos susceptibles cuando inhalan conidios aerosolizados (4).

Hasta la fecha se han informado PMC en la literatura en 12 pacientes trasplantados y siempre como infecciones crónicas tardías, 10 eran renales, y 2 hepáticos. Generalmente ocurren muchos años después del trasplante, solo una ocurrió en el postrasplante inmediato (4-8).

FISIOPATOGENIA

La exposición ocurre cuando se inhalan los conidios del hongo. Tan solo el 2% de los pacientes pueden desarrollar una enfermedad sintomática en general. Es necesario una respuesta de células T auxiliares 1 (Th1), siendo los granulomas los correlatos histológicos del control de la enfermedad. Por el contrario, aquellos pacientes que desarrollan una enfermedad sintomática pueden tener un perfil inmunológico claramente Th2, manifestado por pruebas cutáneas de paracoccidioidina no reactivas, pero anticuerpos detectables, o un estado inmunológicamente intermedio que se encuentra entre una respuesta Th1 y Th2 (9,10).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La Enfermedad sintomática, ocurre como uno de dos síndromes (11,12).

1. Forma aguda/ subaguda puede desarrollarse dentro de las primeras semanas o meses después de la exposición y se ve casi exclusivamente en niños, adolescentes y adultos <30 años (de ahí su otro nombre, “paracoccidioidomycosis juvenil”). Representa una reactivación de la infección primaria. Puede ser moderada o grave

a. **Moderada:** se presenta con poco compromiso general y linfadenopatía.

b. **Grave:** se da como consecuencia de una diseminación rápida hematógena o linfática de la infección pulmonar primaria. Se caracteriza por deterioro rápido del estado general, fiebre alta y linfadenopatía (más común zona cervical, axilar e inguinal y es posible que se desarrollen tractos fistulosos), pérdida de peso, hepatomegalia y disfunción de médula ósea.

2. La forma crónica es mucho más común y representa el 90% de la enfermedad sintomática. Puede ser unifocal o multifocal; leve, moderada o grave.

Los casos leves, que constituyen una pequeña parte de los pacientes, son aquellos con pérdida de peso por debajo del 5% del peso corporal normal y afectación de órganos o tejidos únicos o de unos pocos sin disfunción.

Los casos graves se definen por el cumplimiento de tres o más de los siguientes criterios:

- a) pérdida de peso superior al 10% del normal peso corporal;
- b) afectación pulmonar intensa;
- c) participación de otros órganos, como las glándulas suprarrenales, el sistema nervioso central y huesos;
- d) la presencia de ganglios linfáticos afectados en múltiples cadenas en forma pseudotumoral superficial o profunda (>2,0 cm de diámetro, sin supuración) o forma supurativa;
- e) títulos altos de anticuerpos

Están representados por pacientes que presentan inestabilidad clínica por insuficiencia respiratoria, disfunción suprarrenal, síndrome neurológico o abdomen agudo.

Entre las diferentes modalidades de trasplante de órgano sólido se ha descrito la PCM predominantemente crónica en receptores de trasplante renal. Una revisión de nueve casos en pacientes trasplantados renales y un único episodio en un receptor de trasplante hepático, describió las manifestaciones clínicas en este tipo de población, un episodio en un receptor de trasplante de pulmón no tenía detalles, por lo cual no fue incluido. Los pacientes tenían una mediana de edad de 55 años, tres de ellos eran trabajadores rurales antes del trasplante, y tres (60%) de cinco casos con descripción de género eran hombres. Siete casos desarrollaron PCM después de un año del trasplante (rango 1-14 años), ninguno estaba recibiendo profilaxis con cotrimoxazol en el momento del diagnóstico, y los síntomas de PCM aparecieron de 2 a 6 meses antes del diagnóstico. Un caso carecía de una descripción del tiempo transcurrido entre el trasplante y el diagnóstico. Tres (33%) de los casos notificados presentaban lesiones cutáneas, ya sea combinadas con infiltrados mucosos y pulmonares (dos casos), o con adenopatías (un caso).

Tres informes proporcionaron información sobre la terapia inmunosupresora, que consistía en de corticosteroides y la combinación de otros inmunosupresores, como la ciclosporina y azatioprina, micofenolato de mofetilo (MMF) y tacrolimus, mesalazina y tacrolimus. Todos los pacientes requirieron hospitalización. Una mujer de 57 años desarrolló insuficiencia respiratoria aguda debido a PCM solo dos días después del trasplante de riñón. Esta paciente en particular vivía en una zona rural y se le diagnosticó un nódulo pulmonar solitario antes del trasplante, que se consideró tuberculosis latente (7,13-18)

Se notificó un caso de PMC grave diseminada en una niña de 3 años 24 meses después de un trasplante debido a atresia biliar congénita (8,9).

DIAGNÓSTICO:

Examen directo:

Preparación en fresco con KOH (hidróxido de potasio) o calcoflúor; tiene una sensibilidad de 85 a 100%, dependiendo de la prueba, tipo de muestra, forma clínica y estado de tratamiento. Tiene una apariencia microscópica distintiva que cuando se visualiza permite un diagnóstico directo a partir de esputo, raspados de lesiones cutáneas o mucosas, muestras de biopsia de tejido o aspirados de abscesos (3).

Característicamente, la apariencia microscópica de la levadura es la de una célula madre central con muchas otras levaduras hijas brotando de ella.

Cuando solo hay dos levaduras hijas, el complejo se parece a una “cabeza de Mickey Mouse”, y cuando las levaduras hijas rodean a la madre, se ve una apariencia de “timón de barco” (19).

Cultivo:

Más de una muestra permite el aislamiento del hongo en el 85% de los casos dentro de 20 a 30 días de realizado el cultivo. La siembra debe realizarse en medio Mycosel y Sabouraud a temperatura ambiente entre 20 a 25°C. Las colonias requieren de la transformación a levadura mediada por temperatura (11).

Serología:

También puede ayudar con el diagnóstico.

El más utilizado es la prueba de inmunodifusión cuantitativa. Comparado con muchos otros tipos de pruebas serológicas de Paracoccidioides, este método tiene una tasa más baja de reactividad cruzada con otros organismos (Histoplasma, Aspergillus y Leishmania). Su sensibilidad para *P. lutzii* es mucho menor que la de *P. brasiliensis*.

La sensibilidad de las pruebas serológicas en general es menor en pacientes inmunodeprimidos. Los títulos serológicos generalmente disminuyen con el tratamiento exitoso a niveles de 1:2 o inferiores, por lo que el seguimiento secuencial de los títulos es un complemento útil para monitorear la respuesta al tratamiento (11).

Se han desarrollado pruebas de antígeno dirigidas a glicoproteínas de Paracoccidioides específicas para su uso en suero, líquido BAL y LCR, y son muy prometedoras (20). También hay ensayos de PCR, pero están igualmente restringidos a la investigación (21).

Histopatología:

Se utiliza la coloración de Hematoxilina-Eosina, permite la visualización de los granulomas con estructuras micóticas, algunas de ellas fagocitadas. Con tinción Gomori o metenamina plata, se visualiza mejor el hongo con su cápsula de color.

TRATAMIENTO:

Paracoccidioides es sensible a una gama más amplia de fármacos que cualquiera de los otros hongos dimórficos. Además de los azoles y polienos, las sulfonamidas e incluso terbinafina tienen una actividad sustancial. No hay casos de resistencia a ninguno de los antifúngicos (9).

La elección del antifúngico se basa en la experiencia clínica existente en la literatura, tomando en cuenta los perfiles de efectos secundarios y las consideraciones farmacocinéticas (21,22).

1. Enfermedad leve a moderada, se recomienda itraconazol, ha sido ampliamente utilizado y demuestra una buena eficacia (23–25).
2. Enfermedad grave, inicial, se recomienda anfotericina B, con transición a itraconazol una vez que la condición clínica del paciente ha comenzado a mejorar (generalmente después de 2 a 4 semanas). Se prefieren las formulaciones lipídicas de anfotericina debido a su menor nefrotoxicidad.

La duración del tratamiento no está bien establecida y debe guiarse por la mejora de los criterios clínicos, serológicos y radiológicos.

En la población general se suele tratar de 9 a 18 meses (22).

Existen opciones de segunda línea de tratamiento:

I-Trimetoprim sulfametoxazol (cotrimoxazol): Cuando los medicamentos anteriores no están disponibles o están contraindicados. Tiene una biodisponibilidad excelente y un perfil de efectos secundarios aceptable.

No hay ensayos aleatorizados que comparen este fármaco con cualquiera de las otras modalidades de tratamiento, pero estudios retrospectivos muestran tasas de curación equivalentes (24,25). Sin embargo, los efectos adversos son más frecuentes y se recomienda una mayor duración del tratamiento para prevenir recaídas (típicamente 2 años) (24,25). También puede ser el tratamiento de elección cuando afecta al sistema nervioso central debido a mayor penetración en comparación con itraconazol.

2-Los otros azoles, como fluconazol, posaconazol, voriconazol e isavuconazol, todos tienen actividad contra Paracoccidioides. En un pequeño ensayo aleatorizado, se demostró que el voriconazol es aproximadamente tan efectivo como el itraconazol, aunque a costa de un poco más de efectos secundarios (19). El fluconazol no ha sido adecuadamente estudiado, aunque parece ser significativamente menos potente in vitro. Posaconazol e isavuconazol tienen actividad in vitro, aunque la experiencia clínica es limitada. En un ensayo, 10 pacientes con paracoccidioidomicosis tratados con isavuconazol como terapia primaria, 1 completó con éxito 180 días de tratamiento (26).

Las equinocandinas no tienen actividad frente a Paracoccidioides.

PROFILAXIS:

Receptores:

Se sugiere evitar viajes a áreas rurales en regiones endémicas y evitar actividades agrícolas.

Los receptores de órganos de donantes con enfermedad previamente tratada deben recibir profilaxis durante 12 meses (opinión de expertos) (25). Se puede usar itraconazol. Sin embargo, la mayoría de los pacientes reciben trimetoprima-sulfametoxazol como parte de su rutina después del trasplante. Hay pocos datos, pero podría ser suficiente sin el agregado itraconazol.

Donantes (vivos) con enfermedad activa deben ser excluidos hasta que hayan sido tratados durante al menos 6 meses.

Hasta el momento no se han reportado casos de transmisión a través de aloinjertos infectados.

Dado que solo se han descrito unos pocos casos de paracoccidioidomicosis en los receptores de trasplantes, no está claro si se requiere la profilaxis secundaria posterior al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Theodoro, R. C., Bagagli, E. & Oliveira, C. Phylogenetic analysis of PRP8 intein in *Paracoccidioides brasiliensis* species complex. *Fungal Genet. Biol.* **45**, 1284–1291 (2008).
2. Martinez, R. EPIDEMIOLOGY OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 57 Suppl 19, 11–20 (2015).
3. Travassos, L. R., Taborda, C. P. & Colombo, A. L. Treatment options for paracoccidioidomycosis and new strategies investigated. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **6**, 251–262 (2008).
4. Canteros, C. E. [Paracoccidioidomycosis: chronicle of a neglected disease]. *Medicina* **78**, 180–184 (2018).
5. Peçanha-Pietrobom, P. M. et al. Case Report: Paracoccidioidomycosis in Solid Organ Transplantation: Disseminated Disease in a Liver Recipient and Literature Review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **101**, 1100–1106 (2019).
6. Valentim, F. de O., Tsutsui, G. M., Abbade, L. P. F. & Marques, S. A. Disseminated paracoccidioidomycosis in a liver transplant patient. *An. Bras. Dermatol.* **96**, 346–348 (2021).
7. Góes, H. F. de O. et al. PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* **58**, 12 (2016).
8. Radisic, M. V. et al. Acute pulmonary involvement by paracoccidioidomycosis disease immediately after kidney transplantation: Case report and literature review. *Transpl. Infect. Dis.* **19**, (2017).
9. De Almeida, J. N., Jr, Peçanha-Pietrobom, P. M. & Colombo, A. L. Paracoccidioidomycosis in Immunocompromised Patients: A Literature Review. *J. Fungi (Basel)* **5**, (2018).
10. Templeton, S. P., Rivera, A., Hube, B. & Jacobsen, I. D. *Immunity to Human Fungal Pathogens: Mechanisms of Host Recognition, Protection, Pathology, and Fungal Interference*. (Frontiers Media SA, 2019).
11. Shikanai-Yasuda, M. A. et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **50**, 715–740 (2017).
12. Jensen, H. E., Schønheyder, H. C., Hotchi, M. & Kaufman, L. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests. *APMIS* **104**, 241–258 (1996).
13. Zavascki, A. P., Bienardt, J. C. & Severo, L. C. Paracoccidioidomycosis in organ transplant recipient: case report. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* **46**, 279–281 (2004).
14. Pontes, A. M., Borborema, J., Correia, C. R. B., de Almeida, W. L. & Maciel, R. F. A rare paracoccidioidomycosis diagnosis in a kidney transplant receptor: case report. *Transplant. Proc.* **47**, 1048–1050 (2015).
15. Lima, T. C. et al. Paracoccidioidomycosis in a liver transplant recipient. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **50**, 138–140 (2017).
16. Campos, S. et al. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation. *Transplant. Proc.* **40**, 822–824 (2008).
17. Batista, M. V. et al. Recipient of kidney from donor with asymptomatic infection by *Paracoccidioides brasiliensis*. *Med. Mycol.* **50**, 187–192 (2012).
18. Franco, M. et al. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **20**, 129–132 (1987).
19. Guarner, J. & Brandt, M. E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin. Microbiol. Rev.* **24**, 247–280 (2011).
20. Gomes, G. M., Cisalpino, P. S., Taborda, C. P. & de Camargo, Z. P. PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. *J. Clin. Microbiol.* **38**, 3478–3480 (2000).
21. Naranjo, M. S. et al. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. *J. Med. Vet. Mycol.* **28**, 67–76 (1990).
22. Thompson, G. R., 3rd et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin. Infect. Dis.* **63**, 356–362 (2016).

23. Queiroz-Telles, F. et al. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin. Infect. Dis.* 45, 1462–1469 (2007).
24. Borges, S. R. C. et al. Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. *Med. Mycol.* 52, 303–310 (2014).
25. Abdala, E. et al. Endemic Fungal Infection Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation* 102, S52–S59 (2018).
26. Reis, M. A., Costa, R. S. & Ferraz, A. S. Causes of death in renal transplant recipients: a study of 102 autopsies from 1968 to 1991. *J. R. Soc. Med.* 88, 24–27 (1995).

INTRODUCCIÓN:

Pneumocystis jiroveci es un importante patógeno oportunista en pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) que produce principalmente neumonía (PJP) y está asociado la intensidad de los esquemas de inmunosupresión en esta población y a la falta de una adecuada profilaxis antibiótica (1-5).

El riesgo de desarrollar la infección en TOS es de aproximadamente el 5-15%. La incidencia varía según el órgano trasplantado, la geografía y los regímenes de inmunosupresión y de profilaxis. Sin ésta última, el riesgo de PJP es alto durante los primeros 6 meses post TOS, más notable en: trasplante pulmonar, posterior a períodos de intensificación de la inmunosupresión y terapias con altas dosis de corticoides (3 a 6 meses de 15 a 20 mg de prednisona) (6-9). En relación a lo anterior, 25% de los pacientes desarrollan PJP luego de 8 semanas o menos de corticoterapia (10-11).

Estudios recientes demostraron que a pesar de una profilaxis efectiva por 6 a 12 meses post trasplante, PJP puede desarrollarse después del año (12); los factores de riesgo incluyen: recuento absoluto de linfocitos menor a 500 y recuento de CD4 menor a 200 células/ml, infección por Citomegalovirus, hipogammaglobulinemia, rechazo del trasplante y la edad del paciente (13).

FACTORES DE RIESGO PARA PJP

Tabla 1: Factores de riesgo de PJP según drogas inmunosupresoras (14).

TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS	COMENTARIO
Corticoides	La mediana de la dosis y duración de la terapia es de 30 mg/día de prednisona por 12 semanas.
Quimioterapia	Metotrexate, 5-Fluorouracilo, Bleomicina. Fludarabina y Citarabina son factores de riesgo independientes para PJP.
Terapia con Anticuerpos	Alto riesgo en terapias anti linfocíticas. Alemtuzumab representa el de mayor riesgo en este grupo.
Micofenolato mofetil	¿Efecto protector? Pocos datos.
Inhibidores de la calcineurina	Algunos datos proponen mayor riesgo de ciclosporina A con respecto a azatioprina en trasplante renal.
Sirolimus	Asociado a neumonitis intersticial (idiosincrática) que puede confundirse con PJP.

Tabla 2: factores de riesgo clínicos de PJP (14).

FACTORES CLÍNICOS	COMENTARIO
Enfermedad por CMV	Factor de riesgo independiente para PJP.
Rechazo de trasplante	Relacionado al grado de inmunosupresión.
CD4 menor a 200 células/ml	73% de PJP en TOS se relacionan a bajos recuentos.

RECOMENDACIONES PARA EL ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE PJP EN TOS (14)

No hay un patrón radiográfico patognomónico para PJP. La tomografía de tórax puede mostrar anomalías no presentes en la radiografía que incluso puede ser normal con una clínica compatible. Generalmente se presenta como un proceso difuso intersticial en contexto de fiebre, hipoxemia y tos seca. Puede progresar

en 3 a 5 días a un patrón de consolidación. Otros menos frecuentes incluyen nódulos, infiltrados unilaterales, derrame pleural y linfadenopatías.

Son útiles los marcadores no específicos: puede sospecharse si el paciente presenta con $PO_2 < 60$ mmHg y la alcalosis respiratoria, niveles elevados de LDH (> 300 UI/ml) y elevados niveles séricos de B-D glucano (no disponible en nuestro país) (ver Tabla 3).

El diagnóstico definitivo es a través de la demostración del microorganismo en las muestras respiratorias o el tejido pulmonar. El lavado broncoalveolar (BAL) tiene una sensibilidad del 85-95%. Ver tabla 4 y tabla 5.

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos aumentan la sensibilidad en la detección de PJP, pero se pierde especificidad dado que no distinguen colonización asintomática de infección.

Tabla 3: Presentación de PJP en TOS

SIGNOS / SÍNTOMAS	FRECUENCIA
Fiebre	81%-87%
Disnea	66%-68%
Tos	71%-81%
Dolor torácico	23%-24%
Auscultación pulmonar anormal	30%-34%
Radiografía de tórax anormal	92%-96%
Hipoxemia	78%-91%

Tabla 4: Diagnóstico microbiológico de PJP. Tipo de muestra.

MUESTRA MICROBIOLÓGICA	RECOMENDACIÓN	FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Lavado broncoalveolar (BAL)	Rendimiento $>80\%$	Fuerte
Biopsia transbronquial (BTB)	Aumenta el rendimiento del BAL	Fuerte
Biopsia pulmonar por videotoracoscopia	<i>Gold standard</i>	Fuerte
Espujo inducido	Alternativa al BAL, rendimiento $>50\%$	Fuerte
Otras muestras	No son buenas alternativas, baja carga de microorganismos.	Fuerte

Tabla 5: Técnicas diagnósticas de PJP.

TÉCNICA DIAGNÓSTICA	RECOMENDACIÓN	FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Inmunofluorescencia	Método diagnóstico por microscopía más sensible.	Fuerte
Real time – PCR / Test de ácidos nucleicos (NAT)	Cuantificación en BAL, no distingue colonización de infección.	Bajo
Giemsa- Calcoflúor – Coloraciones con Plata	Método de exclusión de PJP.	Fuerte

TRATAMIENTO PARA PJP (I4)

El tratamiento de elección es trimetoprima -sulfametoxazol (TMP-SMX). Los esquemas alternativos son menos efectivos. La duración del tratamiento antibiótico debe ser de al menos 14 días, teniendo en cuenta que a veces se requieren cursos más largos. (fuerte recomendación, baja evidencia); ver Tablas 6 y 7.

Tabla 6: Esquemas de tratamiento de PJP.

FÁRMACO	DOSIS	COMENTARIO
Trimetoprima -Sulfametoxazol (TMP-SMX)	15-20 mg/kg/día del componente de TMP, vía IV, dosis dividida en 6-8 hs.	Droga de elección. Ajustar según función renal. Hidratación.
Pentamidina	4 mg/kg/día IV, si es necesario se puede reducir luego a 2-3 mg/kg /día.	Infusión diaria de 1-2 hs. Pancreatitis, hipoglucemia, hipercalcemia, supresión medular falla renal, alteraciones electrolíticas. Evitar en trasplantados pancreáticos.
Primaquina + Clindamicina	Primaquina 15 a 30 mg vía oral por día + Clindamicina 600 a 900 mg IV o vía oral cada 6 a 8 hs.	PJP leve a moderada. Riesgo de diarrea asociada a <i>Clostridioides difficile</i> . Dosar G6PD antes de usar Primaquina.
Pirimetamina + sulfadiazina	Pirimetamina: carga de 100 a 200 mg vía oral, seguido de 50 a 100 mg vía oral por día + Sulfadiazina 4 gr diarios.	Datos limitados. Suplementar con ácido fólico 10 mg por día- (Débil recomendación, baja evidencia).

Tabla 7: Tratamiento adyuvante para PCJ.

AGENTE ADYUVANTE	DOSIS	COMENTARIOS
Corticoides	40 a 60 mg de Prednisona (o equivalente) vía oral / IV por 5 a 7 días con descenso progresivo en 1 a 2 semanas.	Administrarlos dentro de las 72 hs en pacientes con hipoxemia (pAO ₂ <70 mmHg). (Recomendación fuerte, baja evidencia)

PROFILAXIS DE PJP

Se recomienda profilaxis para PJP en todos los receptores de trasplante de órgano sólido por al menos 6 a 12 meses. Para receptores de trasplante pulmonar e intestino delgado, así como también aquellos que tuvieron antecedentes de PJP previa, está indicada la profilaxis de por vida. Algunos expertos también la recomiendan prolongada en el escenario del trasplantes cardíacos y hepáticos teniendo en cuenta el riesgo global y la intensificación de la inmunosupresión. Ver Tabla 8.

Tabla 8: Profilaxis para PJP.

FÁRMACO	DOSIS	COMENTARIO
TMP-SMX	80 mg TMP/400 mg SMX VO por día; o 160 mg TMP/ 800 mg SMX VO tres veces por semana.	Droga de elección. (Fuerte recomendación, alta evidencia).
Dapsona	50 a 100 mg VO por día	Segunda línea de profilaxis.
Pentamidina	300 mg administrados en aerosol nebulizado cada 3 a 4 semanas.	Efectos secundarios: tos y broncoespasmo. Alta incidencia de infecciones de brecha comparada con TMP- SMX y Dapsona.
Clindamicina + Primaquina	Clindamicina 300 mg por día VO + Pirimetamina 15 mg por día VO (también usadas en esquemas 3 veces por semana)	Menos efectiva que TMP- SMX, Dapsona y Pentamidina. Intolerancia gastrointestinal.

* Comentarios: Otra alternativa, no disponible actualmente en nuestro país es Atovaquone 1500 mg VO por día. Eficacia similar a dapsona y bien tolerado en TOS.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:2379-2385.
- 2 Gryzan S, Paradis IL, Zeevi A, et al. Unexpectedly high incidence of *Pneumocystis carinii* infection after lung-heart transplantation. Implications for lung defense and allograft survival. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137:1268-1274.
- 3 Lufft V, Kliem V, Behrend M, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia after renal transplantation. Impact of immunosuppression. *Transplantation.* 1996;62:421-423.
- 4 Maini R, Henderson KL, Sheridan EA, et al. Increasing *Pneumocystis* pneumonia, England, UK, 2000r-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19:386-392.
- 5 Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17:770-782.
- 6 Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42:995-1004.
- 7 Stern M, Hirsch H, Cusini A, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation.* 2014;98:1013-1018.
- 8 Hosseini Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, et al. A multi-center case-control study of the effect of acute rejection and cytomegalovirus infection on *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018.
- 9 Iriart X, Belval TC, Fillaux J, et al. Risk factors of *Pneumocystis* pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of post transplantation prophylaxis. *Am J Transplant.* 2015; 15:190-199.
- 10 Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71:5-13.
- 11 Roux A, Canet E, Valade S, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS. France. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20:1490-1497.
- 12 Hosseini Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, et al. A multi-center case-control study of the effect of acute rejection and cytomegalovirus infection on *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018
- 13 Iriart X, Belval TC, Fillaux J, et al. Risk factors of *Pneumocystis* pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of post transplantation prophylaxis. *Am J Transplant.* 2015; 15:190-199.
- 14 Fishman J, Gans H, et al. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. 2019; 33: 3-8.

H-OTROS HONGOS FILAMENTOSOS/MICOSIS EMERGENTES

Las infecciones causadas por numerosos hongos generalmente inocuos son cada vez más reconocidas en receptores de TOS (1) representando aproximadamente el 7% al 10% de las infecciones fúngicas en este contexto. Tales infecciones se denominan colectivamente infecciones fúngicas emergentes e incluyen a los *Mucormycetes*, *Fusarium*, *Scedosporium* y hongos dematiáceos, entre otros. Los organismos causantes son diversos en su fisiopatología, poco comunes en el entorno clínico, tienen una nomenclatura en evolución y a menudo son resistentes a múltiples agentes antifúngicos comúnmente utilizados. Las pautas de tratamiento generalmente se basan en la experiencia limitada a cohortes de pacientes con malignidades hematológicas y/o trasplantes de células madre y órganos sólidos. Si bien los ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados no son factibles para estas infecciones poco comunes en receptores de TOS, los estudios prospectivos colaborativos pueden ser valiosos para proporcionar información sobre la epidemiología, las manifestaciones clínicas, las estrategias de tratamiento y los resultados asociados con las infecciones más comúnmente encontradas.

BIBLIOGRAFÍA:

Shoham S, Dominguez EA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Emerging fungal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9): e13525. doi: 10.1

Capítulo IV

INFECCIONES PARASITARIAS EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

A-ENFERMEDAD DE CHAGAS

INTRODUCCIÓN

El Chagas es una parasitosis endémica en nuestro país con más de 1,5 millones de personas infectadas. Aún 9 provincias continúan con transmisión de Chagas vectorial (Catamarca, Córdoba, La Rioja, Chaco, Formosa, Mendoza, Salta, Santiago del Estero, San Juan) (1).

Es causada por un protozoo flagelado, el *Trypanosoma Cruzi* (TC), que se clasifica en Unidades de Tipificación Discretas (UTD) que configuran un conjunto de parásitos con mayor similitud genética. Estas UTD tienen una zona geográfica determinada, un tropismo visceral distinto, una sensibilidad distinta a los métodos diagnósticos y una respuesta distinta al tratamiento (2,3).

La transmisión vectorial es a través de un insecto hematófago, el *Triatoma infestans*. También puede transmitirse por vía oral, vertical, transfusión o trasplante de órganos (1,2).

El diagnóstico se basa en pruebas parasitológicas y serológicas. Las pruebas parasitológicas o directas (strout y PCR cuantitativa-qPCR) tienen utilidad en la fase aguda de la enfermedad o en las reactivaciones. El diagnóstico serológico tiene utilidad en la fase indeterminada y crónica (1,2).

ESCENARIOS EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDO

1. Receptor positivo pre trasplante (R+). Riesgo de reactivación post trasplante

Aproximadamente el 3% de los pacientes en lista de espera para recibir un órgano en nuestro país tienen enfermedad de Chagas (Datos no publicados. INCUCAI. Bisigniano Liliana, Buenos Aires, 7 de septiembre de 2020).

A. Receptor cardíaco por enfermedad de Chagas: El 9,7% de los pacientes en lista de espera de trasplante cardíaco tienen serología positiva para Chagas (dato no publicado INCUCAI, Bisigniano L.2020). La sobrevida es similar o mayor que en aquellos con miocardiopatía de otras causas. La tasa de reactivación de Chagas es muy variable (8% -81%), con ocurrencia en cualquier momento (38 días a más de 7 años) después del trasplante. Los episodios de reactivación pueden ocurrir más de una vez (2,4-9).

B. Receptor de otros órganos: La tasa de reactivación en el receptor varía según el órgano trasplantado, pudiendo llegar hasta un 40% de reactivación en trasplante renal y hasta un 30% en el hepático (10-16).

2. Donante positivo (D+). Riesgo de primoinfección en el receptor

El 6,2% de los donantes en Argentina tienen serología positiva para Chagas (Dato INCUCAI 2020. Bisigniano). La tasa de primoinfección (transmisión) varía entre 7-28%. En un estudio publicado recientemente de 34 receptores de D +, se detectó infección primaria mediante qPCR en 8 (23,5%) en un período post-Tx de 40 días. (10, 17-21, 33).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación en receptores de trasplante es variada, desde una forma asintomática a un síndrome febril inespecífico, lesiones cutáneas (exantema, nódulos subcutáneos solitarios o múltiples, paniculitis y úlceras), meningoencefalitis, miocarditis. La parasitemia asintomática no detectada o no tratada puede progresar a una enfermedad clínicamente evidente. Las manifestaciones clínicas graves son poco frecuentes con monitoreo adecuado y generalmente se correlacionan con un diagnóstico tardío y una alta carga parasitaria (2, 10, 22, 23, 24).

RECOMENDACIONES SEGÚN ESCENARIOS: ALGORITMO DE MANEJO

El Chagas no constituye una contraindicación para el trasplante. Lo más importante es conocer la situación del donante y receptor a fin de implementar una estrategia de diagnóstico de detección y tratamiento de la primoinfección/reactivación.

Pre trasplante:

Tanto al donante como al receptor se les debe solicitar serologías para Chagas por dos técnicas distintas (ELISA/HAI y/o IFI). En caso de resultados discordantes se debe solicitar una tercera prueba (1,2, 22- 24).

Donante positivo: En el caso de los donantes fallecidos seropositivos, es posible utilizar todos los órganos excepto corazón e intestino. En los donantes vivos, se debe investigar la parasitemia por métodos directos. Si es positiva se debe considerar tratamiento antes de aceptarlo como donante (2).

Receptor positivo: Se debe investigar parasitemia por métodos directos. Si el método de Strout es positivo se puede considerar tratamiento previo al trasplante. Cuando Strout es negativo pero la qPCR es detectable, se desconoce si se beneficiaría de tratamiento pre trasplante (2).

Seguimiento Post trasplante:

Se recomienda tratamiento anticipado (a través del monitoreo parasitológico) en lugar de profilaxis con tripanocidas debido a la toxicidad de las drogas y a que tiene similar sobrevida (32).

Tanto en receptores positivos, como receptores de donantes positivos, se recomienda realizar monitoreo con pruebas parasitológicas (Strout/qPCR) de forma semanal los primeros 60 días, quincenal del 2° al 6° mes, y mensual del 6° al 12° mes (22, 27).

Si el Receptor positivo (R+) presenta una prueba Strout positivo o valor alto de qPCR, se considera **reactivación** y se recomienda iniciar tratamiento. No hay punto de corte definido para qPCR, por lo tanto, con valores bajos de Eq parásitos/ml, considerar realizar curva para evaluar inicio de tratamiento. Existe una variación en la sensibilidad y especificidad según las UTD y la región del protozoo que se amplifique (cinetoplasto o región nuclear del mini satélite) (25-26).

Si el Receptor negativo (R-) de un donante positivo (D+) presenta una prueba parasitológica positiva se considera **primoinfección** y se recomienda iniciar tratamiento.

Mencionado screening se aconseja reiniciar en caso de tratamiento de rechazo o aumento de la inmunosupresión.

El seguimiento también se debe realizar a través de la evaluación clínica. En caso de manifestaciones clínicas, el diagnóstico de reactivación o de primoinfección puede realizarse a través de biopsia de piel, biopsia endomiocárdica, fresco de LCR, etc., según órgano comprometido (3,22,23,24,27,28).

TRATAMIENTO

Se sugiere indicar tratamiento, lo antes posible, a aquellos receptores con evidencia parasitológica de reactivación o primoinfección (2,24,28).

Las drogas disponibles al momento son el benznidazol y el nifurtimox. Se prefiere el tratamiento con benznidazol al nifurtimox, ya que generalmente se tolera mejor y tiene menos interacciones farmacológicas.

La dosis recomendada de benznidazol para adultos es de 5 mg / kg día (máx. 300 mg/día) por vía oral durante 60 días. Entre los efectos adversos se encuentran exantema cutáneo, neuropatía, mielosupresión y los trastornos gastrointestinales (vómitos, diarrea). Con la ingesta conjunta de bebidas alcohólicas puede ocasionar efecto disulfiram.

La dosis recomendada de nifurtimox es de 10 mg/kg/día por vía oral (máx. 720 mg/día). Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales, neuropatía, mielosupresión.

Ambas drogas aumentan los niveles de inhibidores de la calcineurina por lo que estos deben ser monitoreados (2, 29-33).

El monitoreo del tratamiento debe realizarse con pruebas parasitarias semanales hasta lograr 2 pruebas negativas consecutivas (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391(10115):82-94.
2. Radisic MV, Repetto SA. American trypanosomiasis (Chagas disease) in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020; e 13429.
3. Chagas. Ministerio de Salud de la nación Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/salud/chagas>
4. Theodoropoulos TA, Bestetti RB. Risk factors for *Trypanosoma cruzi* infection reactivation in Chagas' heart transplant recipients: do they exist? *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(10):1186-1187.
5. Fiorelli AI, Santos RH, Oliveira Jr JL, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transplant Proc*. 2011;43(1):220-224.
6. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1833-1838.
7. Bocchi EA, Fiorelli A. First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6):637-645.
8. Nogueira SS, Felizardo AA, Caldas IS, Gonçalves RV, Novaes RD. Challenges of immunosuppressive and antitrypanosomal drug therapy after heart transplantation in patients with chronic Chagas disease: A systematic review of clinical recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(3):157-167.
9. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(6):597-602.
10. Nagel C, Barcan L, Pinoni MV, Madsen E, Smud A, Giorgio P, Temporiti E, Salgueira C, Bisuschio S, Schijman A. Chagas disease and organ transplantation: a multicenter experience. 19th ESOT Copenhagen septiembre 2019.
11. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989–1996. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):561-567.
12. Lattes R, Radisic M, Leon L, et al. Chagas disease in renal transplant recipients. A single center experience. *Transplantation*. 2012;94(10S):555.
13. Taylor M, Martinoia A, Pletrantonio SDi, Torres M, Petrone H. Chagas Disease and Outcome in Kidney Transplant. [abstract]. *Am J Transplant*. 2017;17 (suppl 3). <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/chagas-disease-and-outcome-in-kidney-transplant>.
14. Barcan L, Clara L, Valledor A, et al. Chagas disease in liver transplant recipients: No evidence of reactivation. *Liver Transpl*. 2000;6(3):C21:(abstract 85).
15. Nagel C, Riarte A, Auad MC, et al. Outcome of liver transplantation in patients with Chagas disease. *Liver Transpl*. 2000;6(3):C21. (abstract 84).
16. Balderramo D, Bonisconti F, Alcaraz A, et al. Chagas disease and liver transplantation: Experience in Argentina using real-time quantitative PCR for early detection and treatment. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(6):e12782.
17. Cicora F, Escurra V, Silguero S, González IM, Roberti JE. Use of kidneys from trypanosoma cruzi-infected donors in naive transplant recipients without prophylactic therapy: the experience in a high risk area. *Transplantation*. 2014;97(1):e3-e4.
18. Huprikar S, Bosserman E, Patel G, et al. Donor-derived *Trypanosoma cruzi* infection in solid organ recipients in the United States, 2001– 2011. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2418-2425.
19. D'Albuquerque LA, Gonzalez AM, Filho HL, et al. Liver transplantation from deceased donors serologically positive for Chagas disease. *Am J Transplant*. 2007;7(3):680-684.
20. McCormack L, Quiñónez E, Goldaracena N, et al. Liver transplantation using Chagas-infected donors in uninfected recipients: a single-center experience without prophylactic therapy. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2832-2837.
21. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Sulleiro E, et al. Case Report: Successful Lung Transplantation from a Donor Seropositive for *Trypanosoma cruzi* Infection (Chagas Disease) to a Seronegative Recipient. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(4):1147-1150.

22. Nagel C. Abstract. 19th ESOT Copenhagen Septiembre 2019
23. Evaluación Infectológica para Receptores de Trasplantes de Órganos Sólidos. Seguimiento inicial post trasplante. Sociedad Argentina de Infectología. 2012.
24. Radisic M, Linares L. Parasites After Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. In: Ljungman P, ed. Transplant Infections, 4th edn. Switzerland: Springer International Publishing; 2016:795-820.
25. 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;33(9):e13546
26. Schijman AG. Molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi*. Acta Trop. 2018;184:59-66.
27. Moreira OC, Ramírez JD, Velázquez E, et al. Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: a substudy from the BENEFIT trial. Acta Trop. 2013;125(1):23-31.
28. Recomendaciones para la evaluación de donantes de TOS. (Guidelines for Solid Organ Transplant donor screening) Sociedad Argentina de Infectología. https://drive.google.com/file/d/1duIS_B35iw8dMqtDfSG1kblhEiE7KrYnS/view. Accessed May 9th, 2020.
29. Pierrotti LC, Carvalho NB, Amorin JP, Pascual J, Kotton CN, Lopez Velez R. Chagas disease recommendations for solid organ transplant recipients and donors. Transplantation. 2018;102(2S Suppl 2):S1-S7.
30. Guías para la atención del paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*. Ministerio de Salud. República Argentina. 2015
31. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009 Mar;7(2):157-63.
32. Pinazo MJ, Munoz J, Posada E, Lopez-Chejade P, Gallego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Nov;54(11):4896-9.
33. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. Ann Thorac Surg. 1996;61(6):1727-1733.
34. Barcan LA, Smud A, Besuschio SA, Giorgio PL, Temporiti E, Salgueira C, Pinoni MV, Nagel C, Schijman AG. Quantitative PCR-Based Diagnosis and Follow-up of Chagas Disease Primary Infection After Solid Organ Transplant: A Multicentre Study. J Infect Dis. 2023 Nov 2;228(9):1304-1308.

INTRODUCCIÓN

El *Strongyloides stercoralis* (Ss) es un nematodo intestinal, cuya estimación más reciente, es que infecta a más de 600 millones de personas en todo el mundo, principalmente en áreas de clima tropical y subtropical (1-22). En las Américas, las estimaciones varían drásticamente según el método de diagnóstico empleado y el estrato de población estudiado. Seroprevalencias de >20 % se han registrado en estudios de Brasil, Perú, Venezuela, Argentina y Ecuador (2-3-4). Algunas publicaciones hacen referencia que la prevalencia de serologías positivas fue de 4,9% a 10,5% entre receptores y de 3,9% a 9,3% entre donantes de áreas endémicas (5). Existe un riesgo muy pequeño de adquisición de Ss en la mayoría de los viajes de ocio o de negocios. El riesgo es mayor en los receptores que permanecen durante períodos prolongados (>1 año) en regiones endémicas (6). La infección se produce por penetración cutánea al ponerse en contacto con suelo contaminado con heces humanas. La infección primaria también puede ocurrir por la ingestión de las larvas filariformes, por consumo de alimentos o agua contaminados, o sexualmente, por contacto anal-oral. Este nematodo tiene la rara habilidad de persistir por autoinoculación con bajos niveles de replicación y muy pocos síntomas, lo que le permite infectar a un individuo por años (algunos estudios hacen referencia que hasta más de 75 años) (23).

En los pacientes inmunocomprometidos la infección podría presentarse en sus dos formas clínicas más graves, como son el Síndrome de Hiperinfección (con una mortalidad del 50%) y como Infección Diseminada (con una mortalidad del 80%).

Los factores de riesgo para los cuadros graves incluyen el uso de corticosteroides en dosis altas, ya que inducen la apoptosis de los eosinófilos, y juegan un papel relevante como células presentadoras de antígenos en la respuesta inmune contra los helmintos. Además, los corticosteroides pueden desempeñar un papel en la promoción de la transición de las larvas de Ss del estadio rhabditiforme al estadio filariforme, aumentando así la tasa de autoinfección intestinal. También el uso de agentes inmunosupresores, como azatioprina, tacrolimus, y globulina antitímocítica, que alteran la actividad mediada por células T inmunidad, son factores de riesgo para desarrollar casos graves. Sorprendentemente, existe alguna evidencia de que la ciclosporina tiene actividad contra Ss in vitro, aunque esta asociación no se ha confirmado clínicamente (4-5-7-8-9-12-21).

La infección por Ss derivada de un donante de trasplante de órgano sólido es una complicación rara pero descrita en la literatura. Se podría pensar que el mayor riesgo de transmisión lo tienen los trasplantes intestinales o pancreáticos, ya que estos órganos están involucrados en el ciclo de vida de *Strongyloides*, pero también se describieron casos con injertos renales, corazón e hígado (25).

La infección se puede presentar en los tres primeros meses tras el trasplante, o incluso más de un año después del trasplante. Los casos que se presentaron más tardíamente, probablemente fueron debido a la exposición comunitaria persistente después del alta hospitalaria. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta que la infección grave por Ss puede ocurrir mucho después del trasplante (7-9-10-12-21).

TESTEO Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS (4-7-8-9-14-15-17-18-19)

Testeo:

Se debe realizar a todos los donantes que viven en áreas endémicas o que realizan viajes a las mismas, ya que pueden estar infectados en forma asintomática por décadas. En nuestro medio se considera personas (donante) en riesgo de estrongiloidiasis a:

- Los habitantes de áreas endémicas. Se considera zona hiperendémica al área comprendida desde el norte del país hasta el río Colorado, ubicado en la región centro-sur del país. En una revisión sistemática sobre geo helmintiasis en Argentina publicada en el año 2014, se observó una distribución heterogénea de Ss

con focos de alta prevalencia en Misiones (10.1%), Chaco (10.4%) y Formosa (19.9%) en la región noreste, y Salta (7.7%) y Tucumán (9.3%) en el noroeste. También se muestran focos de elevada prevalencia en el centro del país como Buenos Aires y Santa Fe (11).

- Las personas con historia de viajes a áreas endémicas.
- Personas con eosinofilia ($> 5\%$ o > 500 eosinófilos/mm³) – S 93,5% y E 93,1% en poblaciones de alto riesgo epidemiológico (5-13).
- Pacientes con síntomas gastrointestinales crónicos: diarrea, constipación, vómitos, prurito anal.
- Manifestaciones respiratorias: asma recurrente, neumonía eosinofílica.
- Síndrome nefrótico.
- Riesgo por exposición ocupacional.

Métodos de diagnóstico:

Los estudios en materia fecal de una sola muestra tienen una baja sensibilidad en detectar larvas o huevos hasta en un 70% de los casos. Esto se debe a que la excreción de larvas o huevos pueden ser intermitentes, particularmente durante la infección crónica. La mayoría de las pruebas serológicas miden la respuesta de IgG a un extracto soluble de larvas de Ss. En áreas endémicas, las serologías tienen sus limitaciones ya que presentan reactividad cruzada entre pacientes con infección filarial o infección por otras geo helmintiasis, y además hay disminución en la sensibilidad entre pacientes inmunosuprimidos como los trasplantados, enfermedades oncohematológicas o infección por HTLV-I, como así también presenta incapacidad para distinguir entre infección actual y anterior por más que haya recibido un tratamiento exitoso, y la falta de estandarización entre los centros para definir los punto de corte. Además, hay evidencia de que incluso en casos con pruebas microscópicas positivas para estrongiloidiasis, las pruebas serológicas se asociaron solo con 81% de sensibilidad. La serología muestra una mayor sensibilidad entre los huéspedes inmunocompetentes (95%) que entre aquellos individuos bajo tratamiento con agentes inmunosupresores.

Con respecto a la nueva tecnología de diagnóstico molecular, la experiencia es muy limitada, como así la falta de estandarización metodológica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es un método que podría usarse como una herramienta adicional para el diagnóstico de la infección por *S. stercoralis* entre los candidatos a trasplante.

a-Serologías:

Las pruebas serológicas comerciales disponibles, como los enzimo inmunoanálisis de adsorción para anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) de Strongyloides son los más utilizados. Estos son altamente sensibles (S) (70-97%) y específicos (87-100%).

b-Parasitológicos:

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación de larvas en muestras clínicas, principalmente materia fecal o aspirado duodenal.

Sensibilidad de los distintos métodos:

- Observación microscópica de extendido de materia fecal (con o sin tinción con lugol): S: 0-52%.
- Técnica de concentración con formol-éter S: 13-55% (con 3 muestras seriadas S: 50%, con 7 muestras seriadas S: 90%) (16)
- Técnica de Baermann: S: 56%
- Método de cultivo en papel de filtro (Harada-Mori) S: 13-55%

- Cultivo en placa de agar nutritivo: S: 78-100%
- Examen microscópico de fluido duodenal: S 76%

Si la duda diagnóstica aún persiste y la carga epidemiológica es elevada, algunos autores recomiendan el tratamiento previo al trasplante.

TRATAMIENTO

Infección asintomática u oligosintomática: Ivermectina 200 µg/kg/d × 2 d; repetir en 2 semanas (6 mg por comprimido). Alternativa: albendazol 400 mg vía oral día x 3 días

Hiperinfección: mismo tratamiento, pero hasta 7-14 días luego de documentar el clearance de los parásitos de los sitios de infección. Alternativa: albendazol 400 mg/ día x 10-14 días o más. Considere la posibilidad de una infección persistente. Monitoreo cercano y repita el tratamiento según sea necesario. Algunos expertos recomiendan ivermectina cada 2 a 4 semanas durante los períodos de aumento de inmunosupresión para evitar la recurrencia (9).

Estrongiloidiasis diseminada: idem tratamiento de hiperinfección. Alternativas “off label” si la terapia oral no es una opción: Ivermectina rectal o Ivermectina subcutánea (disponible en Argentina para uso veterinario; considerar con consentimiento informado en casos de riesgo de muerte) (9).

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y PROFILAXIS

La mejor medida para prevenir la infección por Ss es usar zapatos en áreas endémicas, particularmente donde es deficiente la eliminación de residuos.

Se ha propuesto que la profilaxis contra la infección por Ss debe usarse para disminuir el riesgo de infección grave, porque hay evidencia que es protector, por una menor carga parasitaria al momento de la infección, aunque su beneficio no ha sido probado en ensayos clínicos.

Un metaanálisis reciente ha demostrado la superioridad de la ivermectina sobre el albendazol en la erradicación del Ss en muestras de heces (24).

La profilaxis suele emplearse en el momento previo al trasplante para evitar la infección transmitida por el donante. En las áreas con altas tasas de transmisión comunitaria de *S. stercoralis*, una proporción considerable de los receptores pueden desarrollar una infección grave por Ss muchos meses después del trasplante, lo que sugiere que la profilaxis debe repetirse periódicamente después del trasplante o una vigilancia adecuada debe llevarse a cabo para la identificación y el tratamiento de pacientes infectados.

Para donantes de alto riesgo con resultados negativos se aconseja ivermectina (200 µg/kg al día durante 1 o 2 días) o albendazol (400 mg/día x 3 días) en forma empírica. Se puede repetir el tratamiento a las 2 semanas, que sería la duración de 1 ciclo de autoinfección.

La ivermectina es un sustrato de glicoproteína P, por lo tanto, el tacrolimus y otros inhibidores de la glicoproteína P pueden aumentar la concentración o distribución de ivermectina en el cuerpo.

Idealmente se sugiere estudio parasitológico en donantes cadavéricos de páncreas e intestino.

RECOMENDACIONES (4-8-10-12-15-20)

1. Estudio de infección por *Strongyloides* con métodos serológicos y parasitológicos a todos los donantes.
2. Tratamiento con ivermectina a los donantes y receptores positivos.

3. Tratamiento con ivermectina a los donantes con eosinofilia y alto riesgo epidemiológico por más que los estudios den negativos.
4. En áreas de alta endemia y en caso de no disponer con las pruebas de diagnóstico (serología y evaluación de heces) o por sus limitaciones, y teniendo en cuenta de que los medicamentos antihelmínticos son asequibles, tienen baja toxicidad y están ampliamente disponibles, se recomienda proporcionar una sola dosis profilaxis universal a los receptores y/o donantes.
5. Debido a que la tasa de erradicación, con el tratamiento, no se garantiza del 100%, lo ideal es que a los receptores también se les prescriba un tratamiento preventivo con ivermectina (ciclo de 1 a 2 días como para los pacientes infectados, comenzando siempre que el paciente pueda recibir medicamentos orales) después del trasplante con exámenes parasitológicos de control.
6. Los candidatos a trasplante que se encuentren infectados deben recibir tratamiento antes del trasplante. En regiones (hiper)endémicas o en lugares donde el tratamiento es de fácil acceso, los centros pueden optar por tratar a todos los candidatos antes del trasplante porque existe el riesgo de pruebas falsas negativas. En estas mismas regiones se ofrece retratamiento a los receptores que son atendidos por rechazo ya que ha habido casos de reactivación en esas situaciones.
7. Después del trasplante, hay 2 opciones: se pueden realizar exámenes de heces de vigilancia de forma rutinaria (p. ej., anualmente) y tratar a los positivos; o se pueden administrar ciclos repetidos de ivermectina como profilaxis a intervalos predeterminados. La estrategia óptima depende de la epidemiología local, las capacidades del laboratorio y la disponibilidad de medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, et al. The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Pathogens* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060468>
2. Schär F, Trostorf U, Giardina F, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global distribution and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2288
3. Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. *Parasitology* 2011; 138 (11):1331–40. <https://doi.org/10.1017/S003118201100120X>
4. Czeresnia J, Weiss L. *Strongyloides stercoralis*. *Lung* (2022) 200:141–148. <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00528-z>
5. OM Dias, N Belousova, N Sharif, et al. *Strongyloides* hyper-infection in a lung transplant recipient: Case report and review of the literature. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* 7.2, 2022. doi:10.3138/jammi-2021-0034.
6. Requena-Mendez and others. Review Article: Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 97(3), 2017, pp. 645–652. doi:10.4269/ajtmh.16-0923
7. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in Transplant Patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1411–23.
8. Hayes J, Nellore A. Management of *Strongyloides* in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin N Am* 32 (2018) 749–763. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.04.012>
9. La Hoz R, Morris M. Intestinal parasites including *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Giardia*, and *Microsporidia*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides*, *Schistosomiasis*, and *Echinococcus*: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation* 2019;00:e13618. <https://doi.org/10.1111/ctr.13618>
10. Abad C, Bhaimia E, Schuetz A, Razonable R. A comprehensive review of *Strongyloides stercoralis* infection after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Transplantation* 2022; 36:e14795. [wileyonlinelibrary.com/doi/10.1111/ctr.14795](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.14795)
11. Socías ME, Fernández A, Gil JF, y col. Geohelminthiasis en la Argentina, una Revisión Sistemática. *Medicina (Buenos Aires)* 2014; 74: 29–36.
12. Schwartz BS, Mawhorter SD, AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:280–303. <https://doi.org/10.1111/ajt.12120>
13. Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, Brown M, Wright SG, Grant AD, Mabey DC, Whitty CJ, Sanderson F, 2010. Eosinophilia in returning travelers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J Infect* 60: 1–20.
14. Abrantes R, et al. *Strongyloides stercoralis* after renal transplantation—A global threat. *Nefrología*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.11.017>
15. F. Elzein et al. Transplant-related strongyloidiasis in solid organ transplant recipients in Saudi Arabia and the Gulf Cooperation Council countries. *International Journal of Infectious Diseases* 93 (2020) 133–138
16. Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection of *Strongyloides* infection. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:248–50. [PubMed: 7573706]
17. Brackwell M. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(suppl 10): 10–20
18. Avery R. Recipient screening Prior to Solid Organ Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1513–9
19. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:1040–7. [PubMed: 11528578]
20. Miglioli-Galvão L, Pestana JOM, Lopes Santoro G, Torres Gonçalves R, Requião Moura LR, Pacheco Silva A', et al. (2020) Severe *Strongyloides stercoralis* infection in kidney transplant recipients: A multicenter case-control study. *PLoS Negl Trop Dis* 14(1): e0007998. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007998>

21. Chokkalingam Mani, Moses Mathur, Heather Clauss, Rene Alvarez, Eman Hamad, Yoshiya Toyoda, Mark Birkenbach, Mustafa Ahmed. *Strongyloides stercoralis* and Organ Transplantation Case Reports in Transplantation. Volume 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/549038>
22. Barkati S, Naeem F, Hales L, et al. *Strongyloides stercoralis* prevalence in solid-organ and haematopoietic stem cell transplant candidates and recipients: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2022;12:e057649. doi:10.1136/bmjopen-2021-057649
23. Schar, F. et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis* 7 (2013)
24. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infections (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
25. Fabiani S, Fortunato S, Bruschi F. Solid Organ Transplant and Parasitic Diseases: A Review of the Clinical Cases in the Last Two Decades. *Pathogenes* 2018 Jul 31;7(3):65. doi: 10.3390/pathogens7030065.
26. Mobly C, Rafik A. *Strongyloides stercoralis* in solid organ transplantation: early diagnosis gets the worm. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Aug;22(4):336-344
27. Teresa Galán-Puchades, M. Helminths in organ transplantation. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e166-e176
28. Rosen A, Ison M. Screening of living organ donors for endemic infections: Understanding the challenges and benefits of enhanced screening. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:e12633
29. Coster LO. Parasitic Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am* 01/JUN/2013; 27(2): 395-427.
30. Kotton CN, Lattes R. AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4): S234-251.
31. Le M, Ravin K, Hasan A, Clauss H, et al. Single donor-derived strongyloidiasis in three solid organ transplant recipients: case series and review of the literature. *Am J Transplant* 2014;14(5): 1199-206.

INTRODUCCIÓN

La hidatidosis o equinococosis es una zoonosis causada por las larvas de tenias (estadio larvario del cestodo) del *Echinococcus granulosus* (familia Taeniidae). Requiere de un ciclo vital que se desarrolla en diferentes hospedadores, clasificados en:

- **definitivos:** donde desarrolla la forma adulta o estrobilar, como cánidos domésticos (perro) y silvestres
- **intermediarios:** en los cuales se desarrolla la forma o fase larvaria o metacestode, como ovinos, caprinos, cerdos, etc.

En los seres humanos (hospedador intermediario accidental) se produce el crecimiento a largo plazo de los quistes de metacestodes (quiste hidatídico).

Esta enfermedad se encuentra asociada con áreas de producción ganadera donde los perros ingieren órganos de animales infectados, infraestructura sanitaria deficiente y escaso conocimiento de la enfermedad (1).

El hombre adquiere la infección a través del consumo accidental de agua o de alimentos contaminados con los huevos del parásito, o por el contacto estrecho con perros parasitados. En el intestino delgado se produce la disolución de la cubierta de los huevos del parásito, y se liberan embriones que atraviesan la mucosa intestinal y pasan a la circulación portal para llegar a diferentes órganos: hígado, pulmón y con menos frecuencia cerebro, riñones, bazo, etc., pudiendo no producir síntomas o producir en forma secundaria a complicaciones: compresión por efecto de masa, ruptura del quiste o sobreinfección bacteriana.

En la República Argentina, la enfermedad se presenta en todo el territorio nacional. Las principales áreas endémicas son:

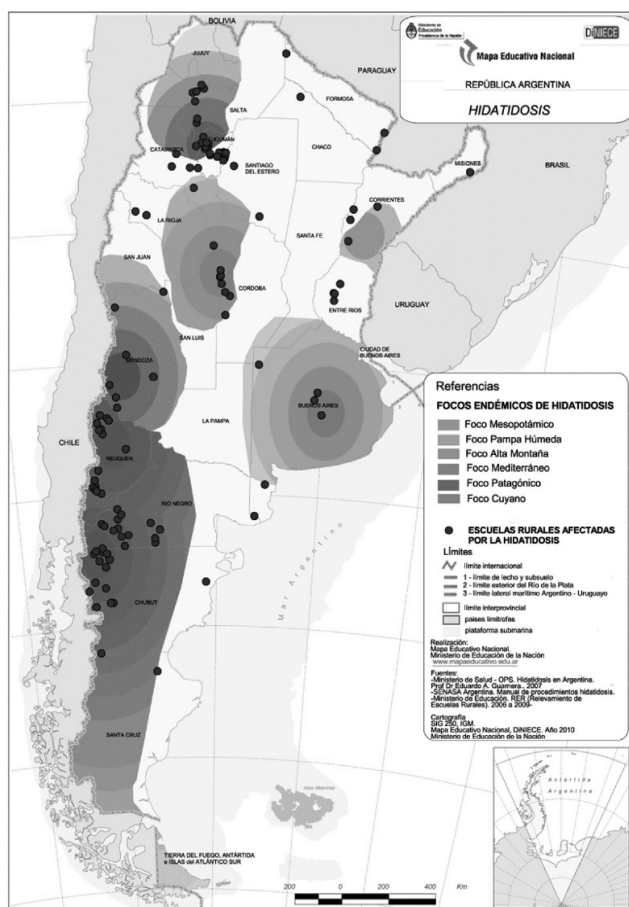


Gráfico 1: Infecciones Prevalentes en PNA: hidatidosis y parasitosis intestinales. Fascículo 9. Ministerio de Salud Argentina. 2018.

La bibliografía publicada es escasa en hidatidosis en pacientes trasplantados.

Las enfermedades parasitarias pueden afectar a los receptores de trasplantes por: transmisión por trasplante órgano (o producto sanguíneo, antes o después del trasplante); reactivación o recrudecimiento de infecciones latentes en el receptor previamente infectado o por infección de novo en el período pos-trasplante por medio de una infección natural (4, 5).

DIAGNÓSTICO

No se recomienda el screening, por lo general es hallazgo incidental en las imágenes de rutina de estudio pre trasplante que revelan lesiones quísticas características (8,10). Estos hallazgos, junto con antecedentes de exposición epidemiológica, conducen a un diagnóstico presuntivo.

El estudio serológico apoya al diagnóstico presuntivo, se debe tener en cuenta que los mismos, tienen sensibilidad de 60 a 95% (8). Las pruebas serológicas disponibles en Argentina son (1):

Hemoaglutinación indirecta: sensibilidad del 80% en afectación hepática y 65% en lesiones pulmonares.

ELISA Ig G: sensibilidad del 93% y valor predictivo positivo elevado. Especificidad del 88-96%.

Western Blot: sensibilidad del 91,3% y especificidad del 95,4%.

No se recomienda biopsia para diagnóstico por riesgo de diseminación, sin embargo, la visualización directa por microscopía de protoescolices o ganchos del cestodo, restos de membranas y/o estudio histopatológico de la pieza extraída constituye diagnóstico de certeza.

TRATAMIENTO

Donante: La comisión de trasplante de órganos sólidos recomienda que los donantes con quiste/s hidatídico en el órgano involucrado se excluyan. De presentarse la situación de ablación de un órgano con quistes hidatídicos, no reconocidos en la evaluación pre trasplante, que se encuentran en el momento de la procuración del órgano; solicitar consentimiento informado a paciente/familiar. Algunos autores han sugerido que los hígados con quistes hidatídicos se utilicen para trasplantes siempre que el quiste sea único, que sea calcificado (187), que no se comuniquen con el árbol biliar, y que sea factible una resección cerrada del quiste sin dañar las principales estructuras vasculares y biliares (188). Se procederá con la ablación con consentimiento informado mediante, iniciar tratamiento con Albendazol y de acuerdo a anatomía patológica, valorar continuidad y tiempo del tratamiento.

Candidato a trasplante: La hidatidosis en un candidato a trasplante de órgano debe tratarse con la extirpación quirúrgica de los quistes y terapia con albendazol antes del trasplante (9) a fin de lograr la erradicación y evitar la recidiva de la enfermedad. Se debe administrar Albendazol idealmente 30 días antes de la cirugía de resección y 60 días después de la misma a fin de reducir el riesgo de recurrencia. Los quistes calcificados (inactivos) (clasificación ecográfica tipo V o CE5), no requerirán tratamiento, se sugiere control con ecografía.

Hidatidosis adquirida post trasplante: debe realizar tratamiento: El tratamiento con Albendazol (10-15mg/kg/d, en dos tomas diarias cada 12 horas) está indicado en pacientes asintomáticos o en pacientes sintomáticos (no complicados) que tienen contraindicaciones para una cirugía. El tiempo mínimo de tratamiento es de tres meses, aunque puede prolongarse hasta 6 meses.

Se debe evaluar en cada caso la indicación quirúrgica y técnica más adecuada.

Los pacientes con quistes sólidos (clasificación ecográfica tipo IV o CE4) deben realizar controles ecográficos semestrales o anuales, ya que pueden reactivarse (aparición de vesículas).

En los pacientes con quistes calcificados (clasificación ecográfica tipo V o CE5), es decir quistes inactivos, se sugiere ecografía anual para seguimiento a fin de detección de eventuales nuevos quistes.

PREVENCIÓN (1,8)

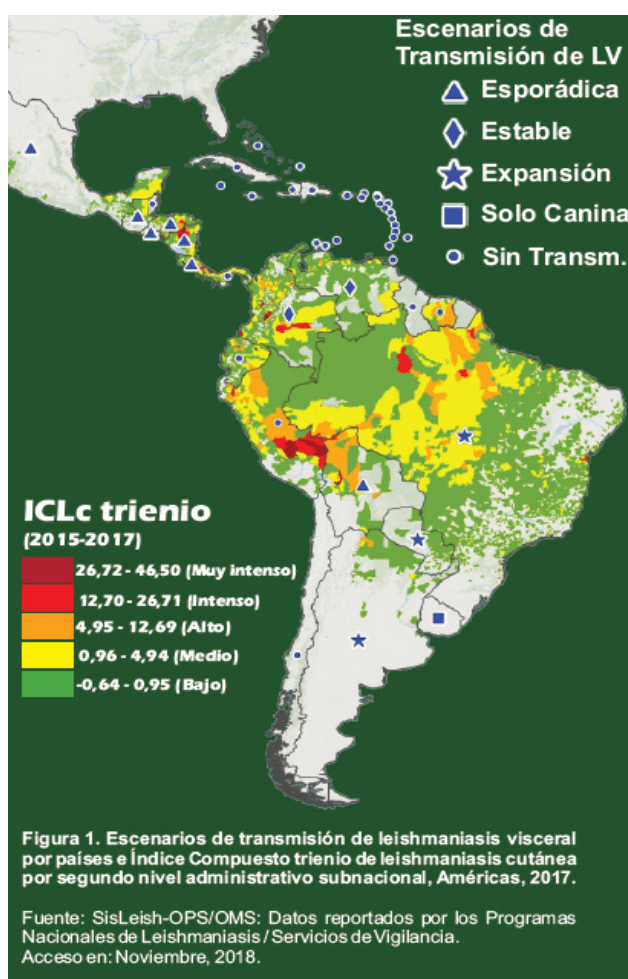
- Control veterinario de animales (desparasitar perros y otros animales en forma regular de acuerdo a la recomendación de veterinario). Lavado de manos posterior a tocar perros u otras mascotas.
- Lavado de frutas y verduras antes de comerlas. No alimentar a perros con carne cruda o achuras de los animales faenados.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Enfermedades infecciosas: Hidatidosis, Guía para el equipo de salud, Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación, 29/03/2012. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000797cnt-2012-03-29_hidatidosis-guia-medica.pdf
2. Normas técnicas y manual de procedimientos para el control de la hidatidosis en la República Argentina”, Ministerio de Salud de la Nación, edición 2009, República Argentina. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001289cnt-normashidatidosis.pdf>
3. Fabiani Silvia, et al., solid Organ Transplant and Parasitic Diseases: A Review of the Clinical Cases in the Last Two Decades, *Pathogens* 2018, 7, 65; doi:10.3390/pathogens7030065
4. Franco-Paredes, C.; Jacob, J.T.; Hidron, A.; Rodriguez-Morales, A.J.; Kuhar, D.; Caliendo, A.M. Transplantation and tropical infectious diseases. *Int. J. Infect. Dis.* 2010, 14, e189–e196.
5. Kotton, C.N.; Lattes, R.; AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic infections in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009, 9, S234–S251.
6. Sobrino JM, Pulpón LA, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Serrano-Fiz S, Burgos R, Montero CG, Perafán A, Téllez G. Heart transplantation in a patient with liver hydatidosis. *J Heart Lung Transplant.* 1993 May-Jun; 12(3):531-3. PMID: 8329434.
7. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, et al. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: A 45-case European collaborative report. *Transplantation* 2003; 75: 856–863.
8. Schwartz BS, Mawhorter SD; AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar; 13 Suppl 4:280-303. doi: 10.1111/ajt.12120. PMID: 23465021.
9. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bull World Health Organ* 1996; 74: 231–242.
10. Mc Manus, D. P., Gray, D. J., Zhang, W., & Yang, Y. (2012). Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ*, 344(jun 11 1), e3866–e3866. doi:10.1136/bmj.e3866.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad protozoaria transmitida a través de la picadura de flebótomos hembra infectados de los géneros *Phlebotomus* (Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (Nuevo Mundo). Puede causar infección cutánea (LC), mucocutánea (LMC) o visceral (LV). La LC y LMC a menudo es causada por *L. braziliensis* y *L. panamensis*, y conduce a metástasis de la enfermedad a tejidos mucosos de la boca y el tracto respiratorio superior a través de diseminación linfática o hematógena. LV en el Nuevo Mundo es causado por *L. infantum* (= *L. Chagasi*). Anualmente, hay 1,3 millones de nuevos casos de leishmaniasis en todo el mundo, predominantemente en las regiones tropicales y mediterráneas, donde la enfermedad es endémica. (1)



En los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) existen tres posibles escenarios:

- adquisición de la enfermedad de novo por vivir en área endémica.
- reactivación de infección latente secundaria a la medicación inmunosupresora.
- transmisión por el donante por un órgano proveniente de un portador de infección latente (mecanismo menos frecuente).

En los receptores de trasplante de órganos TOS, los factores de riesgo para desarrollar leishmaniasis han sido poco estudiados, se cree que la inmunosupresión, especialmente debido al uso de esteroides a altas dosis, puede desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad (1-2). El número mundial de casos de LV en los receptores de TOS se ha cuadruplicado desde la década de 1990. El reporte de casos es mayor en los trasplantes renales. Este hallazgo puede atribuirse al mayor número de trasplantes renales en comparación con otros órganos o por sesgo de publicación; aunque es posible que la insuficiencia renal o la diálisis pueden aumentar el riesgo de desarrollar leishmaniasis a través de un mecanismo aún desconocido (1). Un estudio español realizado durante un brote en Fuenlabrada (suroeste de Madrid, España) sugiere que la susceptibilidad a desarrollar LV es 135 veces mayor en pacientes con TOS en comparación con individuos inmunocompetentes que viven en la misma zona (3). Este estudio también demostró infección asintomática en 12 de 57 TOS evaluados.

LEISHMANIASIS VISCERAL:

La LV es la forma más frecuente de presentación de los pacientes TOS, generalmente de aparición tardía, con una media de presentación de 11 meses después del trasplante (rango: 2-150 meses) (1-4-6). Suelen tener un retraso en el diagnóstico (mediana 30 días desde el inicio del cuadro), probablemente por los síntomas que se superponen con otras patologías. Se debe sospechar en todos pacientes, provenientes de área endémica o en aquellos que han viajado o residido en áreas endémicas, incluso si lo hicieron muchos años antes del trasplante que se presentan con fiebre, esplenomegalia y tricitopenia (4). La fiebre es el síntoma más común mientras que la organomegalia puede ser menos frecuente, sólo un tercio de los pacientes presentan la tríada clásica de fiebre, visceromegalia y citopenia. La hipergammaglobulinemia policlonal mayor a 3 gr/dl es un dato de laboratorio que puede orientar al diagnóstico. La punción de médula ósea con coloración de Giemsa para búsqueda de amastigotes tienen una sensibilidad cercana al 90% (53% al 92%, dependiendo en la experiencia del observador) (1-5-6-7). La serología positiva (en especial rK39) establece el diagnóstico en un contexto clínico compatible (4). A pesar de la preocupación de que los ensayos serológicos carecen de sensibilidad en los receptores de TOS debido al estado neto de inmunosupresión, estos ensayos tienen una sensibilidad de 76% -92% (1).

Las técnicas de diagnóstico molecular presentan una alta sensibilidad y especificidad, y puede permitir la identificación de especies. La sensibilidad en médula ósea es del 75% y en sangre periférica 65% (capa leucocitaria). Además, la PCR cuantitativa, se puede utilizar para controlar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, los individuos infectados sintómicamente pueden presentar una prueba de PCR positiva sin ningún desarrollo posterior de la enfermedad; por lo tanto, un resultado positivo de PCR no siempre indica enfermedad (un resultado de PCR positivo puede recuperarse de tejido cicatricial muchos años después de un tratamiento adecuado) (1-8).

Esta forma de presentación presenta una mortalidad elevada que ronda alrededor del 30-40%.

La terapia recomendada para LV en pacientes trasplantados es la misma que para individuos inmunocompetentes (5-8-9). La anfotericina liposomal es la droga de elección, la dosis recomendada es 4 mg/kg los días 1 a 5, 10, 17, 24, 31 y 38. La reducción de la inmunosupresión en etapas tempranas del tratamiento es recomendable. LV recidivante se diagnosticó en el 24% al 35% de los TOS con un rango de un mes y hasta 5 años después del trasplante. Si bien no hay consenso entre las diferentes guías en cuanto a la recomendación de profilaxis secundaria, se ha reportado el uso exitoso utilizado diferentes regímenes incluidos anfotericina B liposomal semanal, fluconazol diario y antimonio mensual. Si se opta por utilizarla debe continuar durante períodos prolongados (5-8-9).

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

La LC es infrecuente y suele presentarse como lesión única. La presentación clínica es similar a la de individuos inmunocompetentes. Las características atípicas incluyen diseminación del parásito con múltiples lesiones, polimorfismo clínico y visceralización, incluso con especies que se cree que solo causan enfermedades cutáneas (1-8). El diagnóstico se realiza por la demostración de la presencia de parásitos mediante microscopía o métodos moleculares. El material del margen de la úlcera suele tener el mayor rendimiento para el examen histopatológico (1-8). En las formas cutáneas y mucosas las drogas que contienen antimonios pentavalentes (antimoniato de meglumina) son de elección. La dosis recomendada es de 20 mg/kg intramuscular o endovenosa lenta por 21 días en las formas cutáneas y 28 días para las mucosas. Tener en cuenta que se metabolizan por el citocromo P450 por lo que hay que monitorizar los niveles de inhibidores de calcineurina (9).

RECOMENDACIÓN

Faltan datos para determinar si el cribado de órganos potenciales receptores de trasplantes para LV sería beneficioso. Si bien las guías AST y españolas sugieren realizar estudios serológicos a donantes y/o receptores provenientes de zonas endémicas, para el monitoreo clínico cercano, especialmente durante el primer año después del trasplante. Dada la baja incidencia de LV en Argentina no se recomienda monitoreo rutinario, pero considerar en áreas de mayor incidencia (Misiones y Corrientes) la realización de serología (rK39) en la evaluación del receptor.

No existen recomendación de profilaxis ni de tratamiento anticipado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wanessa Trindade Clemente 1 2, Paulo Henrique Orlandi Mourão 3, Francisco López-Medrano 4 Visceral and Cutaneous Leishmaniasis Recommendations for Solid Organ
2. Akuffo H, Costa C, van Griensven J, et al. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 May 10;12(5)
3. 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.
4. van Griensven J, Carrillo E, Lopez-Velez R, et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(4):286–99.
5. Clemente WT, Mourão PHO, Aguado JM. Current approaches to visceral leishmaniasis treatment in solid organ transplant recipients *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018 May;16(5):391-397
6. Antinori S, Cascio A, Parravicini C et al Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Transplantation*. 2018 Feb;102(2S Suppl 2):S8-S15
7. Ricardo M. La Hoz Michele I. Morris 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.
8. Gajurel K, Dhakal R, Deresinski S. Leishmaniasis in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017 Jan;31(1)
9. Campos-Varela I, Len O, Castells L, Tallada N, et Visceral leishmaniasis among liver transplant recipients: an overview. *Liver Transpl*. 2008 Dec;14(12):1816-9
10. Clemente WT, Mourão PHO, Aguado JM. Current approaches to visceral leishmaniasis treatment in solid organ transplant recipients *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018 May;16(5):391-397

INTRODUCCIÓN

Toxoplasmosis es una infección causada por el parásito *Toxoplasma gondii*, de distribución mundial (1). Su prevalencia aumenta con la edad y en algunas regiones (incluyendo nuestro país) puede alcanzar hasta el 90% en la población adulta. La seroprevalencia varía geográficamente, con mayor prevalencia en América del Sur, Oriente Medio, parte de Europa Central y del Este, Sudeste Asiático y África (2).

En el trasplante de órganos sólidos la enfermedad puede ser transmitida por el órgano trasplantado (donante seropositivo, D+, con un receptor seronegativo, R-) o puede ocurrir por reactivación de una infección latente o por una primoinfección.

La transmisión más frecuente ocurre en receptores de corazón D +/R-, tienen un riesgo del 57% al 75% de adquirir toxoplasmosis postrasplante a menos que reciban profilaxis (3). El riesgo de transmisión es menor en pacientes receptores de trasplante no cardíacos (D+/R-), sin embargo, la morbilidad y la mortalidad sigue siendo elevada (4).

El uso de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) como profilaxis reduce el riesgo de infección por *T gondii*, como así también para *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* y *P jiroveci*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

En pacientes trasplantados puede presentarse con fiebre, pero puede progresar hasta involucrar múltiples sistemas de órganos. La Infección primaria, es generalmente adquirida a través del injerto en receptores previamente no expuestos. Los síntomas a menudo se presentan dentro de los 3 meses después del trasplante, sin embargo, las presentaciones posteriores pueden ser vistas, particularmente después de la interrupción de la quimioprofilaxis (7).

Los síntomas comunes incluyen fiebre, disnea, tos, cefalea, confusión, signos neurológicos focales y cambios visuales, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. Los síndromes incluyen: neumonitis, miocarditis, coriorretinitis, meningitis, abscesos cerebrales y enfermedad diseminada (1).

DIAGNÓSTICO:

Se puede utilizar una variedad de métodos serológicos para detectar infección por *T. gondii*, la mayoría de los cuales detectan la presencia de anticuerpos IgM e IgG con sensibilidad y especificidad variable (5). Los resultados serológicos en el paciente trasplantado pueden ser difíciles de interpretar, y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ayudar a agilizar el diagnóstico en pacientes con enfermedades febriles inespecíficas. La reacción en cadena de la polimerasa es más sensible para infección aguda y se puede realizar en sangre, líquido cefalorraquídeo, humor acuoso, lavado bronco alveolar (BAL) y otros fluidos corporales (6). Como conclusión, para el diagnóstico de toxoplasmosis aguda en receptores de TOS, se recomienda PCR de sangre y fluidos corporales y biopsia de tejidos involucrados para identificar taquizoítos.

PREVENCIÓN. RECOMENDACIÓN:

- **Establecer el estado serológico:** realizar IgG por IFI o ELISA en el receptor y en el donante. Teniendo en cuenta que nuestro país es un área con elevada prevalencia se recomienda solicitarlo en todos los donantes de órganos.

Prevención período postrasplante

Profilaxis Primaria:

- **Solo para trasplante cardíaco y combinados (cardio-renal, cardio-pulmonar, etc):** si el R+ y el D- debe recibir profilaxis: TMP-SMX DD (160 mg de TMP/800mg de SMX) trisemanal o SD (80 mg TMP/400 mg de SMX) diario.
- **Alternativa:** Dapsona 200 mg/semanal más pirimetamina 75 mg/semanal (más leucovorina 25 mg/semanal).
- **Duración:** no está establecido. Algunos autores recomiendan profilaxis de por vida.

Profilaxis secundaria: A todos los receptores que hayan tenido toxoplasmosis clínica: mismas drogas con iguales dosis, durante el tiempo que dure la inmunosupresión.

• Seguimiento pre trasplante de donante vivo y receptor

en casos de receptor negativo, se debe educar al donante vivo, para evitar infección primaria y su eventual transmisión al receptor (no consumo de carnes mal cocidas, no contacto con excretas de gato, lavado adecuado de verduras, etc). Vigilar la seroconversión en pacientes de alto riesgo.

• Seguimiento post trasplante cardíaco D+/R-

parasitológico: En trasplante cardíaco realizar coloración de Giemsa, Wright y PAS en biopsias endomiocárdicas control búsqueda de pseudoquistes o taquizoítos.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN:

Se recomienda:

- Inducción con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina durante un mínimo de seis semanas (1,7).

Dosis: Pirimetamina 200 mg VO x1, luego 50-75 mg/día VO (50 si peso menor 60kg, 75 si peso mayor a 60 kg) + sulfadiazina 1-1,5 g/6hs VO (1 si peso menor de 60kg, 1.5 si peso mayor de 60kg) + leucovorina 10-25 mg/día por 6 semanas, seguida de tratamiento crónico supresivo.

Alternativa: Pirimetamina + clindamicina 600 mg cada 6-8hs o TMP-SMX (10 mg/kg TMP-50 mg/kg SMX) IV o VO cada 12 hs.

- Después de la terapia de inducción, se recomienda supresión de por vida.

Dosis: Pirimetamina 25-50 mg/día + sulfadiazina 2-4g/día (dividida en 2-4 dosis) + leucovorina 10-25mg/día.

BIBLIOGRAFÍA

1. La Hoz RM, Morris MI; on behalf of 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. *Clin Transplant*. 2019;33:e13546. <https://doi.org/10.1111/ctr.13546>
2. Gourishankar S, Doucette K, Fenton J, Purych D, Kowalewska Grochowska K, Preiksaitis J. The use of donor and recipient screening for toxoplasma in the era of universal trimethoprim sulfamethoxazole prophylaxis. *Transplantation*. 2008; 85(7): 980-985.
3. Wreghitt TG, Hakim M, Gray JJ, et al. Toxoplasmosis in heart and heart and lung transplant recipients. *J Clin Pathol*. 1989;42(2):194-199.
4. Dhakal R, Gajurel K, Montoya JG. Toxoplasmosis in the non-orthotopic heart transplant recipient population, how common is it? Any indication for prophylaxis? *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(4):407-416.
5. Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors*. 2015;8:292.
6. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002;185(Suppl 1):S73-82.
7. B.S. Schwartz et al., Parasitic Infections in Solid Organ Transplantation, *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 280–303 . doi: 10.1111/ajt.12120
8. Coster LO. Parasitic Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 395-427.
9. Kotton CN, Lattes R. AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4): S234-251.
10. Fernández-Sabe N, Cervera C, Farinas C, et al. Risk factors, clinical features and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:355-61

Capítulo V

INFECCIONES VIRALES EN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

sadi

INTRODUCCIÓN:

El Citomegalovirus (CMV) es una beta herpes virus, que infecta a la mayoría de los humanos. Luego de la infección primaria, CMV persiste como virus latente, pudiendo luego por diversas razones reactivarse y transmitirse a individuos susceptibles, como los receptores de trasplante de órganos sólidos (Tx).

Es la infección viral oportunista más frecuente en los receptores de Tx y causa una significativa morbilidad y mortalidad en esta población. CMV tiene efectos directos e indirectos, estos últimos en parte debidos a su capacidad inmunomoduladora. Se ha asociado con aumento de otras infecciones como bacteriemia e infección fúngica invasiva y con linfoma post-trasplante por EBV (1-2). También se lo ha relacionado con rechazo agudo y crónico, y vasculopatía del trasplante cardíaco (3).

1. Epidemiología

La infección primaria, en el caso de receptores negativos(R-) puede ser adquirida en el trasplante a través del órgano donante positivo (D+), (D+/R- o mismatch), o por medio de transfusión de sangre o productos derivados de D+ (no deplecionados de leucocitos).

En el caso de receptor CMV positivo(R+), puede ocurrir reactivación de la infección latente o infección a partir del donante, si éste también es positivo(D+).

El período de mayor riesgo de infección post-trasplante es entre el 1° y 6° mes, con una incidencia máxima entre el 2° y 3° mes, aunque su aparición puede ser más tardía en pacientes que reciben profilaxis.

Su incidencia y gravedad varía según el tipo de trasplante: los Tx de pulmón, Tx de tejido vascularizado compuesto y Tx de intestino conllevan el mayor riesgo dentro de los Tx (4-5).

2. Definiciones

A. Infección por CMV:

Aislamiento del virus o detección de proteínas del virus o ADN/mARN en cualquier líquido o tejido corporal.

B. Enfermedad por CMV:

Se considera enfermedad cuando un paciente con infección por CMV presenta síntomas y signos.

b.1. Síndrome viral: viremia más cualquiera de las siguientes:

Alteraciones inespecíficas del laboratorio (por ej. leucopenia, trombocitopenia, alteraciones de la hepatograma, alteraciones funcionales del órgano trasplantado).

Manifestaciones clínicas inespecíficas: fiebre, astenia, mialgias.

b.2. Enfermedad invasiva o visceral:

Manifestaciones clínicas con identificación de virus en el /los parénquimas/s afectado/s con o sin viremia.

DEFINICIONES. INFECCIÓN Y ENFERMEDAD CMV.

Tabla I: Definiciones(Adaptado de Lujman 2017)(6)

	PROBADO O DEFINIDO	PROBABLE
SÍNDROME CMV	No definido	Detección de CMV en sangre + 2 de los siguientes: fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ x 2 días, fatiga o malestar nuevos, leucopenia o neutropenia 2 veces, linfocitos atípicos > 5%, plaquetopenia, enzimas hepáticas x 2 (excepto Tx no Hepático)
ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL	síntomas GI altos o bajos y lesiones mucosas macroscópicas y CMV documentado en tejidos (aislamiento viral, cultivo rápido, IHQ, hibridación in situ o histopatología)	síntomas GI altos o bajos + CMV documentado en tejidos (cultivo, IHQ, hibridación in situ o histopatología)
NEUMONÍA	Síntomas y/o signos de neumonía (infiltrados, hipoxemia, taquipnea y/o disnea) y CMV documentado en tejido pulmonar (aislamiento viral, cultivo rápido, IHQ, hibridización in situ o histopatología)	Síntomas y/o signos de neumonía (infiltrados, hipoxemia, taquipnea y/o disnea) + CMV (aislamiento viral o cultivo rápido del BAL o carga viral CMV en el BAL)
HEPATITIS	alteración del hepatograma y CMV documentado en tejidos (aislamiento viral, cultivo rápido, IHQ, hibridización in situ o histopatología) y ausencia de otras causas de hepatitis.	No definido
RETINITIS	Hallazgos típicos en el fondo de ojo, evaluado por oftalmólogo experimentado. Si no son típicos o no hay oftalmólogo experto: reforzar con PCR en líquido	No definido
ENCEFALITIS	Síntomas de SNC + documentación en tejidos (aislamiento viral, cultivo rápido, IHQ, hibridización in situ, carga viral)	Síntomas SNC + detección de CMV en LCR + imágenes
CMV REFRACTARIO	Falla para lograr >1 log de descenso de la CV CMV DNA luego de 2 semanas de tratamiento con GCV, valganciclovir, o foscarnet	
CMV RESISTENTE	Infección refractaria con documentación de por lo menos 1 mutación genética asociada con Resistencia a GCV o foscarnet	

BAL: lavado bronco alveolar; GCV: ganciclovir; CV: carga viral; GI: gastrointestinal; IHQ: inmunohistoquímica; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de polimerasa; SNC: sistema nervioso central.

3. FACTORES DE RIESGO:

El análisis de los factores de riesgo incluye:

- a. Estado serológico (IgG) del D/R.
- b. Intensidad de la inmunosupresión (drogas inmunosupresoras).
- c. Tipo de órgano trasplantado.

a. Estado serológico:

En la tabla 2 se expresa en riesgo de infección/enfermedad por CMV sin profilaxis antiviral.

Tabla 2: Serología y Riesgo CMV

Serología	Riesgo CMV
D+ R-	Alto riesgo
D+ R+	Riesgo intermedio
D- R+	
D- R-	Bajo riesgo

D+/R-: El trasplante de un órgano CMV positivo a un receptor negativo es el principal factor de riesgo para la infección por CMV, independientemente del tipo de trasplante (7). Cuando el receptor es positivo, el riesgo es mayor si el donante también es positivo, por la posibilidad de reinfección a partir del donante agregado a la reactivación del virus propio del receptor, comparado con R+/D- (8). El menor riesgo lo presenta R-/D-, en este caso la infección puede ser adquirida por productos de la sangre no irradiados o en la comunidad.

Evaluación del riesgo pre-Tx:

- En todos los donantes y candidatos a Tx debe testarse el estado inmunológico basal contra CMV, usando serología IgG específica.
- La combinación del estado serológico de ambos definirá el riesgo para CMV y guiará las estrategias de prevención.
- Los candidatos a Tx seronegativos durante la evaluación inicial, deben repetir CMV IgG anualmente e inmediatamente previo al trasplante.
- No se debe solicitar de rutina CMV IgM, ni al donante ni al receptor, por potencial falso positivo.
- Se deben tener en cuenta las recientes administraciones de transfusiones, gammaglobulina u otros productos de la sangre, para considerar la serología del candidato, ya que podría resultar falso positivo por transferencia pasiva de anticuerpos, y no se tomarían las estrategias preventivas adecuadas.
- Si un donante resulta con serología indeterminada o dudosa para CMV IgG, se debe considerar el peor escenario, y se considera positivo
- Si un candidato resulta con serología indeterminada o dudosa para CMV IgG, se debe considerar el peor escenario, y se considera negativo.

b. Inmunosupresión:

Los agentes deplecionantes de linfocitos (Timoglobulina y Alemtuzumab) aumentan el riesgo de infección por CMV ya que producen depleción de linfocitos y disminución de su función(9). Respecto de anticuerpos anti CD25 (basiliximab), no hay evidencias de mayor incidencia de CMV en quienes los reciben.

Altas dosis de inmunosupresión de mantenimiento (Ej. inhibidores de calcineurina, corticosteroides o micofenolato) se asocian con mayor riesgo de CMV.

Los inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus) se asocian con menor incidencia de infección por CMV (10).

El uso de belatacept en Tx renales evidencia aumento de la incidencia y de presentaciones atípicas y tardías de CMV (11).

En general, el déficit funcional neto de IS (drogas IS de inducción y de mantenimiento) influye en el riesgo global de CMV en el post-Tx.

El tratamiento del rechazo es un factor de riesgo mayor para CMV, sobre todo cuando es con agentes deplecionantes de linfocitos (Timoglobulina y Alemtuzumab) (12).

También se consideran de alto riesgo los pacientes que hubieran recibido otros tipos de inmunosupresión potente, como en el caso de protocolos para desensibilización o para Tx ABO incompatibles, incluyendo rituximab, bortezomib, eculizumab, y plasmaféresis. En estos casos se podría elegir profilaxis sobre tratamiento preventivo (13).

Recientemente se ha descrito mayor incidencia y formas clínicas atípicas y más severas de enfermedad por CMV con el uso de belatacept (11).

c. Tipo de órgano trasplantado

Tienen alto riesgo de reactivación los Tx de pulmón, intestino delgado independientemente del estado serológico por la elevada cantidad de virus que contienen estos órganos,

En resumen, riesgo CMV según órgano, serología e inmunosupresor:

Alto riesgo:

- Trasplante de pulmón, intestino delgado, independientemente del estado serológico (por la elevada carga viral de estos órganos).
- Trasplante de hígado, corazón, páncreas y riñón: D+/R –.
- Todos los pacientes que reciben tratamiento con Timoglobulina o Alemtuzumab (inducción o antirrechazo) (14).

Riesgo intermedio:

- Trasplante de hígado, corazón, páncreas y riñón: D+/R + o D-/R+.

Riesgo bajo:

- Trasplante de hígado, corazón y riñón: D-/R-.

4. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

Métodos moleculares:

Los métodos moleculares que detectan ADN o ARN de CMV son los preferidos para detectar la replicación del virus en muestras clínicas. Son útiles para el diagnóstico rápido de infección o enfermedad, para guiar la iniciación y duración del tratamiento y monitoreo de la respuesta al mismo. Para los métodos que detectan ADN se prefiere el método cuantitativo denominado carga viral (CV).

La cinética de la replicación viral, medida por el radio de aumento de la carga viral, es un marcador importante del riesgo de enfermedad por CMV: a aumento más rápido, mayor riesgo (15).

La carga viral puede ser determinada en muestras de plasma o sangre entera. La detección en sangre entera es significativamente más sensible que en plasma. Puede optarse por una u otra, pero un mismo paciente siempre debe ser monitoreado usando el mismo tipo de muestra (16).

Si bien la estandarización del método para carga viral mejoró la variabilidad entre laboratorios de 2 a 4.3 log a 1.8-2.5 log., aún esta diferencia sigue siendo importante, por lo cual se recomienda realizar seguimiento siempre en el mismo centro (17).

La calibración de la prueba con los estándares internacionales de la OMS llevó al mayor acuerdo del valor de la carga viral entre centros, por lo tanto, todos los resultados deberían ser reportados como UI/ml según la recomendación de la OMS.

Antigenemia pp65:

Esta técnica se basa en la detección con anticuerpos monoclonales de una proteína de la envoltura viral, pp65. Actualmente se ha reemplazado en casi todos los centros por métodos moleculares (18). Muchos estudios han demostrado que esta técnica es comparable a las técnicas moleculares para guiar el inicio de tratamiento preventivo (TP), y para evaluar la respuesta al tratamiento. Los valores sugeridos para inicio del TP varían de acuerdo a cada centro.

Las desventajas de esta técnica son: limitada utilidad en pacientes con leucopenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1000 cel./ml), ya que el test se realiza en leucocitos, menor sensibilidad que métodos moleculares, técnicamente debe ser procesada dentro de las 6-8 hs y no se encuentra estandarizada entre los centros.

En Resumen:

- **La carga viral (PCR cuantitativa) es el método de elección para diagnóstico rápido de infección en el post Tx de órgano sólido**
- **Siempre debe realizarse en el mismo centro y en la misma muestra (plasma o sangre entera)**
- **La antigenemia pp65 es un método alternativo con menor sensibilidad**

5. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Dado el riesgo que representa la infección por CMV, se utilizan diferentes estrategias de prevención con la intención de reducir la incidencia de infección y sus consecuencias.

Aún no hay consenso internacional respecto de la estrategia más costo/efectiva.

Las 2 estrategias más utilizadas son:

- La profilaxis (Pf), que consiste en la administración de un antiviral a todos los pacientes de riesgo, por un período determinado en el post-Tx .
- El tratamiento preventivo (TP), que es la administración de un antiviral solamente a los pacientes asintomáticos en los que se demuestra replicación viral en el monitoreo post-Tx (con antigenemia o carga viral) para evitar la progresión a enfermedad.

Ambas estrategias se han comparado en forma directa en algunos estudios, y se ha demostrado que ambas tienen similar efectividad, aún en D +/R-.

Existen ventajas y desventajas de ambas estrategias:

La Pf es más fácil de instrumentar, ya que el TP requiere extracción de sangre semanal para determinación de carga viral por 3 a 4 meses.

La Pf tiene más costos por el antiviral y TP por las técnicas de laboratorio.

El CMV tardío es más frecuente con Pf que con TP.

La toxicidad, sobre todo mielosupresión, es mayor con la Pf por mayor exposición al antiviral que con TP (éstos cuando lo requieren, reciben en general cursos más cortos de antivirales).

En cuanto a los efectos indirectos de CMV (pérdida del injerto, mortalidad e infecciones oportunistas) se conoce el efecto positivo de la Pf (en metaanálisis y escasos estudios comparativos), y hay solamente datos muy limitados en TP.

La resistencia se ha descrito con ambas estrategias, pero la Pf, sobre todo prolongada constituye un factor de riesgo para la misma (19).

Un estudio reciente randomizado, comparó la incidencia de CMV al año post-Tx en 205 Tx hepáticos de alto riesgo D +/R-. Demostró que la incidencia de enfermedad por CMV al año fue significativamente menor en los pacientes que fueron seguidos con TP que en los que recibieron Pf por 3 meses (9% vs 19%) (20). Los resultados indirectos, como mortalidad y pérdida del injerto, no fueron diferentes entre ambos grupos. Se demostró además que tanto el nivel de anticuerpos neutralizantes como la inmunidad celular específica para CMV fueron mayores en el grupo de TP, probablemente debido a que el sistema inmune del receptor tiene la oportunidad de enfrentarse al virus, a diferencia de la profilaxis.

Algunos centros utilizan la estrategia híbrida o monitoreo post profilaxis: iniciando el monitoreo por 2 a 3 meses, luego de suspender la profilaxis. Si bien no existen evidencias de su utilidad algunos expertos la recomiendan, sobre todo en pacientes de alto riesgo, a fin de diagnóstico más precoz de CMV tardío (13).

a-Profilaxis:

Consiste en la administración de drogas antivirales, durante un período de 3 a 6 meses post trasplante (hasta 12 m en el caso de Tx de pulmón) a todo paciente con riesgo de desarrollar CMV (ver tabla 3).

La duración varía según el estado serológico D/R y el tipo de Tx.

Las drogas recomendadas y disponibles son ganciclovir (5 mg/kg/d) y valganciclovir (900 mg/d); ver tablas 4 y 5.

Letermovir, es un antiviral que inhibe la terminasa viral, ha sido recientemente aprobada para profilaxis en trasplante alogénico de receptor CMV. Su uso también está aprobado para Tx renal de alto riesgo por serologías D +/R-. Los datos del estudio pivotal, demuestran que la profilaxis con Letermovir no es inferior a valganciclovir (ambos administrados hasta el día 200 post-Tx) en reducir la incidencia de CMV hasta la semana 52 post-Tx (21). En el caso de utilizar Letermovir debe agregarse aciclovir para profilaxis de herpes simplex, ya que Letermovir no es útil para este virus.

Tabla 3: Estrategia de profilaxis en alto riesgo (D +/R-). Duración recomendada (13).

TIPO DE TX	DURACIÓN (meses)	RECOMENDACIÓN/ CALIDAD EVIDENCIA
Tx Renal	6	Fuerte/alta
Tx Hepático, Cardíaco, Páncreas	3	Fuerte/moderada
Tx Hepático, Cardíaco, Páncreas	6	Débil /moderada
Tx Pulmón	6-12	Fuerte/moderada
Tx Intestino Y Tx Compuesto	Mínimo 6	Débil/baja

Tabla 4: Ajuste de Ganciclovir según función renal

CLEARENCE CREATININA ML/MIN	DOSIS TRATAMIENTO	DOSIS PROFILAXIS
70-100	5 mg/kg c/12 h	5 mg/kg /día
50-69	2.5 mg/kg c/12 h	2.5 mg/kg /día
25-49	2.5 mg/kg /día	1.25 mg/kg/día
10-24	1.25 mg/kg /día	0.625 mg/kg/d
< 10	1.25 mg/kg 3 v/semana post diálisis	0.625 mg/kg 3 v/semana post diálisis

I

Tabla 5: Ajuste de valganciclovir según función renal

CLEARENCE CREATININA ML/MIN	DOSIS TRATAMIENTO	DOSIS PROFILAXIS
>60	900 mg c/12 h	900 mg/d
40-59	450 mg c/12 h	450 mg/d
25-39	450 mg/d	450 mg c/48 h
10-24	450 mg c/48h	450 mg 2 v/semana
< 10	No utilizar	

La incidencia CMV tardío que ocurre luego de la suspensión de la PU es de alrededor del 20% (22). Se ha asociado con mala evolución a largo plazo; es más frecuente la enfermedad, sobre todo gastrointestinal, que la forma asintomática. Probablemente sea debido a la falta de exposición del paciente al virus, ocasionando una falta de inmunidad CMV-específica en presencia de inmunosupresión. Los factores de riesgo para CMV tardío son: estado D +/R-, rechazos, linfopenia severa, e inmunosupresión intensa (23).

La Pf puede ser universal o dirigida sólo a los grupos de alto riesgo

En resumen:

- **La Pf puede ser administrada a pacientes post-TOS con cualquier tipo de riesgo (alto o intermedio), aunque se recomienda su indicación sobre todo en Tx de alto riesgo: mismatch o uso de Timoglobulina.**
- **Las drogas utilizadas pueden ser ganciclovir parenteral o valganciclovir oral.**
- **La duración depende del estado serológico D/R, y el tipo de órgano trasplantado.**

b-Tratamiento preventivo (TP) o Preemptive Therapy:

Consiste en la administración de antivirales a dosis de tratamiento a los pacientes en los que se identifica DNAemia (viremia) en las muestras de sangre tomadas para vigilancia semanalmente para carga viral CMV, hasta los 120 días.

En este caso, el tratamiento antiviral se utiliza para evitar la progresión a enfermedad.

Se recomienda que cada centro establezca y valide su propio umbral de carga viral (o antigenemia) para el inicio del tratamiento preventivo (15-24).

Cuando la carga viral llega al umbral predefinido se debe iniciar tratamiento con valganciclovir 900 mg cada 12 hs preferentemente o ganciclovir IV 5 mg/kg cada 12 hs., ambos ajustados a la función renal (25).

La duración de TP debe ser guiada por el monitoreo de la carga viral. El TP puede ser suspendido cuando se alcanza el clearance viral (carga viral no detectable o por debajo de un límite preestablecido), dependiendo de la sensibilidad del método.

Se sugiere suspender tratamiento con 2 cargas virales negativas separadas por 1 semana, pero en el caso de utilizar método de PCR ultrasensible (detección de 137 copias/ml o 150 IU/ml) podría ser suficiente con una sola carga viral, con un mínimo de 2 semanas de tratamiento (26).

La estrategia de TP permite que ocurra replicación viral previa al inicio del tratamiento. Esto podría favorecer la generación de cierto grado de inmunidad (células T específicas), lo que podría explicar la menor incidencia de CMV tardío, comparado con la profilaxis.

El monitoreo de la inmunidad celular se ha propuesto como forma de seguimiento además de la carga viral, para determinar la duración del tratamiento antiviral (ya sea como profilaxis, tratamiento preventivo o tratamiento de la infección establecida).

La falta de desarrollo de inmunidad celular en el momento que se alcanza carga viral no detectable puede indicar riesgo de recaída (27). Esto puede significar sobre inmunosupresión y la necesidad de reducir las dosis de las drogas inmunosupresoras.

c- Métodos para medición de la inmunidad celular:

Inmunidad celular no específica: son de uso en la práctica clínica, el recuento de linfocitos, el recuento de CD4 y la medición de respuesta T inespecífica (27. 28. 29)

Inmunidad celular específica: Ensayos que miden liberación de interferón gamma (IGRA) (27). Ensayos ELISA (ELISPOT) (30); Tinción de citoquinas intracelulares para IFN gamma u otras citoquinas, usando citometría de flujo (31); ensayos basados en multímeros del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que tienen directamente células T específicas (28). Aún existen barreras para su utilización en la clínica, como su alto costo y la falta de estandarización.

En resumen:

- **El TP puede ser administrado a pacientes post-TOS con cualquier tipo de riesgo (alto o intermedio), aunque se recomienda su indicación sobre todo en Tx de riesgo intermedio, receptor seropositivo (D+/R + o D-/R+).**
- **En pacientes de alto riesgo, está surgiendo nueva evidencia que apoyaría la estrategia de TP.**
- **El monitoreo debe realizarse en forma semanal durante 3-4 meses, con carga viral, o en su defecto con Ag Pp65.**
- **Cada centro determina su umbral para inicio de tratamiento preventivo.**

6. TRATAMIENTO:

Para el tratamiento de la infección establecida, las 2 drogas disponibles de 1° línea son el ganciclovir (GCV) IV 5 mg/kg/ c/12 hs y el valganciclovir (VGC) oral 900 mg/ c/12hs (ambos ajustados a la función renal).

Foscarnet se considera droga de 2° línea por su toxicidad.

La eficacia del GCV se ha demostrado en numerosos estudios (32, 33). VGC oral alcanza similares concentraciones séricas que ganciclovir intravenoso: 900 mg cada 12 hs para tratamiento y 900 mg/d para

profilaxis. A raíz de estos datos se comenzó a utilizar VGC para tratamiento de formas leves y moderadas de enfermedad por CMV. Un estudio randomizado (estudio VICTOR) comparó la eficacia de 3 semanas de GCV vs VGC para tratamiento de 321 pacientes con Tx con enfermedad leve a moderada, ambas drogas demostraron similar eficacia (34).

Sin embargo, en los casos de enfermedad severa, que amenace la vida o la visión, o en casos de existir dudas sobre la adecuada absorción intestinal se prefiere ganciclovir intravenoso para el inicio del tratamiento, hasta el control de la enfermedad, en ese momento se puede rotar a VGC.

Seguimiento:

- Se recomienda realizar controles de DNAemia durante el tratamiento (1 vez por semana) a partir del 7° día de inicio del mismo. Es conveniente tener el valor de la carga viral el día de inicio del tratamiento.
- Como ya fue descrito en TP, se sugiere suspender tratamiento con 2 cargas virales separadas por 1 semana (tratamiento nunca menor a 2 semanas, para evitar recurrencias). En el caso de utilizar método de PCR ultrasensible (detección de 137 copias/ml o 150 IU/ml) podría ser suficiente con una sola carga viral (13,26).
- Además, debe lograrse la desaparición de los síntomas y la normalización de las alteraciones de laboratorio causadas por la infección (citopenias, hepatitis, etc). O sea, la duración del tratamiento debe ser individualizada, basada en la resolución de los síntomas y el clearance del virus.

En la enfermedad gastrointestinal en todos los Tx de órganos y en la neumonitis en Tx de pulmón la carga viral puede ser indetectable, lo cual no refleja la situación clínica en todos los casos y no permite evaluar la respuesta al tratamiento con esta herramienta (35).

Por lo tanto, se requieren cursos de tratamiento más prolongados en el tratamiento de enfermedad gastrointestinal invasiva, en la neumonitis en Tx de pulmón y en la enfermedad de SNC o retina (13). No hay trabajos que determinen la duración exacta del tratamiento en Tx. Las guías ECCO sugieren tratamiento total de alrededor de 3 semanas y, si la evolución es favorable, luego de 3 a 5 días de tratamiento con GCV IV, se podría continuar con VGC oral por las restantes 2 a 3 semanas (36).

El agregado de gammaglobulina intravenosa (standard o específica) al tratamiento antiviral, puede ser considerado en casos de enfermedad muy severa (neumonitis, por ejemplo), CMV refractario o resistente y en los pacientes con hipogammaglobulinemia, aunque la recomendación es débil, y la evidencia es baja.

Se recomienda realizar control por lo menos semanal de recuento de leucocitos y plaquetas (para evitar/reducir toxicidad) y de la creatinina plasmática para ajuste de dosis.

No debe reducirse la dosis en función de leucopenia o plaquetopenia, como en recomendaciones antiguas. En caso de citopenias se recomienda evaluar suspensión o reducción de dosis de otras drogas mielotóxicas. Se pueden indicar factores estimulantes de colonias en caso de ser necesario.

Si bien no existen estudios que confirmen su utilidad, muchos expertos recomiendan seguimiento clínico y virológico luego de finalizado el tratamiento, para detectar recurrencias (37).

Puede producirse recurrencia de la enfermedad en hasta 35% de los pacientes de alto riesgo (38).

Algunos autores recomiendan continuar con profilaxis secundaria en este grupo de pacientes, luego de haber completado el tratamiento. Sin embargo, la eficacia de esta estrategia no está probada; en estudios observacionales no se demostró diferencia en la incidencia de la recurrencia con el uso de profilaxis secundaria (39).

Algunos factores pueden predecir la recurrencia luego del tratamiento para CMV: no haber logrado carga viral no detectable (o por debajo del umbral establecido) al fin del tratamiento, o déficit del número (linfopenia) o de la función de los linfocitos, éste último déficit detectado por pruebas de inmunidad celular específica (40).

Si es posible, se recomienda considerar reducción de la inmunosupresión en pacientes con enfermedad por CMV, especialmente si es moderada o severa.

También debe considerarse esta conducta en pacientes con linfopenia severa, muy especialmente si la respuesta al tratamiento no es adecuada.

En resumen:

- **Se recomienda tratamiento con drogas de 1° línea: ganciclovir o valganciclovir**
- **Puede iniciar por vía oral con valganciclovir si no se prevén trastornos en la absorción, o si la enfermedad no amenaza la vida o la visión. En estos casos puede rotar a valganciclovir cuando se haya estabilizado el paciente.**
- **El tratamiento debe ser continuado hasta que se cumplan los siguientes criterios:**
- **Resolución de síntomas clínicos y**
- **clarificación del virus (carga viral no detectable o por debajo de umbral establecido en cada centro) y**
- **duración del tratamiento nunca debe ser menor a 2 semanas**
- **Se recomienda realizar controles semanales con hemograma y creatinina semanales durante el tratamiento**

7.CMV REFRACTARIO/RESISTENTE (R/R)

CMV refractario o resistente (ver definiciones en la Tabla I), se presenta en 0-3% de los pacientes con Tx.

Las potenciales razones para que esto suceda son: exceso de inmunosupresión, concentraciones subterapéuticas de la droga o resistencia genética a GCV u otras drogas.

Los factores de riesgo para resistencia son: exposición prolongada a concentraciones subterapéuticas de las drogas antivirales (por ejemplo, por falta de ajuste de la dosis a función renal), status D+/R- (mismatch), inmunosupresión intensificada o Tx de pulmón.

Se debe sospechar resistencia a drogas cuando se presenta infección refractaria en pacientes con los factores de riesgo mencionados.

Los pacientes trasplantados con CMV refractario o resistente generalmente requieren tratamientos prolongados; las opciones terapéuticas son subóptimas debido a la limitada eficacia de las drogas disponibles, su toxicidad y posible resistencia cruzada entre los agentes.

La toxicidad asociada con las drogas disponibles incluye mielotoxicidad con GCV/VGC y nefrotoxicidad con foscarnet o cidofovir (este no comercializado en Argentina actualmente)

Si se sospecha resistencia de CMV, se debe realizar el estudio para detección de mutaciones en los genes UL97 y UL 54. En nuestro país se realizan en el Instituto ANLIS-Malbrán.

El gen UL97 codifica para la quinasa viral que cataliza la fosforilación inicial de GCV. Luego sufre nuevas fosforilaciones (mediadas por enzimas de la célula humana) y se convierte en GCV-trifosfato activo (un análogo nucleósido) que sirve como un sustrato competitivo para la incorporación en la cadena de ADN. Este proceso es catalizado por la CMV polimerasa, codificada por el gen UL54.

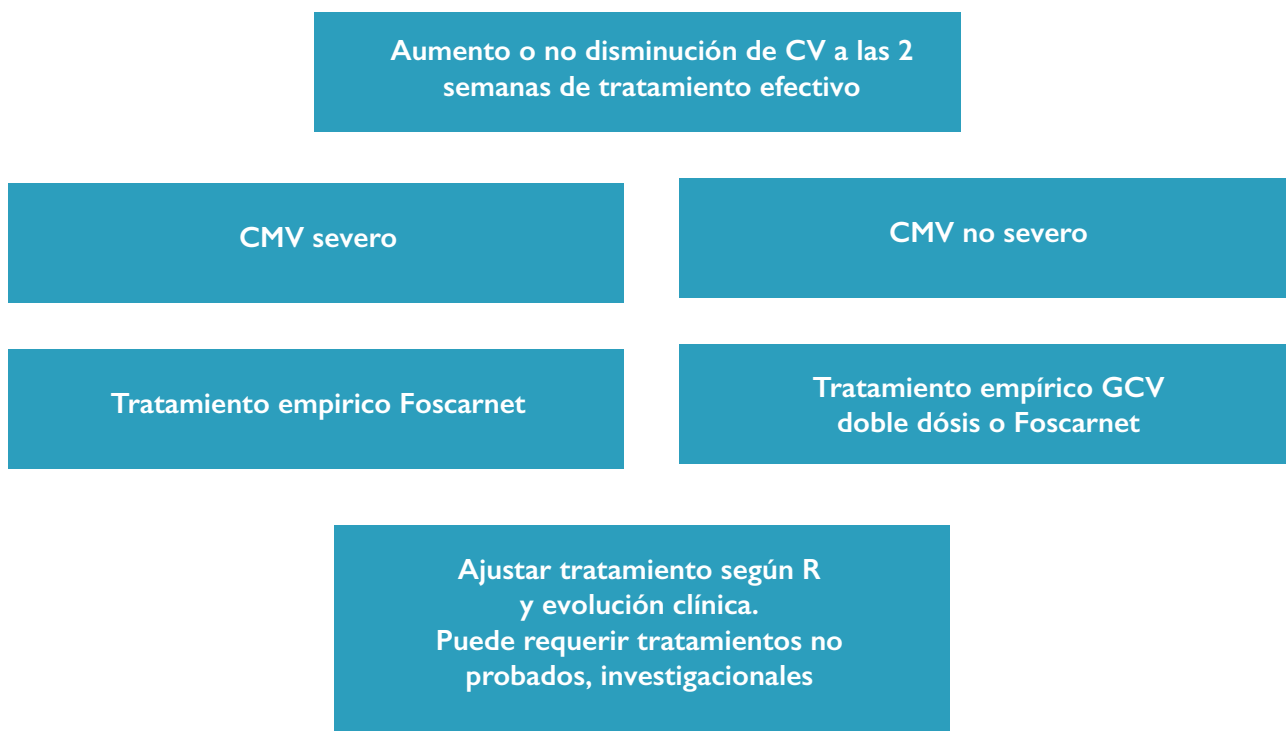
El estudio de las mutaciones se realiza sobre secuencias virales amplificadas de la sangre, fluidos corporales (LCR, BAL, etc.) o tejidos.

El grado de resistencia a GCV conferido por la mutación en UL97 depende del sitio de la mutación, puede inducir bajo o alto nivel de resistencia.

Las mutaciones en UL54 pueden conferir mayor nivel de resistencia a GCV, tiende a ocurrir como un 2° paso (luego de la mutación UL97), y puede conferir resistencia cruzada a cidofovir y/o foscarnet (41).

Prácticamente todos los casos de CMV R/R ocurren en las pacientes mismatch D +/R- Estudios recientes demuestran que la resistencia a antivirales se asocia con mayor morbilidad atribuibles en TOS, comparado con CMV sensible (42).

Las opciones para el tratamiento son limitadas. Las guías de la “American Society of Transplantation” del 2019 propone el siguiente algoritmo:



Existen muy pocos estudios con Foscarnet. En un estudio retrospectivo realizado en el Instituto John Hopkins entre 2005 y 2015 se analizaron 39 pacientes, de los cuales 22 eran trasplantados de órgano sólido y 17 trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). En 15 de los casos presentaban mutaciones de resistencia, 16 no las presentaban (refractarios) y en 8 casos no se había estudiado (indeterminados). La clarificación de viremia ocurrió en solamente 26 de los 39 pacientes (67%), de los cuales 8 recayeron. Se produjo nefrotoxicidad en 20 de 39 (51.2%) (43).

Respecto a las nuevas drogas:

Letermovir (LTV):

LTV es eficaz para la profilaxis en TCPH, y Tx renales D +/R- y para este uso está disponible en nuestro país.

LTV para tratamiento: están surgiendo algunos trabajos en los últimos años. Esta droga presenta actividad muy específica para CMV, no es útil para otros virus herpes. Tiene baja barrera a la resistencia, por su sitio de acción, no tiene resistencia cruzada con otros antivirales (41).

El trabajo de Linder y colaboradores, analiza la efectividad de esta droga para el tratamiento de CMV en pacientes con Tx y TCPH (44). A 47 pacientes en 13 centros a los cuales se les administró tratamiento con LTV por infección establecida, 94% de los pacientes habían recibido otros antivirales previamente. La causa de la indicación de LTV fue intolerancia a otras drogas en 77% de los casos. Dentro de los 27 pacientes con Tx, de los cuales 14 (52%) eran Tx de pulmón, el 70% era mismatch D+/R-.

De los 37 pacientes que iniciaron tratamiento con CV < 1000 UI/ml, solamente 2 presentaron aumento de > 1 log de CV a la semana 12 y no hubo muertes atribuibles. En cambio, de los 10 pac, que iniciaron LTV con CV > 1000 UI/ml, sólo 40% logró buena respuesta virológica. LTV entonces sería efectivo solamente en pacientes con cargas virales bajas (< 1000 UI/ml).

Maribavir (MBV):

Este antiviral tiene actividad multimodal contra CMV, inhibiendo la replicación viral, la encapsidación y la salida del núcleo de las cápsides virales, por el mecanismo de inhibición de la proteína quinasa codificada por el sitio UL97 y sus sustratos naturales. Por este mecanismo de acción único, MBV es útil para CMV resistente a ganciclovir, foscarnet o cidofovir. Dado que MBV inhibe directamente la proteína quinasa codificada por UL97, esta droga no puede ser administrada conjuntamente con GCV/VGC, ya que estas últimas drogas necesitan dicha enzima para su fosforilación/activación.

MBV no atraviesa la barrera hematoencefálica.

En dos estudios fase 2 en Tx y TCPH, MBV fue eficaz en clarificar la viremia dentro de las 6 semanas de tratamiento, en pacientes con CMV refractario (con o sin resistencia genética), o no refractario (45-46).

En un estudio reciente de fase 3, randomizado, abierto, multicéntrico, controlado, se incluyeron 352 pacientes trasplantados con infección documentada por CMV, refractaria al tratamiento, para evaluar la seguridad y eficacia de MBV versus otros tratamientos indicados por los investigadores (TII) (48). La randomización fue 2:1. Los pacientes fueron estratificados por tipo de trasplante (Tx y TCPH) y por grado de carga viral: alta, intermedia y baja. La dosis fue de 400 mg cada 12 hs.

Una mayor proporción de pacientes en la rama MBV alcanzaron la clarificación de la viremia a la semana 8 (endpoint primario), comparado con el grupo TII (55.7% [131/235] vs 23.9% [28/117]; diferencia ajustada 32.8%; 95% intervalo de confianza [CI]: 22.80– 42.74%; P < .001).

MBV resultó mejor que TII independientemente de la edad, sexo, región, tipo de Tx, tipo de TII, carga viral basal, presencia de mutaciones de resistencia, uso de Timoglobulina y de la presencia de síntomas. Hubo menor incidencia de citopenias y de falla renal en el grupo MBV. La disgeusia fue el efecto adverso más frecuente de MBV.

En resumen:

- **En los pacientes que desarrollan enfermedad refractaria, sobre todo luego de exposición prolongada a las drogas, se debe sospechar resistencia a ganciclovir y se recomienda solicitar estudios genotípicos para detectar mutaciones en el gen UL97, o resistencia a foscarnet en el gen UL54.**
- **Se recomienda una cautelosa disminución de la inmunosupresión en los casos de CMV refractario o resistente.**
- **Se puede evaluar la conversión a sirolimus, por el menor riesgo reportado en pacientes que reciben inhibidores de mTOR.**
- **El tratamiento empírico de CMV refractario o con sospecha de resistencia puede ser: ganciclovir IV doble dosis o foscarnet (ver algoritmo).**
- **El tratamiento definitivo se define con el resultado de los test genotípicos para detectar mutaciones de resistencia.**
- **Se puede indicar gammaglobulina específica contra CMV o de pool como adyuvante en casos de CMV resistente, aunque la evidencia es pobre.**
- **Se puede considerar el uso de MBV o LTV en el contexto de protocolos de investigación, o como uso compasivo.**

8. EL FUTURO:

Están surgiendo nuevas alternativas para el manejo de CMV en distintos campos:

En prevención:

Vacunas: se están desarrollando vacunas con nuevas tecnologías, como vectores virales y plataforma de ARN mensajero, con resultados alentadores en fases tempranas (48-49-50).

Drogas: Leternovir podría mostrar igual eficacia que valganciclovir en la prevención de CMV, con menos efectos adversos (menos citopenias).

En tratamiento:

Nuevas drogas: MBV parece ser una droga efectiva y segura, con poca toxicidad. Además, presenta la ventaja de ser útil para CMV refractario/resistente y su administración oral. Hay que considerar su alto costo y la cobertura por parte de los sistemas de seguro médico.

Otro punto a seguir investigando es el tratamiento combinado para CMV R/R: por ejemplo, foscarnet/maribavir, foscarnet/letermovir, maribavir/letermovir

Terapia adoptiva: Se trata de la extracción de células T específicas contra CMV desde un donante sano o desde el mismo paciente, estimulación con el antígeno específico, expansión para luego infundirlas en el receptor de Tx para mejorar su inmunidad contra el virus. Se están desarrollando nuevos y más seguros protocolos de recolección y aislamiento de las células. La terapia celular se considera uno de los más recientes descubrimientos en la medicina, aún es limitada la traslación de este tratamiento a la práctica clínica. Los mayores obstáculos son la disponibilidad de la técnica, el costo y las restricciones regulatorias (51).

BIBLIOGRAFÍA

1. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc., Gaithersburg, Maryland. *Am J Med.* 1997;103(2):106-113.
2. Munoz-Price LS, Slifkin M, Ruthazer R, et al. The clinical impact of ganciclovir prophylaxis on the occurrence of bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1293-1299
3. Beam E, Lesnick T, Kremers W, Kennedy CC, Razonable RR. Cytomegalovirus disease is associated with higher all-cause mortality after lung transplantation despite extended antiviral prophylaxis. *Clin Transplant.* 2016; 30:270-278
4. Razonable RR, Amer H, Mardini S. Application of a new paradigm for cytomegalovirus disease prevention in Mayo Clinic's first face transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94:166-170
5. Meesing A, Razonable RR. Pharmacologic and immunologic management of cytomegalovirus infection after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11:773-788.
6. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:87-91
7. Fernandez-Ruiz M, Gimenez E, Vinuesa V, et al. Regular monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in intermediate-risk kidney transplant recipients: predictive value of the immediate post-transplant assessment. *Clin Microbiol Infect.* 2018;25(3):e1-381.e10
8. Gardiner BJ, Nierenberg NE, Chow JK, Ruthazer R, Kent DM, Snyderman DR. Absolute lymphocyte count: a predictor of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018; 67:1395-1402
9. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibodies-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995; 123:18-26
10. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, Cruzado JM, Sommerer C, Adel Bakr M, Garcia VD, Uyen HD, Russ G, Soo Kim M, Kuypers D, Buchler M, Citterio F, Hernandez Gutierrez MP, Bernhardt P, Chadban S; TRANSFORM Investigators. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation.* 2019 Sep; 103:1953-1963. doi: 10.1097/TP.0000000000002626
11. Chavarot N, Divard G, Scemla A, Amrouche L, Aubert O, Leruez -Ville M, et al. Increased incidence and unusual presentations of CMV disease. *Am J Transplant.* 2021; 21:2448-2458.
12. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J Infect Dis.* 2001; 184:1461-1464
13. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-931. 85. Humar A, Paya C, Pescovitz MD, et al. Clinical utility of cytomegalovirus viral load testing for predicting CMV disease in D+/R solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004; 4:644-649
14. Emery VC, Hassan-Walker AF, Burroughs AK, Griffiths PD. Human cytomegalovirus (HCMV) replication dynamics in HCMV naive and experienced immunocompromised hosts. *J Infect Dis.* 2002; 185:1723-1728
15. Dioverti MV, Lahr BD, Germer JJ, Yao JD, Gartner ML, Razonable RR. Comparison of standardized cytomegalovirus (CMV) viral load thresholds in whole blood and plasma of solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV infection and disease. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx143
16. R. T. Hayden, Preiksaitis J, Tong Y, Pang X, Sun Y, Tang L, Cook, e S. Pounds, d J. Fryer, f A. M. Caliendo. Commutability of the First World Health Organization International Standard for Human Cytomegalovirus . *J Clin Microbiol* 2015; 53:3325-3333
17. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26:703-727.
18. Pang XL, Chui L, Fenton J, LeBlanc B, Preiksaitis JK. Comparison of LightCycler-based PCR, COBAS amplicor CMV monitor, and pp65 antigenemia assays for quantitative measurement of cytomegalovirus viral load in peripheral blood specimens from patients after solid organ transplantation. *J Clin Microbiol.* 2003; 41:3167-3174

19. Ajit P, Limaye, Tara M, Babub,c, and Michael Boeckh, Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2021;34: e00043-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-19>
20. Singh N, Winston D, Razonable R, Marshall Lyon G, Silveira F, Wagener M, et al. Effect of Preemptive Therapy vs Antiviral Prophylaxis on Cytomegalovirus Disease in Seronegative Liver Transplant Recipients With Seropositive Donors A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(14):1378-1387. doi:10.1001/jama.2020.3138
21. Limaye A, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers D, Carroll R, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(1):33-42. doi:10.1001/jama.2023.9106
22. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(4):611-620.3054520.
23. Razonable RR, Blumberg EA. It's not too late: a proposal to standardize the terminology of "late-onset" cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(6):779-784
24. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, et al. Use of viral load as a surrogate marker in clinical studies of cytomegalovirus in solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;66(4):617-631
25. Atabani SF, Smith C, Atkinson C, et al. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2457-2464.
26. Dioverti MV, Lahr B, Razonable RR. Treatment of cytomegalovirus infection and disease pre and postquantitative nucleic acid test standardization: does use of a more sensitive assay lead to longer treatment duration? *Clin Transplant*. 2016;30(2):154-160
27. Kumar D, Mian M, Singer L, Humar A. An interventional study using cell-mediated immunity to personalize therapy for cytomegalovirus infection after transplantation. *Am J Transplant*. 2017; 17:2468-2473.
28. Meesing A, Abraham R, 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 Apr;103(4):832-838. doi: 10.1097/TP.0000000000002396.
29. Meesing A, Razonable RR. Absolute lymphocyte count thresholds: a simple, readily available tool to predict the risk of cytomegalovirus infection after transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):ofy230
30. Chanouzas D, Small A, Burrows R, Ball S. Assessment of the T-SPOT. CMV interferon gamma release assay in renal transplant recipients: a single center cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193968
31. Mihm J, Leyking S, Dirks J, et al. Immune-based guidance of foscarnet treatment duration in a transplant recipient with ganciclovir resistant cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2016; 82:5-8emia
32. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis*. 2002; 186:829-833. 119.
33. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis*. 2000; 181:717-720 114, 118, 119
34. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7:2106-2113
35. Grim S, Pereira E, Guzman G, et al. CMV PCR as a Diagnostic Tool for CMV Gastrointestinal Disease After Solid Organ Transplantation. *letter: Transplantation* 2010; 90: 799-801
36. Rahier J, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horng S, Chowers Y, et al, on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8:443-68.
37. Razonable R, Kumar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33: e13512.
38. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis*. 2002; 186:829-833.
39. Gardiner BJ, Chow JK, Price LL, Nierenberg NE, Kent DM, Snyderman DR. Role of Secondary Prophylaxis With Valganciclovir in the Prevention of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2017; 65:2000-2007

40. Kumar D, Mian M, Singer L, Humar A. An interventional study using cell-mediated immunity to personalize therapy for cytomegalovirus infection after transplantation. *Am J Transplant*. 2017; 17:2468-2473.
41. Limaye A, Babu T, Boeckh M. Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2021; 34: e00043-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-19>.
42. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, Limaye AP. 2017. Risk factors and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2017; 65:57– 63. <https://doi.org/10.1093/cid/cix259>
43. Robin A, Arav-Boger R, Marr K, Kraus E, Shoham S, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated with Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation*. 2016 ;100: e74–e80. doi:10.1097/TP.0000000000001418
44. Linder K, Kovacs C, Mullane K, Wolfe C, Clark N, La Hoz R, et al. Letermovir treatment of cytomegalovirus infection or disease in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021 ;23: e13687. doi: 10.1111/tid.13687
45. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, et al. Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1255–64. 23.
46. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, et al. Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. *N Engl J Med* 2019; 381:1136–47
47. Avery R, Alain S, Alexander B, Blumberg E, Chemaly R, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2022 ;75:690-701. doi: 10.1093/cid/ciab988
48. Luisi K, Sharma M, Yu D. Development of a vaccine against cytomegalovirus infection and disease. *Current Opinion in Virology* 2017; 23:23-29
49. Plotkin S, Boppana S. Vaccination against the human cytomegalovirus. *Vaccine*. 2019; 37: 7437–7442. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.089
50. Rashidi A, La Rosa C, Curtsinger J, Cao Q, Zhou Q, Lingaraju CH, et al. CMV Triplex Vaccine to Enhance Adaptive NK and T-cell Reconstitution After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28:343. e1-343.e4
51. Kaeuferle T, Krauss R, Blaesche F, Willier S, Feuchtinger T. Strategies of adoptive T -cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol* 2019; 12:13. doi: 10.1186/s13045-019-0701-1

B-ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS

En este capítulo se tratarán las infecciones causadas por los virus Dengue, Zika, Chikungunya y fiebre amarilla. Este grupo de patologías comparten su modo de transmisión causada por la picadura de mosquitos del género Aedes (Aedes aegypti y Aedes albopictus).

ARBOVIRUS

Aunque el Dengue es la enfermedad transmitida por mosquitos más común en regiones tropicales y subtropicales, Chikungunya y Zika han estado circulando en las Américas desde hace varios años. Estos tres arbovirus han demostrado el potencial de transmisión por el injerto en el periodo de viremia (1).

VIRUS DEL DENGUE

El virus del dengue es un virus ARN de la familia Flaviviridae. Comprende cuatro serotipos principales, DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Puede causar cuadros asintomáticos o manifestarse como enfermedad febril autolimitada, fiebre hemorrágica o síndrome de shock. Presenta un periodo de incubación de 3-15 días, la viremia suele ser de 4 a 7 días (mediana de 5 días) pero puede persistir hasta 21 días en inmunocomprometidos (2,3,4).

Los estudios de seroprevalencia sugieren que el número de portadores asintomáticos es tres veces mayor que los casos reportados de dengue. Se ha descrito la transmisión no vectorial a través de transfusiones de sangre, trasplante de órganos sólidos y de células madre hematopoyéticas (6). En los casos de transmisión por injerto, los síntomas del dengue suelen comenzar en los primeros 10 días después del trasplante. Frecuentemente se presentan con fiebre, trombocitopenia y dolor abdominal que puede llevar a la disfunción del injerto y la muerte (5).

Los receptores de trasplante, generalmente, adquieren la enfermedad por vectores durante viajes o al habitar en áreas endémicas (4). Después de un período de incubación, la enfermedad se presenta abruptamente como una enfermedad trifásica: febril, crítica y de recuperación. Las tres fases no son claramente distinguibles en pacientes trasplantados, en quienes la duración de los síntomas es más larga y la trombocitopenia está presente en el 80% de los casos (7). Hay reportes de presentaciones atípicas que incluyen colitis aguda y encefalitis. También se ha descrito síndrome hemofagocítico secundario. La mortalidad global reportada en pacientes trasplantados es del 16 % (entre 0-38%) frente al 3,7 % de la población general (8).

Una de las series más grandes (9) reportó 102 casos de dengue en pacientes con trasplante renal de los cuales 43% tenían infección primaria y 57% tenían dengue secundario. La mayoría de los pacientes presentaron fiebre (80%), siendo menos frecuente en pacientes recibiendo altas dosis de deltisona. Del total de pacientes el 88% se presentaron como dengue sin signos de alarma y en un 11.7% fueron formas severas. El 66.7% de las formas severas presentaron disfunción del injerto. Se observó trombocitopenia en el 95% de casos, con una duración media de 11,9 días. Los pacientes que tenían ciclosporina como parte de su régimen inmunosupresor tenían una enfermedad menos grave que los que no lo incluían como parte del régimen inmunosupresor (9). Se postula que podría ser por un potencial efecto de esta droga sobre las infecciones por flavivirus. Por el contrario, se sugiere que el micofenolato puede aumentar la gravedad de la enfermedad (8,10).

Para el diagnóstico de la fase aguda (virémica) se utilizan pruebas de ácido nucleico (NAT) y detección del antígeno NSI. Debido a la ARNemia prolongada (más de 15 días) observado con frecuencia en pacientes trasplantados, NAT se puede utilizar para diagnosticar el dengue incluso después de la primera semana de enfermedad en este grupo (8). Después de la fase virémica de la infección, la serología es el método de elección para diagnóstico. Los niveles de IgM alcanzan su punto máximo aproximadamente 2 semanas después del inicio de los síntomas y luego declinan a niveles indetectables en 2 a 3 meses (2).

No existe un fármaco antiviral específico para tratar el dengue. La reposición abundante de líquidos es el pilar de la terapia. Actualmente, no hay suficiente evidencia para recomendar disminuir o cambiar los regímenes de inmunosupresión (9).

VIRUS CHIKUNGUNYA.

El virus Chikungunya es un virus ARN que pertenece a la familia Togaviridae. La infección puede manifestarse por fiebre, artralgia, exantema y rara vez como meningoencefalitis, uveítis, retinitis, miocarditis, hepatitis, nefritis, mielitis o síndrome de Guillain-Barré.

La principal forma de transmisión es por la picadura de mosquitos infectados. Con respecto a otros modos de transmisión, pocos artículos discuten la transmisión por transfusión de sangre o trasplante de órganos.

El período de incubación varía entre 2 y 10 días. El período máximo de viremia es de 2 días antes y 17 días después del inicio de los síntomas (10,11).

A diferencia de Dengue y Zika este virus es sintomático en más del 95% de los casos (12). La intensidad de los síntomas articulares y el curso general de la infección en los receptores de trasplantes suelen no ser tan graves como se observa en la población general. En un reporte de Brasil de 32 casos la mayoría de los pacientes presentaron artralgia, 85% presentaron fiebre y 46% desarrolló artritis a los 3 meses de seguimiento. Durante la fase aguda 7 pacientes (21,9%) presentaron insuficiencia renal aguda, pero con resolución posterior. No se informaron muertes ni disfunción duradera del injerto. Se postula que el uso de fármacos inmunosupresores puede desempeñar un papel en la menor severidad de los síntomas articulares crónicos (13).

El diagnóstico de laboratorio se basa en NAT en muestras de sangre en la fase virémica o detección de anticuerpos IgM e IgG pasada esta primera etapa (11). IgM se positiviza entre los 2 a 12 días y persiste durante varias semanas (14).

El tratamiento es principalmente de soporte y sintomático. La coadministración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con dosis bajas de esteroides sistémicos se utiliza para reducir el dolor en la fase crónica (10).

VIRUS ZIKA

El virus Zika es un virus ARN de la familia Flaviviridae. Suele producir una enfermedad leve (fiebre, erupción cutánea, artralgia y/o conjuntivitis) y en más del 80% de los casos las infecciones son asintomáticas. Otros trastornos asociados incluyen el síndrome de Guillain-Barré, mielitis aguda y meningoencefalitis. En mujeres embarazadas se ha asociado con complicaciones congénitas graves (microcefalia). El período de incubación es de una semana y la viremia suele ser de 7 días. En el tracto genitourinario, el virus puede persistir durante un período más prolongado (15).

Se desconoce el riesgo de transmisión por trasplante de órgano sólido, pero es teóricamente posible. Chen et al. han demostrado que el virus Zika infecta y persiste en el epitelio del sistema tubular proximal lo que sugiere que estas células son un reservorio potencial (16). Las formas alternativas de transmisión incluyen la transmisión sexual, perinatal y a través de hemoderivados.

Hasta la fecha, los casos de Zika en pacientes trasplantados fueron adquiridos por picadura de mosquito. En la literatura se reporta una serie de 4 casos en receptores de trasplante (dos hepático, dos renales), todos sobrevivieron. Por otro lado, otro reporte de un paciente con trasplante de corazón desarrolló meningoencefalitis y falleció por una arritmia cardíaca secundaria a rechazo (17).

En pacientes sintomáticos, se puede realizar la confirmación de laboratorio de la infección por Zika a través de NAT en la fase virémica y luego de esta fase se pueden solicitar serología. Esta última puede tener reactividad cruzada con otros virus de la familia Flaviviridae, particularmente Dengue. Las pruebas de NAT en orina pueden ser efectivas más allá de la fase virémica. Estudios recientes han demostrado que la excreción viral en la orina dura 8-15 días en el 41,4 % de los pacientes y 16-30 días en un 11,2 %. Así, la detección por RT-PCR en orina permite una ventana de detección más amplia (18-19)

Hasta el momento, no existe una terapia específica autorizada para la infección por Zika.

PREVENCIÓN

Los donantes o receptores de trasplantes que vivan o viajen a regiones endémicas deben recibir información sobre la transmisión de arbovirus. Las picaduras de insectos deben minimizarse mediante la aplicación de repelente de mosquitos (N, N-dietil-m-toluamida DEET > 25%,) y ropa protectora (2).

Vacunas contra el dengue: En septiembre de 2018, la OMS publicó un documento de posición. Debido al exceso de riesgo en sujetos seronegativos, se recomienda la detección individual previa a la vacunación y solo se recomienda a los individuos seropositivos. No recomendó el uso en pacientes inmunocomprometidos debido a la escasez de datos (20). La vacuna actual disponible en Argentina (Qdenga[®]), está conformada por virus vivo atenuado, por lo tanto, está contraindicada en trasplantados.

Vacunas contra el Zika y el Chikungunya: Actualmente no existe una vacuna comercial disponible, pero su desarrollo parece prometedor (21).

RECOMENDACIONES PARA DONANTES

Donante fallecido: No se recomienda de forma rutinaria la detección sistemática de arbovirus. El testeo se basa en factores de riesgo epidemiológicos. Se sugiere descartar infección aguda en donantes que viajaron recientemente o viven en regiones con brotes activos y seguimiento de los receptores después del trasplante.

Donante vivo: evitar viajar a áreas endémicas 30 días antes de la donación y evitar las relaciones sexuales sin preservativo durante 6 meses con un viajero masculino que regresa de una región con un brote activo de Zika.

BIBLIOGRAFÍA

1. Higuera A, Ramírez JD. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and chikungunya arboviruses: an update. *Acta Trop*. 2019;190:99–111.
2. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: WHO; 2009.
3. Nhan T-X, Claverie A, Roche C, Teissier A, Colleuil M, Baudet J-M, et al. Chikungunya virus imported into French Polynesia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(10):1773–4
4. Weerakkody RM, Patrick JA, Sheriff MHR. Dengue fever in renal transplant patients: a systematic review of literature. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):15.
5. Shaji Mathew J, Menon VP, Menon VP, Mallick S, Sivasankara Pillai Thankamony Amma B, Balakrishnan D, et al. Dengue virus transmission from live donor liver graft. *Am J Transplant*. 2019;19(6):1838–46.
6. Chen LH, Wilson ME. Update on non-vector transmission of dengue: relevant studies with Zika and other flaviviruses. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2016;2(1):15.
7. Cedano JA, Mora BL, Parra-Lara LG, Manzano-Núñez R, Rosso F. A scoping review of transmission of dengue virus from donors to recipients after solid organ transplantation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;74:625–34.
8. Pinsai S, Kiertiburanakul S, Watcharananan SP, Kantachuvessiri S, Boongird S, Bruminhent J. Epidemiology and outcomes of dengue in kidney transplant recipients: a 20-year retrospective analysis and comparative literature review. *Clin Transpl*. 2019;33(1):e13458.
9. Nasim A, Anis S, Baqi S, Akhtar SF, Baig-Ansari N. Clinical presentation and outcome of dengue viral infection in live-related renal transplant recipients in Karachi, Pakistan. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(5):516–25.
10. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1231–9.
11. da Cunha RV, Trinta KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(8):523–31
12. Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the door – déjà vu all over again? *N Engl J Med*. 2014;371(10):885–7
13. Girão ES, Rodrigues Dos Santos BG, do Amaral ES, Costa PEG, Pereira KB, de Araujo Filho AH, et al. Chikungunya infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2017;49(9):2076–81
14. Morris MI, Grossi P, Nogueira ML, Azevedo LS. Arboviruses recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 2):S42–51.
15. Barzon L, Percivalle E, Pacenti M, Rovida F, Zavattoni M, Del Bravo P, et al. Virus and antibody dynamics in travelers with acute Zika virus infection. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1173–1180.
16. Chen J, Yang YF, Chen J, Zhou X, Dong Z, Chen T, et al. Zika virus infects renal proximal tubular epithelial cells with prolonged persistence and cytopathic effects. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6(8):e77.
17. Schwartzmann PV, Ramalho LN, Neder L, Vilar FC, Ayub-Ferreira SM, Romeiro MF, et al. Zika virus meningoencephalitis in an immunocompromised patient. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(3):460–6
18. Landry ML, George KS. Laboratory diagnosis of Zika virus infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(1):60–7
19. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika virus in body fluids – final report. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1234–43.
20. WHO. Background paper on dengue vaccines – Strategic Advisory Group of Experts on immunization meeting [internet]. Geneva: WHO SAGE; 2018. p. 165–226
21. Chattopadhyay A, Aguilar PV, Bopp NE, Yarovsky TO, Weaver SC, Rose JK. A recombinant virus vaccine that protects against both chikungunya and Zika virus infections. *Vaccine*. 2018;36(27):3894–900

FIEBRE AMARILLA

La fiebre amarilla es causada por un virus de ARN monocatenario del género *Flavivirus* (1). En las Américas se transmite por mosquitos *Haemagogus* en el ambiente selvático (ciclo selvático) y *Aedes aegypti* en entornos urbanos (ciclo urbano).

Se estiman 200.000 casos anuales en todo el mundo con 30.000 muertes, el 90% de los casos ocurren en África. En Sudamérica, los países más afectados son Perú, Bolivia, Brasil y Colombia (2).

El período de incubación oscila entre 3 y 9 días. La presentación clínica varía desde una infección subclínica hasta una enfermedad sistémica grave. La mayoría de los pacientes son asintomáticos (3). En los pacientes sintomáticos, normalmente hay tres fases de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan sólo la primera fase (viremia) puede ser subclínica o presentarse como un síndrome viral inespecífico (2); en el laboratorio se puede detectar trombocitopenia, leucopenia y hepatitis. La segunda fase consiste en 48 hs de remisión de los síntomas. La tercera fase ocurre en aproximadamente el 15% de los casos, se caracterizan por ictericia y coagulopatía y falla multiorgánica. Las tasas de letalidad en las formas graves oscilan entre el 20 y el 60%. (2-4).

El diagnóstico de fiebre amarilla puede confirmarse mediante pruebas virológicas o serológicas. Las pruebas virológicas incluyen la detección de ARN viral en muestras de sangre o inmunohistoquímica en tejidos (5). El virus aún se puede detectar en sangre hasta 20 días después del inicio de los síntomas en los casos más graves. Las pruebas serológicas pueden realizarse mediante ELISA o pruebas de neutralización por reducción de placas (PRNT) (6). Ambas técnicas pueden presentar reactividad cruzada con otros flavivirus. La serología no puede diferenciar entre la inmunidad inducida por la vacuna por lo cual la confirmación requiere seroconversión en muestras de un intervalo de al menos 1 semana con un aumento de cuatro veces en la prueba de IgG en casos agudos y muestras convalecientes. No existen kits comerciales de ELISA validados para la detección de IgM. (6-7).

Se detectan en la literatura escasos datos en cuanto a las manifestaciones clínicas de la fiebre amarilla en pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS), con un solo caso fatal en un receptor de riñón (8).

PREVENCIÓN

El control de vectores (ver arbovirus) y la inmunización son los pilares de las estrategias de prevención. Debido al mayor riesgo de desarrollar eventos adversos, las contraindicaciones actuales para la vacunación contra la fiebre amarilla emitida por la OMS son niños menores de 9 meses, mujeres embarazadas o lactantes, personas con hipersensibilidad severa a los antígenos del huevo, inmunodeficiencia severa y mayores de 60 años (5). La mayoría de los estudios sobre vacunas a virus vivos atenuados en el postrasplante se limitan a observaciones y series de casos o informes. Uno de ellos, incluye 19 TOS con vacunación inadvertida contra la fiebre amarilla que no mostró eventos adversos graves (9). Un metaanálisis realizado en individuos inmunocomprometidos observó un evento adverso grave relacionado con la vacuna en un paciente con enfermedad autoinmune en tratamiento con metotrexato y corticoides. En este mismo análisis se describen 20 TOS que no informaron eventos adversos graves relacionados con la vacunación (10). Sin embargo, los números son pequeños y, por lo tanto, se continúa recomendando no administrar vacunas vivas atenuadas en esta población, limitando así el uso de estas vacunas al período pre trasplante. En el caso de que el paciente en lista de espera reciba la vacuna para fiebre amarilla recordar que el trasplante debe demorarse entre 30-60 días.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON FIEBRE AMARILLA

En la epidemia que afectó el sudeste de Brasil de diciembre de 2017 a abril de 2018, se realizó el primer trasplante hepático en un paciente con fiebre amarilla grave con resultado exitoso (11). A la fecha están descritos 23 pacientes trasplantados de hígado en Brasil, solo 6 (26%) sobrevivieron. Los pacientes que fallecieron tenían signos de reinfección por fiebre amarilla en el injerto hepático y/o pancreatitis necrotizante grave en la necropsia.

Las indicaciones precisas para el trasplante hepático en el contexto de la fiebre amarilla son desconocidas. Una característica clave que podría definir el pronóstico es la pancreatitis aguda, y la presencia de signos de pancreatitis necrotizante debe constituir una contraindicación para el trasplante hepático.

Debido a los viajeros que regresan de regiones endémicas o epidémicas en Brasil o África, el trasplante de hígado para la fiebre amarilla grave también se ha realizado en Argentina, Holanda y Francia (12).

RECOMENDACIONES PARA DONANTES

Se excluirán como potenciales donantes a aquellos pacientes que presenten una de las siguientes características:

- recuperados de un episodio confirmado de fiebre amarilla en los últimos 30 días
- pacientes no vacunados que retornaron de áreas endémicas o epidémicas de fiebre amarilla en los últimos 30 días
- pacientes que recibieron la vacuna de fiebre amarilla en las últimas 4 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol*. 2015; 64:160–73
2. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):850–6.
3. Faria NR, Kraemer MUG, Hill SC, Goes de Jesus J, Aguiar RS, Iani FCM, et al. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science*. 2018;361(6405):894–9
4. Tuboi SH, Costa ZGA, da Costa Vasconcelos PF, Hatch D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998–2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(2):169–75.
5. PAHO. Laboratory diagnosis of yellow fever virus infection. Pan American Health Organization. September 2018
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever: clinical & laboratory evaluation. 21 August 2015
7. Domingo C, Charrel RN, Schmidt-Chanasit J, Zeller H, Reusken C. Yellow fever in the diagnostics laboratory. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):1–15.
8. Pierrotti LC, Duarte-Neto AN, Song ATW, Ventura CG, David-Neto E, Sergio de Azevedo L. Fatal Yellow Fever in a kidney transplant patient. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 May 11 [cited 2019 May 26]
9. Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FLC, Boin I, Percegon L, Saber LTS, et al. yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2012;14(3):237–41.
10. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – a systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*. 2017;35(9):1216–26
11. Song ATW, Abdala E, de Martino RB, Malbouisson LMS, Tanigawa RY, Andrade GM, et al. Liver transplantation for fulminant hepatitis attributed to yellow fever: hepatology. *Hepatology*. 2019;69(3):1349–52
12. Michele I. Morris Camille Nelson Kotton Cameron R. Wolfe. *Emerging Transplant Infections*. 2021. Chapter: Yellow Fever: Prevention in Transplant Candidates and Emerging Treatment Data for Liver Transplant 1011–1026

INTRODUCCIÓN

El Virus Herpes Simplex, tipo 1 y 2 (HSV) se adquieren a partir de contacto con superficies infectadas, lesiones o raramente de material de donante infectado. Después de la infección primaria, el HSV establece latencia en los ganglios sensoriales y persiste de por vida con reactivaciones periódicas.

La seroprevalencia varía con la edad y estado socioeconómico. Se estima que el tipo 1 varía del 27% (entre los 14 a 19 años) al 60 % (entre 40 a 49 años), mientras que el virus tipo 2 tiene una seroprevalencia del 0,8% en el primer grupo y el 21,2% en el segundo en los Estados Unidos y en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) tienen una prevalencia similar a la distribución por edad que en la población en general (1,2).

En comparación con personas inmunocompetentes, los receptores de TOS diseminan el virus con mayor frecuencia, tienen manifestaciones clínicas más graves, y son más lentos para responder al tratamiento (3,4).

La mayoría de las enfermedades sintomáticas por HSV son el resultado de la reactivación de virus adquiridos previamente, particularmente temprano en el pos trasplante, o en el contexto del tratamiento anti rechazo. La Infección derivada de donante se describe en el trasplante de hígado, riñón y otros órganos y pueden ser de gravedad (5).

La presentación clínica más común de HSV es localizada con múltiples lesiones dolorosas en la zona bucolabial, genital o perianal que pueden ser vesiculares o ulcerativas.

En condiciones normales y en inmunocomprometidos, el HSV también puede reactivarse de manera retrógrada desde los ganglios dorsales al SNC para causar meningoencefalitis, mielitis transversa o meningitis linfocítica recurrente (meningitis de Mollaret).

Las formas más graves de enfermedad por HSV incluyen además de la afectación mucocutánea o visceral, esofagitis, hepatitis y neumonía. La fiebre, leucopenia y la hepatitis son los síntomas y signos de presentación más frecuentes de enfermedad diseminada. La neumonitis se describe en los receptores de todos los tipos de órganos, pero es más común en el trasplante de corazón-pulmón (4,5,6,7).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En la Tabla 1 se enumeran los métodos diagnósticos disponibles para HSV 1 y 2 y sus características.

Tabla 1: métodos diagnósticos HSV.

TEST	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Detección Directa Ac Fluorescentes	Rápido Específico de virus	Menor sensibilidad (40% - 90%) que la PCR Tipos de muestra limitados
Molecular. PCR	Más sensible (98%) Aplicable a múltiples muestras	No disponible en todos los centros Alto costo Resultado + excepto LCR requiere interpretación
Cultivo	Identificar tipo específico HSV Capaz de aislar virus para susceptibilidad a antivirales	Tiempo Laborioso Sensibilidad afectada por el almacenamiento y transporte (30% - 90%)

Cultivo Shell vial	Más rápido que el cultivo de tejidos (24-48 horas) Sensibilidad similar a cultivo de tejidos	Laborioso No desarrolla virus por fenotipos. Prueba de sensibilidad
Frotis de Tzanck	Rápido. Visualización directa. Se necesita una lesión fresca. Requiere experiencia. No específico para HSV o VZV (efecto citopático).	
Histopatología con inmunohistoquímica	Confirmación diagnóstica cuando PCR u otro test pueda representar contaminación.	Muestras más difíciles de adquirir. Largo tiempo de respuesta.
Serología	Útil para guiar riesgo pre trasplante estratificación y prevención.	Poca sensibilidad en infección aguda. IgM elevados falsos positivos

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En la tabla 2 se presentan los antivirales y dosis para el manejo de la prevención y el tratamiento de la infección por HSV (10,11,12,13).

Tabla 2: Manejo del HSV

INDICACIÓN	DROGA	COMENTARIOS
Prevención	Aciclovir (400 a 800 mg oral 2 veces al día) o Valaciclovir (500 mg oral 2 veces / día)	Administrar por al menos 1 mes post trasplante. Si rechazo reiniciar profilaxis (al menos 1 mes). Si recibe profilaxis para CMV con valganciclovir/ganciclovir no requerirá profilaxis adicional.
Enf. Mucocutánea	Aciclovir (400 mg comprimidos, 3 x día) o Valaciclovir (1000 mg comprimidos, 2 x día). Famciclovir (500 mg comprimido 2 x día) Aciclovir 5 mg / kg IV c/ 8h (ante intolerancia a vía oral o si la enfermedad es más extensa)	Inicio precoz de tratamiento se asocia a mejor resultado. Duración: hasta la curación completa de todas las lesiones o al menos 5 a 7 días
Enfermedad Severa/ Diseminada/ Visceral o Sistema nervioso central.	Aciclovir IV (10 mg / kg cada 8 h).	Duración: hasta la resolución de la enfermedad, o 14 días, y luego se puede administrar medicación oral. SNC: 21 días.

Queratitis	Tópico: Ganciclovir 0,15%. Trifluorotimidina 1%. Aciclovir 3% pomada. Oral: Aciclovir (400 mg cinco veces al día) Valaciclovir (1000 mg dos veces al día) Famciclovir (500 mg dos veces al día)	Considerar esteroides tópicos en queratitis estromal. Ganciclovir 5 veces al día hasta la curación y luego 3 veces al día durante una semana. Limitado por la toxicidad epitelial
Tratamiento supresivo	Aciclovir 400 c/ 12 hs VO.	En herpes genital recurrente
HSV Resistente Aciclovir	Foscarnet (80 - 120 mg / kg / día IV) Cidofovir IV (5 mg / kg IV x semana administrado con prorenid) Cidofovir tópico (1% gel una vez al día) Trifluridina tópica.	La resistencia debe ser confirmada por laboratorio. Reducir la inmunosupresión, si es posible

La prevalencia estimada de resistencia al aciclovir en inmunocomprometidos oscila entre el 2,1% y el 10,9% y es necesario estudiarla en pacientes cuyas lesiones no responden clínicamente a dosis apropiadas de terapia antiviral, aquellos con antecedentes previos a exposición al aciclovir y enfermedad recurrente.

Datos de vigilancia de 2004 en USA identificó una prevalencia del 2,5% de aislados de HSV como resistentes a aciclovir en receptores de órganos (14;15).

PUNTOS A RECORDAR DE INFECCIONES POR HSV EN TOS

- Alta prevalencia en la población adulta.
- La mayoría de las infecciones por HSV se diagnostican por la clínica.
- La PCR es el método diagnóstico de elección para muestra de lesiones y LCR.
- El cultivo y la detección de anticuerpos fluorescentes es un método alternativo cuando no se dispone de PCR.
- El cultivo puede ser útil cuando se sospecha resistencia a antivirales.
- El diagnóstico y tratamiento temprano se asocia con mejores resultados.
- Pacientes en tratamiento con antivirales para la prevención de profilaxis para CMV con antivirales activos contra HSV no necesitan profilaxis adicional.
- Se debe considerar la profilaxis específica del HSV para todos los HSV 1 y 2 que no están recibiendo profilaxis para CMV.
- Se puede considerar la reanudación de la profilaxis para los pacientes tratados por rechazo (con agentes que reducen las células T).

BIBLIOGRAFÍA

1. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose-Ram R. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14–49: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief*. 2018; 304:1-8.
2. QuickStats: age-adjusted* trends in the prevalence of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and herpes simplex virus type 2 (HSV-2) among adolescents and adults aged 14-49 years – United States, 1999-2000 through 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(6):203.
3. Naraqi S, Jackson GG, Jonasson O, Yamashiroya HM. Prospective study of prevalence, incidence, and source of herpesvirus infections in patients with renal allografts. *J Infect Dis*. 1977;136(4):531-540.
4. Greenberg MS, Friedman H, Cohen SG, Oh SH, Laster L, Starr S. A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemic patients. *J Infect Dis*. 1987;156(2):280-287
5. Martin-Gandul C, Stampf S, Hequet D, et al. Preventive strategies against cytomegalovirus and incidence of alpha-herpesvirus infections in solid organ transplant recipients: a nationwide cohort study. *Am J Transplant*. 2017;17(7):1813-1822.
6. Bruyn GW, Straathof LJ, Raymakers GM. Mollaret's meningitis. Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. *Neurology*. 1962; 12:745-753.
7. Kusne S, Schwartz M, Breinig Mk, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis*. 1991;163(5):1001-1007.
8. Smyth RI, Higenbottam Tw, Scott Jp, et al. Herpes simplex virus infection in heart-lung transplant recipients. *Transplantation*. 1990;49(4):735-739.
9. Hirschi S, Biondini D, Ohana M, et al. Herpes simplex virus 2 hepatitis in a lung transplant recipient: a diagnostic challenge. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(6):904-908.
10. Seale L, Jones CJ, Kathpalia S, et al. Prevention of herpesvirus infections in renal allograft recipients by low-dose oral acyclovir. *JAMA*. 1985;254(24):3435-3438.
11. Fiddian P, Sabin CA, Griffiths PD. Valacyclovir provides optimum acyclovir exposure for prevention of cytomegalovirus and related outcomes after organ transplantation. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl 1):S110-115.
12. Mertz GJ, Crichtlow CW, Benedetti J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA*. 1984;252(9):1147-1151
13. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *The Valaciclovir International Herpes Simplex*
14. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):242-249.
15. Piret J, Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(6):654-662

A. HERPESVIRUS 6 Y 7

INTRODUCCIÓN

Estos virus establecen una infección latente de por vida en el huésped después de la primoinfección, puede reactivar en el contexto de inmunosupresión.

Los herpes virus humano 6A (HHV-6A), 6B(HHV-6B) y 7 (HHV-7) son tres especies estrechamente relacionadas dentro de la subfamilia Betaherpesvirinae.

HHV-6A y HHV-6B son dos especies distintas, utilizan diferentes receptores, pero comparten aproximadamente el 90% de la identidad. Ambos tienen capacidad para integrarse al ADN humano, resultando en un HHV-6 cromosómicamente integrado (CI HHV6) en células germinales (1,2), por lo que el ADN de HHV-6 se transmite luego a la descendencia de una manera a través de líneas de células germinales. Las personas con CI HHV6 tienen al menos una copia del ADN del HHV-6 en cada célula y, por lo tanto, hay niveles persistentemente altos de ADN del HHV-6 detectable en sangre y muestras de tejidos, lo que puede complicar la interpretación de los estudios de diagnóstico (3).

Se estima que CI HHV6 ocurre en aproximadamente el 1% de los casos de la población en los Estados Unidos y Europa, con dos tercios de los casos secundario a HHV - 6B (4).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Se transmiten dentro de la población general a través del contacto con saliva infectada.

El 90% de los adultos son seropositivos para HHV-6 y HHV -7(5-9).

La mayoría de las infecciones después del trasplante son el resultado de la reactivación de virus latentes; también se ha descrito transmisión de HHV-6 derivada de donante.

La prevalencia estimada de reactivación del HHV-6 entre receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) varía ampliamente del 20% al 82% (10-16).

La mayoría de las reactivaciones en los receptores son secundarios a HHV-6B.

Los pocos datos que hay sobre infección activa por HHV-7 en el post trasplante muestran tasas de reactivación en los receptores que varían ampliamente entre 0% y 46%. La reactivación de HHV-6 y HHV-7 ocurre con mayor frecuencia por primera vez dentro de las primeras 2 a 4 semanas post TOS (17-25).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los eventos de reactivación en los receptores son asintomáticos.

Los síntomas que se han atribuido al HHV-6 incluyen: fiebre, supresión de médula ósea, como los más frecuentes; erupción cutánea, hepatitis, gastro duodenitis, colitis y neumonitis (21-23).

La encefalitis límbica secundaria a HHV-6 sólo se ha informado en unos pocos casos después del trasplante de órgano sólido, comparada con la de Trasplante de Células Hematopoyéticas (28, 37).

La enfermedad por HHV-7 ocasiona un síndrome febril inespecífico con trombocitopenia y supresión de la médula ósea (24-29).

Los pacientes pediátricos, trasplantados durante los primeros años de vida, son más propensos a adquirir

infección primaria por HHV-6 o HHV-7 después del trasplante.

En los niños los signos y síntomas atribuidos a la infección primaria o reactivación por HHV-6 son: fiebre, diarrea, erupción cutánea, convulsiones, linfopenia y aumento del nivel de alanina aminotransferasa, otros menos frecuentes son los vómitos, letargo, esplenomegalia y supresión de la médula ósea (26).

En los TOS pediátricos, son poco frecuentes la DNAemia del HHV-7 como la enfermedad sintomática por HHV -7(23, 24).

Se ha descrito relación entre el HHV-6 e infecciones fúngicas, además de fibrosis temprana por recurrencia del virus de la hepatitis C, en postrasplante hepático, y mayor riesgo de mortalidad post trasplante cardiopulmonar (32).

HHV-6 y HHV-7 han sido detectados en el líquido de lavado bronco alveolar, pero no está claro si la detección del virus contribuye al síndrome de bronquiolitis obliterante luego del trasplante de pulmón (33).

Se ha visto asociación entre el HHV-6 y HHV-7 con mayor riesgo de reactivación de enfermedad por CMV en adultos receptores de trasplante de riñón e hígado, sin embargo, se desconoce si las infecciones por HHV-6 y HHV-7 realmente potencian la enfermedad por CMV o si la presencia de estos virus, en cambio, representa inmunosupresores más intensivos y el riesgo concomitante de CMV. Así mismo se han asociado a rechazo del año injerto. Pero por la frecuente coinfección con CMV no se ha podido definir el rol de HHV-6 y HHV-7(34,35).

DIAGNÓSTICO

No se recomienda el monitoreo de forma rutinaria de la infección por HHV-6 o HHV-7.

Se solicitarán los siguientes estudios en contexto de cuadro clínico compatible. Ver Tabla I.

Tabla I: métodos diagnósticos HHV-6 y HHV-7

TÉCNICA	UTILIDAD	RECOMENDACIÓN PARA DIAGNÓSTICO EN TOS
PCR	Útil para diagnosticar una infección activa y seguimiento de la respuesta a la intervención. Puede ser cuantitativa o cualitativa. Puede solicitarse en Plasma o Suero, tejidos, BAL, LCR.	SI
Serología	Limitaciones en la sensibilidad en el post TOS	NO
Cultivo Viral	Es altamente específico para infección activa pero no está ampliamente disponible en la mayoría de los laboratorios.	NO
Histopatología con Inmunohistoquímica (IHQ)	Ante sospecha de enfermedad por HHV-6, se puede realizar una biopsia de tejido siempre que sea posible.	NO
Antigenemia	Reemplazada por la PCR	NO

La PCR cuantitativa del HHV-6 en plasma tiene una especificidad del 84% para replicación activa de virus. Sin embargo, RT-PCR tiene una especificidad del 98%.

Las PCR disponibles tanto para HHV-6 y HHV-7 están limitadas por la falta de estandarización y validación (36).

La detección de ADN por PCR de HHV-6 o HHV-7 no confirma infección.

Diagnóstico de Encefalitis por HHV-6:

Deben considerarse los síntomas clínicamente compatibles y la detección de ADN de HHV-6 en LCR. También pueden apoyar al diagnóstico cambios característicos observados por resonancia magnética (RM) (28, 37).

Fenómeno HHV6 cromosómicamente integrado:

Poco frecuente, pueden identificarse por la elevación persistente de la carga viral en sangre total, en células mononucleares de sangre periférica o por PCR, con pruebas de miembros de la familia u otras modalidades diagnósticas según sea necesario. Evitar la terapia antiviral innecesaria entre individuos que han elevado persistentemente cargas virales de HHV6 pero sin síntomas claramente atribuibles (38).

TRATAMIENTO

La mayoría de las infecciones por HHV-6 y HHV-7 son subclínicas y transitorias; por lo tanto, el tratamiento de la DNAemia asintomática no está recomendado.

No existen compuestos antivirales licenciados para infecciones por HHV-6 o HHV-7, y no hay ensayos randomizados y controlados que demuestren la eficacia antiviral para tratamiento de la enfermedad relacionada con HHV - 6 o HHV - 7 en los receptores de TOS. Solo hay datos in vitro, e informes clínicos limitados. Estudios in vitro sugieren patrones de susceptibilidad antiviral similares para el HH -6A. y HHV-6B (39).

HHV-6:

Ganciclovir, foscarnet, cidofovir y brincidofovir; cidofovir y foscarnet parecen exhibir acción más potente in vitro. Se han utilizado en el contexto de Infección y enfermedad por HHV-6 en los receptores de TOS (41).

Aciclovir es un inhibidor relativamente malo del HHV-6 (40).

HHV-7:

Cidofovir y foscarnet se han utilizado para el tratamiento de la infección y enfermedad por HHV-7 en los receptores de TOS debido a que inhiben la replicación in vitro.

Ganciclovir y aciclovir no resultan activos contra HHV-7 (40).

Recomendaciones de tratamiento:

- La mayoría de las infecciones por HHV-6 y HHV-7 son asintomáticas, transitorias y no requieren tratamiento antiviral.
- El tratamiento antiviral con foscarnet, ganciclovir o cidofovir debe iniciarse en el contexto de encefalitis por HHV-6.
- Se debe considerar el tratamiento para otros síndromes atribuibles a HHV-6 o HHV-7.
- En casos de enfermedad moderada o grave, el tratamiento antiviral puede complementarse con una reducción de la inmunosupresión.

PREVENCIÓN:

Profilaxis y terapia preventiva

- No se recomienda profilaxis antiviral y terapia antiviral preventiva para las infecciones por HHV-6 o HHV-7 después del TOS.
- No se recomienda el monitoreo de rutina para las infecciones por HHV-6 y HHV-7 después del TOS.

B-HERPESVIRUS HUMANO 8 (HHV-8)

INTRODUCCIÓN

Causante del Linfoma no Hodgkin de Células Grandes B (LNH-DCGB) y de la Enfermedad de Castleman Multicéntrica (ECM).

En los receptores de TOS el HHV-8 también se ha asociado con complicaciones graves no neoplásicas como síndrome hemofagocítico, pancitopenia, hepatitis y síndrome de citocinas inflamatorias del herpes virus asociado al Sarcoma de Kaposi (SK).

Infecta principalmente a las células B, los macrófagos y las células endoteliales ("Células fusiformes" en las lesiones de Sarcoma de Kaposi) y células epiteliales.

El virus puede establecer latencia de por vida después de una infección aguda.

La transmisión del virus ocurre principalmente a través de la saliva, pero puede transmitirse sexualmente a través del semen y secreciones cervicovaginales, verticalmente a través de la leche materna, por vía intravenosa consumo de drogas o transfusiones de sangre, y mediante trasplantes (42, 43, 44, 45, 46).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO:

Las tasas de seropositividad y de infección por HHV-8 tienen diversidad geográfica. Además, la falta de una prueba serológica estándar confunde estimaciones de seroprevalencia verdaderas. Un estudio en 2015 de seroprevalencia de HHV-8 en donantes de sangre en Argentina, evaluó 667 muestras de ADN, de Buenos Aires y NOA, bolivianos, paraguayos y peruanos. La prevalencia del HHV-8 fue mayor en el NOA (24,5%) en comparación con Paraguay (7,1%), Perú (6,6%), Buenos Aires (3,5%) y Bolivia (3,2%) ($p < 0,001$) (47).

Las tasas más altas de seropositividad al HHV-8 son encontradas en el Medio Oriente, Mediterráneo (5%-20%) y África subsahariana (> 50%).

A nivel mundial, la seroprevalencia combinada entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) se ha estimado que es del 33% y es de más del 40% entre los HSH que están infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

En regiones endémicas, el SK-PT comprende el 35% - 87,5% de todas las neoplasias postrasplante (48, 49).

La incidencia notificada por 100.000 personas-año es más alta en receptores de riñón que en receptores de hígado o corazón, siendo los menos frecuentes los receptores de trasplante de pulmón.

La seroconversión de HHV - 8 postrasplante en áreas endémicas se ha visto en el 14% - 33% de los pacientes. 50

Entre los receptores de aloinjertos de hígado, es más frecuente la transmisión derivada del donante y puede presentarse más precozmente con una enfermedad más agresiva en comparación a los receptores de otros órganos. Esto puede estar relacionado con el tamaño y vascularización del hígado o se sospecha que podría ser por la presencia de un reservorio más grande hepático de células infectadas (51).

El riesgo de SK en la población con TOS también es bajo, pero sigue siendo al menos 200 a 500 veces mayor que el observado en la población general (52).

Factores de riesgo:

- Seropositividad del HHV-8.8
- Mismatch de HLA-B.
- Origen africano o medio oriental.

- Trasplante de pulmón.
- Mayor edad al trasplante.
- Recibir agentes anti linfocíticos.

El SK después de un trasplante de riñón no contraindica el retrasplante (53).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Los pacientes infectados con HHV-8 pueden presentar manifestaciones tanto neoplásicas como no neoplásicas concomitantemente, y la DNAemia asociada es poco frecuente (54)

La gravedad, el momento y el tipo de enfermedad relacionada con el HHV- 8 puede diferir según el órgano trasplantado.

Los receptores de trasplante torácico y hepático presentan con mayor frecuencia signos y síntomas más graves.

Los pacientes pueden presentar signos y síntomas leves como fiebre, erupción maculopapular, linfadenopatías y citopenias.

Se ha reportado HHV-8 asociado a trastornos linfoproliferativos de células B, gammapatías clonales, hepatitis, insuficiencia de la médula ósea, y síndrome hemofagocítico.

El Sarcoma de Kaposi:

Es la enfermedad y neoplasia relacionada al HHV-8 en el post trasplante que se notifica con mayor frecuencia. En promedio el SK-PT se presenta dentro de los 13 meses (3 a 16 meses) después del trasplante y alcanza su punto máximo dentro del primer año, pero puede presentarse muchos años después (55,56).

El inicio también varía según el órgano trasplantado, con presentación más temprana después del trasplante de hígado en comparación con el trasplante de riñón.

La mayoría de las lesiones de SK-PT afectan la piel de las extremidades, tronco y superficies mucosas de la encía, paladar duro y blando y se ha asociado con carcinoma cutáneo de células escamosas.

La afectación visceral ocurre en el 10% de los SK-PT, el 50% de estas son en receptores de trasplante de hígado que pueden directamente implicar el aloinjerto.

Se han registrado tasas de mortalidad de hasta el 60% (57).

Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM):

Consiste en la transformación de células B a plasmablastos, que posteriormente se infiltran en múltiples ganglios linfáticos y distorsionan su arquitectura. Puede ser visto después de una infección o reactivación primaria por HHV-8 y típicamente se presenta con fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, y citopenias. Se asocia comúnmente con un aumento de IL-6 y producción de IL-10 (58).

Linfoma primario de efusiones (LPE):

Linfoma de cavidad corporal no Hodgkin causado por HHV-8. Puede afectar las superficies serosas de la pleura, el pericardio y el peritoneo y lleva una importante mortalidad a 1 año(59).

DIAGNÓSTICO.

En la Tabla 2 se describen los métodos diagnósticos para HHV-8

Tabla 2: Métodos diagnósticos para infección de HHV-8.

TÉCNICA	UTILIDAD	RECOMENDACIÓN SI/NO
PCR sangre	Muy útil para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con el HHV-8. Con menos consenso se puede utilizar para controlar la respuesta al tratamiento en pacientes postrasplante con enfermedades relacionadas con HHV-8 como SK, ECM y LPE;	SI
Serología	Sensibilidad y especificidad variable, desde el 60% al 100%. Utilidad limitada para el diagnóstico de la enfermedad relacionada con el HHV - 8. No se incluyen de forma rutinaria en el cribado del pre trasplante.	NO
Histopatología con Inmunohistoquímica (IHQ)	Ante la sospecha de síndromes de HHV-8, debe obtenerse biopsia en los sitios del tejido afectado (p. ej., tejido tumoral para SK, ganglio linfático para ECM, líquido pleural o ascítico para LPE). Su detección en sitios involucrados es útil para el diagnóstico de enfermedad relacionada al HHV- 8.	SI

TRATAMIENTO

El enfoque inicial para el tratamiento de la enfermedad neoplásica y no neoplásica asociada al HHV-8 se basa en una reducción o cese cuidadoso de la inmunosupresión farmacológica, aunque las pruebas que apoyan su eficacia se limitan a informes de casos.

La disminución de la inmunosupresión por sí sola puede resultar en una remisión completa hasta en un 30% de los pacientes con SK - PT.

En el contexto de HHV-8 relacionado a enfermedad, en particular SK - PT, los regímenes inmunosupresores que contienen inhibidores de la calcineurina (ICN) deben ser reemplazados por un inhibidor de la activación de células T (mTOR) como sirolimus, siempre que sea posible.

La regresión del SK ha sido rutinariamente descrito con los inhibidores de mTOR, su uso también puede estar asociado con un riesgo reducido de malignidad postrasplante.

Además, los inhibidores de mTOR promueven los efectos anti angiogénicos al alterar la expresión y función del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e interfieren con las vías específicas del virus necesarias para replicación.

Aunque los efectos anti proliferativos de los inhibidores de mTOR pueden ser beneficiosos, se han reportado casos de SK - PT con sirolimus.

Los antivirales no deben usarse de forma rutinaria para enfermedades relacionadas con el HHV-8.

Se debe realizar una consulta de oncología para pacientes con lesiones que no responden a la reducción de la inmunosupresión o el cambio a sirolimus.

Se puede usar quimioterapia tópica o intralesional y también radiación, así como quimioterapia citotóxica para casos graves o enfermedad visceral.

Los tratamientos para la ECM y los LPE están aún más limitados por la falta de estudios sólidos y de calidad.

Rituximab, un agente anti-CD20, utilizado para el tratamiento de la ECM en pacientes sin trasplante se ha mostrado prometedor y puede mejorar la supervivencia.

Dada la rareza del LPE, existen estudios de tratamiento limitados. Sin embargo, la quimioterapia sigue siendo la terapia de primera línea según lo permita el estado y condiciones comórbidas.

No hay evidencia convincente en este momento para apoyar el uso de la inmunoterapia adoptiva para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el HHV - 8(60, 61, 62, 63).

PREVENCIÓN

Dado que estamos en un área de baja endemia, en la Argentina, no está recomendado el monitoreo sistemático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daibata M, Taguchi T, Nemoto Y, Taguchi H, Miyoshi I. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood*. 1999;94(5):1545-1549.
2. Arbuckle Jh, Medveczky Mm, Luka J, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(12):5563-5568
3. Hall Cb, Caserta Mt, Schnabel K, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008;122(3):513-520.
4. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol*. 2012;22(3):144-155.
5. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med*. 2005;352(8):768-776
6. Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N Engl J Med*. 1992;326(22):1445-1450.
7. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Long CE, D'Heron N. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpes-virus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr*. 1998;133(3):386-389.
8. Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, Frenkel N. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol*. 1991;65(11):6260-6265.
9. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994;331(7):432-438.
10. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al. A prospective study of human herpesvirus-6 infection in renal transplantation. *Transplantation*. 1992;54(5):879-883. 11. Pilmore H, Collins J, Dittmer I, et al. Fatal human herpesvirus-6 infection after renal transplantation. *Transplantation*. 2009;88(6):762-765.
11. Potenza L, Luppi M, Barozzi P, et al. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. *N Engl J Med*. 2008;359(6):593-602.
12. Clark DA, Nacheva EP, Leong HN, et al. Transmission of integrated human herpesvirus 6 through stem cell transplantation: implications for laboratory diagnosis. *J Infect Dis*. 2006;193(7):912-916.
13. Kamble RT, Clark DA, Leong HN, Heslop HE, Brenner MK, Carrum G. Transmission of integrated human herpesvirus-6 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):563-566.
14. Bonnafous P, Marlet J, Bouvet D, et al. Fatal outcome after re activation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciH- HV-6A) transmitted through liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(6):1548-1551.
15. Rossi C, Delforge M-L, Jacobs F, et al. Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 2001;71(2):288-292.
16. Razonable RR, Paya CV. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8(8):651-658.
17. Singh N, Carrigan DR. Human herpesvirus-6 in transplantation: an emerging pathogen. *Ann Intern Med*. 1996;124(12):1065-1071.
18. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Linnavuori K, Taskinen E. Human herpesvirus-6 infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):702-707.
19. Lautenschlager I, Razonable RR. Human herpesvirus6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review. *Transpl Int*. 2012;25(5):493-502.
20. Yasui T, Suzuki T, Yoshikawa T, et al. Clinical course of human herpesvirus 6 infection in pediatric living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018;e13239.
21. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Husain S, et al. Utility of a monitoring strategy for human herpesviruses 6 and 7 viremia after liver transplantation: a randomized clinical trial. *Transplantation*. 2015;99(1):106-113.
22. Al Fawaz T, Ng V, Richardson SE, Barton M, Allen U. Clinical consequences of human herpesvirus-6 DNAemia in peripheral blood in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2014;18(1):47-51.

23. Lehto JT, Halme M, Tukiainen P, Harjula A, Sipponen J, Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and -7 after lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(1):41-47.
24. Kidd IM, Clark DA, Sabin CA, et al. Prospective study of human beta herpesviruses after renal transplantation: association of human herpesvirus 7 and cytomegalovirus co-infection with cytomegalovirus disease and increased rejection. *Transplantation*. 2000;69(11):2400-2404
25. Feldstein AE, Razonable RR, Boyce TG, et al. Prevalence and clinical significance of human herpesviruses 6 and 7 active infection in pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2003;7(2):125-129
26. Humar A, Kumar D, Caliendo AM, et al. Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73(4):599-604
27. Ylinen E, Lehtinen S, Jahnukainen T, et al. Human herpes virus 6 infection in pediatric organ transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2017;21(4):e12905.
28. Razonable RR, Rivero A, Brown RA, et al. Detection of simultaneous beta-herpesvirus infections in clinical syndromes due to defined cytomegalovirus infection. *Clin Transplant*. 2003;17(2):114-120.
29. Antón A, Cervera C, Pumarola T, et al. Human herpesvirus 7 primary infection in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008;85(2):298-302.
30. Razonable RR, Brown RA, Humar A, et al. Herpesvirus infections in solid organ transplant patients at high risk of primary cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2005;192(8):1331-1339
31. Neurohr C, Huppmann P, Leuchte H, et al. Human herpesvirus 6 in bronchoalveolar lavage fluid after lung transplantation: a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome? *Am J Transplant*. 2005;5(12):2982-2991.
32. Manuel O, Kumar D, Moussa G, et al. Lack of association between beta-herpesvirus infection and bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation*. 2009;87(5):719-725
33. Tong CY, Bakran A, Williams H, Cheung CY, Peiris JS. Association of human herpesvirus 7 with cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2000;70(1):213-216.
34. Chapenko S, Folkmane I, Ziedina I, et al. Association of HHV-6 and HHV-7 reactivation with the development of chronic allograft nephropathy. *J Clin Virol*. 2009;46(1):29-32
35. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6). *J Clin Virol*. 2010;48(1):55-57
36. Vinnard C, Barton T, Jerud E, Blumberg E. A report of human herpesvirus 6 - associated encephalitis in a solid organ transplant recipient and a review of previously published cases. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1242-1246.
37. Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(4):346-354.
38. Yoshida M, Yamada M, Chatterjee S, Lakeman F, Nii S, Whitley RJ. A method for detection of HHV-6 antigens and its use for evaluating antiviral drugs. *J Virol Methods*. 1996;58(1-2):137-143.
39. De Clercq E, Naesens L, De Bolle L, Schols D, Zhang Y, Neyts J. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. *Rev Med Virol*. 2001;11(6):381-395.
40. Bonnafous P, Bogaert S, Godet AN, Agut H. HDP-CDV as an alternative for treatment of human herpesvirus-6 infections. *J Clin Virol*. 2013;56(2):175-176.
41. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood*. 1996;88(2):645-656.
42. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*. 1995;86(4):1276-1280.
43. Riva G, Luppi M, Barozzi P, Forghieri F, Potenza L. How I treat HHV8/KSHV-related diseases in posttransplant patients. *Blood*. 2012;120(20):4150-4159.
44. Cannon MJ, Dollard SC, Smith DK, et al. Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2001;344(9):637-643.
45. Hladik W, Pellett Pe, Hancock J, et al. Association between transfusion with human herpesvirus 8 antibody positive blood and subsequent mortality. *J Infect Dis*. 2012;206(10):1497-1503.

46. MI Hulaniuk; H Garcia Rivello, E Mocetti, V Volonteri, D Kohan, B Elsner, E Frangi, S Bartoli, L Fortuny, Julieta. Prevalencia y Caracterización Genotípica Del Herpesvirus Humano Tipo 8 (HHV-8) En Argentina: Asociación con la ancestralidad de la población. Congreso; XI Congreso Argentino de Virología; 2015.
47. Gorsane I, Bacha MM, Abderrahim E, et al. Post kidney transplantation Kaposi 's sarcoma: the experience of a Mediterranean North African center. *Clin Transplant*. 2016;30(4):372-379.
48. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2013;13(1):214-221.
49. Riva G, Barozzi P, Quadrelli C, et al. Human herpesvirus 8 (HHV8) infection and related diseases in Italian transplant cohorts. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1619-1620.
50. Dollard SC, Douglas D, Basavaraju SV, Schmid DS, Kuehnert M, Aql B. Donor-derived Kaposi 's sarcoma in a liver-kidney transplant recipient. *Am J Transplant*. 2018;18(2):510-513.
51. Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. Comparison of de novo cancer incidence in Australian liver, heart and lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(1):174-183.
52. Bohelay G, Arzouk N, Levy P, et al. Outcome of second kidney transplantation in patients with previous post transplantation Kaposi's sarcoma: a French retrospective study. *Clin Transplant*. 2017;31:e13091.
53. Luppi M, Barozzi P, Schulz TF, et al. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1378-1385.
54. Marcelin A-G, Roque-Afonso A-M, Hurtova M, et al. Fatal disseminated Kaposi's sarcoma following human herpesvirus 8 primary infections in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2004;10(2):295-300.
55. Thaunat O, Mamzer Bruneel MF, Agbalika F, et al. Severe human herpesvirus-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with anti CD20 monoclonal antibody. *Blood*. 2006;107(7):3009-3010.
56. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23 year experience. *QJM*. 2005;98(3):205-214.
57. Patel A, Bishburg E, Zucker M, Tsang P, Nagarakanti S, Sabnani I. Concomitant Kaposi sarcoma and multicentric Castleman's disease in a heart transplant recipient. *Heart Lung*. 2014;43(6):506-509.
58. Christenson ES, Teply B, Agrawal V, Illei P, Gurakar A, Kanakry JA. Human herpesvirus 8-related primary effusion lymphoma after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2762-2766.
59. Van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MR, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c570.
60. Shaw RN, Waller EK, Offermann MK. Induction of human herpesvirus 8 gene expression in a posttransplantation primary effusion lymphoma cell line. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(3):631-634.
61. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002;8(2):128-135.
62. Nichols LA, Adang LA, Kedes DH. Rapamycin blocks production of KSHV/HHV8: insights into the anti tumor activity of an immunosuppressant drug. *PLoS One*. 2011;6(1):e14535.

E-HEPATITIS B

INTRODUCCIÓN

El virus de la Hepatitis B (VHB) es un virus de ADN con envoltura de doble cadena de la familia Hepadnaviridae. Aproximadamente un tercio de la población mundial tiene evidencia serológica de infección actual o pasada por VHB (1,2). La prevalencia de la infección crónica por VHB en la población general difiere drásticamente entre las diferentes regiones con tasas bajas (2 %) en Europa occidental y EE. UU.; tasas intermedias (2–8%) en países mediterráneos y Japón y altas tasas (8-20%) en el Sudeste Asiático y África Subsahariana (3,4). Argentina es considerada un país con endemidad baja para hepatitis B. Sin embargo, la distribución de casos no es pareja siendo mayor en centros urbanos que en zonas menos pobladas (5).

Las pruebas de marcadores serológicos de VHB son esenciales en el diagnóstico de la infección.

Tanto donante como receptor deben tener como mínimo en su evaluación las siguientes determinaciones (6,7)

- Antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg)
- Anticuerpo central de hepatitis B (anti-HBc)
- Anticuerpos de superficie contra hepatitis B (anti-HBs).

La interpretación de los marcadores serológicos del VHB se resume en la Tabla I.

Tabla I: Interpretación de las serologías.

INTERPRETACIÓN	HBsAg	anti-HBc total	anti-HBs	IgM anti-HBc
No infección No inmunidad	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Inmunizado (Vacuna)	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
Infección aguda	Positivo o Negativo	Positivo o Negativo	Negativo	Positivo
Infección crónica	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
Infección resuelta	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Infección resuelta/ Falso +/- Infección oculta/ Infección aguda en resolución.	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo

El manejo de VHB en trasplante (Tx) de órgano es complejo, siendo diferente si se trata de un Tx hepático u otro órgano. Es fundamental que la vacunación en los pacientes seronegativos para hepatitis B evaluados para trasplante sea efectuada en forma precoz, en lo posible antes de llegar a la insuficiencia del órgano, ya que la respuesta será mejor (7).

I. RECEPTOR CON HEPATITIS B CRÓNICA

Los agentes actualmente aprobados para el tratamiento de la hepatitis B son la lamivudina, el tenofovir (TDF o TAF) y el entecavir (ETV). Históricamente, lamivudina fue el principal agente antiviral utilizado para el tratamiento del VHB crónico. Más recientemente el entecavir y tenofovir dada su alta barrera genética han surgido como agentes seguros y efectivos (8).

I.A. Receptores hepáticos

La cirrosis por VHB es una indicación para Tx hepático. Dado que el nivel de ADN del VHB es un factor determinante de la reinfección post-Tx, todos los pacientes con infección por VHB que están en lista deben ser evaluados para tratamiento para bajar la carga viral tanto como sea posible. Los factores de riesgo para recurrencia en el injerto incluyen: carga viral (CV) elevada al momento del Tx (mayor 2×10^4), niveles altos de inmunosupresión, Hbe Ag +, y falta de adherencia a la profilaxis. En caso de hepatitis fulminante o coinfección con virus delta, la recurrencia es menor (7).

El diagnóstico de recurrencia se define por la reaparición de HBsAg luego del trasplante, generalmente asociado a viremia (VHB-DNA). Se recomienda el monitoreo al menos cada 3 meses con ambos métodos (7).

La profilaxis con inmunoglobulina específica de VHB (HBIG) representa una estrategia eficaz para reducir el riesgo de recurrencia después del trasplante hepático. Desafortunadamente, el uso a largo plazo de HBIG presenta altos costos. Por ello, recientemente se ha postulado el uso de profilaxis basada únicamente en agentes antivirales. Un metaanálisis de 51 estudios mostró una disminución del riesgo con la combinación de HBIG + antivirales. El tratamiento combinado HBIG + antiviral redujo la reaparición del VHB respecto a antiviral solo (OR = 0,22; IC 95% = 0,16-0,30; $p < 0,0001$).

Actualmente la recomendación es utilizar HBIG asociada a un antiviral (entecavir o tenofovir), según el perfil de resistencia del virus de cada paciente, con lo cual se ha logrado una importante disminución de las recurrencias. La discontinuación de HBIG puede ser considerada en pacientes con VHB-DNA baja o indetectable al momento del trasplante. En caso de recurrencia luego del trasplante se debe realizar tratamiento antiviral adecuado al perfil de resistencia de cada individuo. (7)

Como resultado de la terapia antiviral eficaz, el uso de la inmunización pasiva (HBIG) ha disminuido en los receptores de trasplante hepático con VHB crónico y algunos centros han dejado de usarla por completo (9). También se observan excelentes resultados en los receptores de trasplantes de riñón y corazón con VHB crónico que se manejan solo con terapia antiviral (10).

Recomendaciones

- Las personas con cirrosis descompensada debido a la hepatitis B deben recibir tratamiento en unidades especializadas en hígado y se debe evaluar si los pacientes pueden ser candidatos para un Tx de hígado.
- Las personas con cirrosis descompensada y VHB-DNA detectable, requieren tratamiento antiviral. Entecavir y tenofovir son los agentes antivirales de primera línea y deben continuar indefinidamente.
- En individuos HBsAg positivos considerados de alto riesgo de recurrencia. Se recomienda la terapia con un antiviral potente (ETV, TDF o TAF) de por vida combinada con HBIG a corto plazo desde el momento del Tx.

I.B. Receptores de trasplante de órgano sólido no hepático

Los candidatos a Tx cardíaco, pulmonar y pancreático no tienen factores de riesgo especiales para ser portadores de infección por VHB, la prevalencia en esta población se asemeja a la de la población general. En los pacientes en hemodiálisis, el índice de infección por VHB es un poco mayor que la población general, pero con una considerable disminución con respecto a años previos por mejor implementación de medidas de control de infecciones y mejor vacunación (7).

La infección por VHB no es una contraindicación para el Tx renal o intratorácico, aunque se requiere un estudio pre-Tx a los fines de determinar necesidad de tratamiento previamente o en el momento del Tx según índices de actividad de la enfermedad. En aquellos con alta carga viral y fibrosis avanzada deberá considerarse uso de antivirales potentes (ETV/TDF) y solo deben ser trasplantados si tienen respuesta virológica completa, función de síntesis normal y no tienen hipertensión portal. En caso de cirrosis o hepatopatía crónica avanzada se debe evaluar la necesidad del trasplante combinado (12,13).

Los pacientes receptores de órgano con hepatitis B crónica que no se encuentren en tratamiento antes del Tx, deberán iniciar tratamiento antiviral en el momento del trasplante y continuar indefinidamente a los fines de evitar reactivación.

En los pacientes que negativizan HbsAg y desarrollan HbsAc (hepatitis B “pasada”), existe la posibilidad de la reactivación en el post-Tx, por lo cual deben ser monitorizados periódicamente con hepatograma, VHB-DNA cada 3-6 meses y HBsAg anualmente iniciando antivirales si el HBsAg se positiviza o si aumenta progresivamente la carga viral. Aunque el riesgo de reactivación en este contexto es bajo, cuando ocurre, se ha descrito una rápida progresión de la hepatopatía. Algunos centros utilizan la profilaxis en pacientes con mayor riesgo (inmunosupresión intensa, rituximab-timoglobulina). Alternativamente, otros centros optan por monitoreo con VHB-ADN y HBsAg e iniciar tratamiento con su positividad (14,15).

Recomendaciones (Tabla 3):

- Se deben evaluar los candidatos a Tx no hepáticos con VHB crónico para la necesidad de tratamiento por un especialista con experiencia en VHB previo al Tx.
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada deben ser considerados para el trasplante combinado.
- Hepatitis B pasada (HBsAg negativo, anti-HBc positivo ± anti-HBs positivo):
 - a. La profilaxis antiviral de rutina no se recomienda. Monitoreo con VHB-ADN y HBsAg cada 3 a 6 meses durante al menos el primer año después del trasplante y durante los períodos de mayor inmunosupresión.
 - b. Se puede considerar antiviral en aquellos de mayor riesgo de reactivación (p. ej., inmunosupresión intensa) por un tiempo limitado 6-12 meses.
- HBsAg positivo: tratamiento con ETV y TDF, continuar en forma indefinida.

2. DONANTE ANTI-HBC POSITIVOS (ANTI-HBS POSITIVOS O NEGATIVOS; HBSAG NEGATIVOS)

2.B. Receptores de trasplante hepático (o combinado que incluya hígado)

Existe un riesgo significativo de transmisión de VHB a receptores de hígados de donantes anti-Hbc+ sin esquema de profilaxis (16,17). Las tasas de hepatitis de novo sin profilaxis fueron del 58 % en VHB no inmunes; 18% en vacunados previamente; 14% en anti-Hbc + aislado y 4% en receptores naturalmente inmunes (18). Es por este motivo que todos los receptores deberán recibir profilaxis antiviral desde el primer día posoperatorio y de por vida. Si bien podría usarse cualquier antiviral (lamivudina, RTV, TDF o TAF), la sugerencia es usar lamivudina. En pacientes adherentes a la profilaxis no es necesario monitorizar la efectividad de la profilaxis, salvo en casos donde exista una alteración de hepatograma que no pueda explicarse por diagnósticos alternativos (7).

La adición de HBIG no confiere una protección superior a la de lamivudina sola. Saab y colaboradores, demostraron una tasa de hepatitis de novo del 2,7 % con la profilaxis con lamivudina en comparación con el 3,6 % con lamivudina más HBIG (17). Este hallazgo también se confirmó en una revisión sistemática (16).

Un estudio retrospectivo de 119 pacientes con Tx hepático sin VHB crónico que recibieron hígados con anti-Hbc positivos mostró diferencias mínimas en las tasas de hepatitis de novo al comparar lamivudina (5/62, 8 %) con adefovir (5/33, 15 %), tenofovir (0/3), o entecavir (0/1) (19). Un estudio reciente utilizó un modelo de Markov demostró que la lamivudina sigue siendo la opción más rentable para prevenir la hepatitis de novo en el contexto de donantes anti-Hbc positivos (20).

Recomendación (Tabla 3) tratamiento con antivirales (lamivudina) a largo plazo.

2.B. Receptores de trasplante de órgano sólido no hepático

Un estudio de la base de datos United Network for Organ Sharing (UNOS) demuestra que durante el seguimiento de receptores de órganos anti-HBc positivos estos presentaban mayor seroconversión de anti-HBc (0,011 vs 0,005 $p < 0,002$) pero con similar conversión de HBsAg (0,001 vs 0,003) en comparación con los donantes anti-HBc negativos (21).

El riesgo de transmisión depende de la inmunidad del receptor contra el VHB. Se ha demostrado que la vacunación contra el VHB antes del trasplante, con títulos de anti-HBs > 10 UI/L, protege a los receptores renales de donantes de anti-HBc+ (22). No se ha observado hepatitis clínica en individuos inmunizados después de un trasplante renal, sin embargo, en raras ocasiones, los individuos presentan una seroconversión anti-HBc asintomática después del trasplante de donantes anti-HBc+. Pero no está claro si esto realmente representa una hepatitis de novo (23).

En un estudio observacional de centro único de 46 receptores de riñón o páncreas de órganos anti-HBc+, no hubo evidencia de transmisión del VHB después de una mediana de 36 meses de seguimiento. Los receptores inmunes no fueron tratados mientras que los demás fueron tratados con lamivudina durante 1 año (24).

Hay menos datos disponibles en cuanto a los resultados para trasplante intratorácico. Un análisis de los datos de UNOS comparó los resultados de 13.233 receptores de órganos de donantes anti-HBc- con 333 receptores de órganos anti-HBc+ para trasplante de pulmón y corazón-pulmón. Aunque la mortalidad a un año fue más alta en el grupo de donantes anti-HBc+ en el análisis no ajustado, no hubo una diferencia significativa en la mortalidad a cinco años, y el estado del donante anti-HBc+ no fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad a uno o cinco años en el análisis multivariado. Con respecto a la mortalidad no ajustada a un año, los autores postularon que los pacientes descompensados con necesidad urgente de Tx pueden haber tenido más probabilidades de recibir órganos de donantes anti-HBc+ (25).

La suma de 5 estudios con 122 trasplantes proporciona datos sobre el riesgo de transmisión de donantes de corazón anti-HBc+. Los primeros estudios informaron datos de pacientes sin profilaxis y no revelaron ninguna transmisión del VHB en más de 80 pacientes. Un estudio posterior incluyó 33 trasplantes, de los cuales solo 5 recibieron profilaxis con lamivudina por 6 meses y detectaron sólo un receptor anti-HBs- (sin profilaxis) que desarrolló hepatitis de novo clínicamente significativo a los 10 meses después del Tx (7).

Recomendación (Tabla 3):

- Receptor con anti-HBs mayor o igual a 10 UI/II: no requiere profilaxis ni controles específicos posteriores al Tx.
- Receptor con anti-HBs menor a 10 UI/II: profilaxis con lamivudina durante 6-12 meses post-Tx.

3- DONANTES HBSAG POSITIVOS

3.A. Receptores de trasplante hepático (o combinado que incluya hígado)

Un análisis retrospectivo de los datos de UNOS revisó los resultados en 92 receptores de hígados HBsAg+ (26), no hubo diferencias en la supervivencia del paciente o del injerto en comparación con los receptores de donantes de hígados HBsAg-. En un estudio de un solo centro de China, 23 receptores de hígados HBsAg+ (seguimiento 10 a 38 meses) presentaron tasas de supervivencia al año del paciente y del injerto del 78,3 % (18/23) y del 73,9 % (17/23), respectivamente. Aunque la tasa de recurrencia de la infección por VHB fue del 100 % y todos los pacientes permanecieron con HBsAg+, no se encontró disfunción hepática, pérdida del injerto o muerte relacionados con la recurrencia de la infección por VHB (27).

El uso de hígados de donantes HBsAg+ solo debe considerarse cuando se haya descartado una enfermedad hepática significativa del donante mediante un examen histológico. El uso de HBIG rara vez logra negativizar el HBsAg (7).

Recomendaciones (Tabla 3):

- Los hígados HBsAg+ solo deben considerarse cuando la histología ha descartado una enfermedad hepática significativa del donante.
- Los órganos de donantes HBsAg+ pueden ser cuidadosamente considerados después de una evaluación individualizada del riesgo y los beneficios y consentimiento apropiado del paciente.
- Todos los receptores de un hígado de un donante HBsAg positivo deben ser tratados con entecavir o tenofovir desde el momento del Tx.

3.B-receptores de trasplante de órgano sólido no hepático

La utilización de riñones de donantes infectados con el virus de la hepatitis VHB representa una oportunidad para disminuir la brecha entre la oferta y la demanda de órganos. Las vacunas altamente eficaces y las terapias antivirales permiten trasplantar estos órganos con un riesgo insignificante para el receptor. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar mejor las estrategias de protección óptimas para estos receptores (28, 29). Jiang y colaboradores, describieron 65 receptores de riñón anti-HBs- que recibieron riñones HBsAg+. El manejo de la profilaxis no fue uniforme en los receptores. Después de un seguimiento medio de 30 meses, sólo un receptor adquirió HBsAg, pero sin daño hepático, ni VHB ADN detectable (30). Otro estudio en 43 receptores HBsAg- con títulos de anti-HBs >100 UI/L de donante HbsAg+, HBsAg-. Ninguno adquirió elVHB, incluidos 20 pacientes que no recibieron profilaxis (15). Hasta la fecha hay un solo reporte en la literatura de un Tx renal previamente inmunizado que adquirió una VHB fulminante fatal 16 meses después de Tx de un donante HbsAg+. Este paciente recibió HBIG y una dosis suplementaria de la vacuna contra elVHB, no recibió profilaxis antiviral (31).

Existen datos limitados para el uso de donantes de HBsAg+ en el trasplante de corazón. La mayoría de los datos disponibles son publicados por un grupo en Taiwán. En 2 de 36 receptores de donantes HBsAg+, se observó adquisición de HBsAg. Estos datos limitados sugieren que la vacunación pre trasplante es eficaz y posiblemente la profilaxis HBIG postrasplante puede prevenir la transmisión del VHB de corazones de donantes HBsAg+. No existen datos sobre el uso de donantes de HBsAg+ en el trasplante de pulmón (7).

Recomendación (tabla 3):

- Si bien los órganos de donantes HBsAg+ no se trasplantan de forma rutinaria se puede considerar donantes HBsAg+ en candidatos a Tx urgente con posterior HBIG / profilaxis antiviral y consentimiento informado.
- Se recomienda profilaxis indefinida con entecavir o tenofovir para todos los receptores.
- Se debe considerar HBIG en todos los receptores cuando el título de anti-HBs es <100 UI/L.
- Seguimiento con VHB ADN con o sin HBsAg cada 3 meses durante 1 año y luego cada 3 a 6 meses indefinidamente.

Tabla 2: Ajuste de dosis en paciente con insuficiencia renal

eGFR, mL/min	Lamivudina	Entecavir	Tenofovir Alafenamida	Tenofovir Difumarato
≥ 50	100 ó 150 mg/d	0,5 mg/d	25 mg/d	300 mg/d
30-49	100 ó 150 mg/d	0,5 mg cada 48 hs	25 mg/d	300 mg cada 48 hs
10-29	100 ó 150 mg cada 48 hs	0,5 mg cada 72 hs	25 mg/d†‡	300 mg cada 72-96 hs
< 10 y/o diálisis	100 ó 150 mg cada 72-96 hs†	0,5 mg por semana†	25 mg/d†‡	300 por semana†§

†Administrar luego de la sesión de diálisis en caso de que la toma coincide con un día de diálisis. ‡No utilizar con eGFR < 15 mL/min si el paciente no está en diálisis. § No hay evidencia para hacer recomendaciones en pacientes con eGFR < 10 mL/min si no está en diálisis.

Dado que las pautas de dosificación cada 72 hs o 96 hs pueden llevar a confusión y falta de adherencia, se sugiere en estos casos coordinar con el paciente en qué días de la semana tomará los antivirales (ej: miércoles y jueves)

Tabla 3: Recomendaciones

	Receptor Hepático	Receptor no hepático
Receptor VHB crónica	ETV, TDF o TAF de por vida combinada con HBIG a corto plazo desde el momento del trasplante	HBsAg +: ETV, TDF, TAF en forma indefinida. VHB pasada: ETV, TDF, TAF para alto riesgo o monitoreo en bajo riesgo.
Donante Anti-HBc +	Lamivudina a largo plazo	Anti-HBs+: no profilaxis Anti-HBs-: lamivudina por 6-12 meses
Donante HBsAg + (evaluar riesgo beneficio y consentimiento informado).	Descartar enfermedad hepática del injerto. ETV, TDF o TAF de por vida combinada con HBIG a corto plazo desde el momento del trasplante.	ETV, TDF o TAF de por vida Anti-HBs < 100 UI/l: HBIG a corto plazo desde el momento del trasplante

Anti-HBs: anticuerpo anti antígeno S VHB; ETV: entecavir; HBIG: Inmunoglobulina específica VEB; HBsAg: Antígeno de superficie VHB; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir difumarato; VHB: virus hepatitis B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts H, Kruszon-Moran D, Ly KN, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. *Hepatology*. 2016;63(2):388-397. 7.
2. Kowdley KV, Wang CC, Welch S, Roberts H, Brosgart CL. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign born persons living in the United States by country of origin. *Hepatology*. 2012;56(2):422-433.
3. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395–403.
4. Kao JH. Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 1: 415–430.
5. Daniel Stecher, Nathalia Katz, Carla Vizzotti. Hepatitis B en Argentina. Situación actual y estrategia de vacunación universal para su control y eliminación Actualizaciones en SIDA e infectología 2014 23(83):18-21
6. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies. 2014. Available from: http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/OPTN_Policies.
7. Huprikar, L. Danziger-Isakov, J. Ahn, et al , Solid Organ Transplantation From Hepatitis B Virus–Positive Donors: Consensus Guidelines for Recipient Management American Journal of Transplantation 2015; 15: 1162–1172
8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661–662.
9. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant* 2013; 19: 3–26.
10. Levitsky J, Doucette K. Practice ASTIDCo. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 147–168
11. Quirino Lai, Gianluca Mennini, Francesco Giovanardi, et al. Immunoglobulin, nucleos(t)ide analogues and hepatitis B virus recurrence after liver transplant: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* .2021 Aug;51(8):e13575
12. MacConmara MP, Vachharajani N, Wellen JR, et al. Utilization of hepatitis B core antibody-positive donor liver grafts. *HPB* 2012; 14: 42–48
13. Singh G, Hsia-Lin A, Skiest D, Germain M, O'Shea M, Braden G. Successful kidney transplantation from a hepatitis B surface antigen-positive donor to an antigen-negative recipient using a novel vaccination regimen. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 608–611
14. Tuncer M, Tekin S, Yucetin L, Sengul A, Demirbas A. Hepatitis B surface antigen positivity is not a contraindication for living kidney donation. *Transplant Proc* 2012; 44: 1628–1629.
15. Chanchaoentana W, Townamchai N, Pongpirul K, et al. The Outcomes of kidney transplantation in Hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative recipients receiving graft from HBsAg-positive donors: A retrospective, propensity score-matched study. *Am J Transplant* 2014; 14: 2814–2820.
16. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J Hepatology* 2010; 52: 272–279
17. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core AT donors: A systematic review. *Liver Transplant* 2010; 16: 300–307
18. Skagen CL, Jou JH, Said A. Risk of de novo hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts - a systematic analysis. *Clin Transplant* 2011; 25: E243–E249.
19. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, et al. Prevention of de novo hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: A 12-year experience. *Transplantation* 2013; 95: 960–965.
20. Wright AJ, Fishman JA, Chung RT. Lamivudine compared with newer antivirals for prophylaxis of hepatitis B core antibody positive livers: A cost-effectiveness analysis. *Am J Transplant* 2014; 14: 629–634.
21. Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, Cho YW. Impact of hepatitis B core antibody status on outcomes of cadaveric renal transplantation: Analysis of United network of organ sharing database between 1994 and 1999. *Transplantation* 2002; 73: 85–89
22. Pilmore HL, Gane EJ. Hepatitis B-positive donors in renal transplantation: Increasing the deceased donor pool. *Transplantation* 2012; 94: 205–210.

23. De Feo TM, Grossi P, Poli F, et al. Kidney transplantation from antiHBc_p donors: Results from a retrospective Italian study. *Transplantation* 2006; 81: 76–80
24. Akalin E, Ames S, Sehgal V, Murphy B, Bromberg JS. Safety of using hepatitis B virus core antibody or surface antigen-positive donors in kidney or pancreas transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 364–366.
25. Dhillon GS, Levitt J, Mallidi H, et al. Impact of hepatitis B core antibody positive donors in lung and heart-lung transplantation: An analysis of the United Network For Organ Sharing Database. *Transplantation* 2009; 88: 842–846.
26. Saidi RF, Jabbour N, Shah SA, Li YF, Bozorgzadeh A. Liver transplantation from hepatitis B surface antigen-positive donors. *Transplant Proc* 2013; 45: 279–280.
27. Ju W, Chen M, Guo Z, et al. Allografts positive for hepatitis B surface antigen in liver transplant for disease related to hepatitis B virus. *Exp Clin Transplant* 2013; 11: 245–249.
28. Brooke T, Carnemolla, Heather L Kutzler, Hillary A Kuzaro et al Use of hepatitis B viremic donors in kidney transplant recipients: A single center experience. *Transpl Infect Dis* 2022 Aug;24(4):e13872.
29. Saro Khemichian, Jeffrey Kahn, Norah A Terrault Use of Hepatitis B Virus-Positive Organs in Organ Transplantation *Clin Liver Dis* .2021 Nov;25(4):841-857.
30. Jiang H, Wu J, Zhang X, et al. Kidney transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors into hepatitis B surface antibody positive recipients: A prospective nonrandomized controlled study from a single center. *Am J Transplant* 2009; 9: 1853–1858.
31. Magiorkinis E, Paraskevis D, Pavlopoulou ID, et al. Renal transplantation from hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive donors to HBsAg-negative recipients: A case of posttransplant fulminant hepatitis associated with an extensively mutated hepatitis B virus strain and review of the current literature. *Transplant Infect Dis* 2013; 15: 393–399

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un ARN virus pequeño con envoltura. Pertenece al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. Posee un genoma de cadena sencilla. La infección aguda es por lo general asintomática, mientras que la infección crónica produce daño hepático que puede llevar a la fibrosis, cirrosis con aumento del riesgo de padecer hepatocarcinoma (1).

La prevalencia global de seropositividad contra el VHC es del 1.6% (115 millones de infectados a nivel mundial, con 80 millones de personas infectadas crónicamente) (1).

El test de ELISA detecta anticuerpos no neutralizantes contra el VHC. Esta prueba puede ser negativa en fases precoces de la infección (período ventana) y en huéspedes inmunocomprometidos. La utilización del ELISA como método de screening trae también aparejado otro problema ya que la positividad no necesariamente indica infección presente pudiendo indicar infección previa (anticuerpos de fase de convalecencia) o, en algunos casos menos frecuentemente, ser falsos positivos. El gold estándar para el diagnóstico de esta infección es la PCR contra el ARN viral detectada en suero. Es decir que el marcador más valioso para predecir transmisión por el órgano trasplantado es la presencia de viremia detectada por PCR (1).

Se recomienda utilizar inmunoensayos de tercera generación con capacidad para detectar anticuerpos (Ac) a antígenos recombinantes del Core (NS3, NS4 y NS5), con alta sensibilidad y especificidad (alrededor del 99%) y con un período ventana alrededor de las 6-7 semanas. En todos los donantes anti-VHC positivos y en donantes anti-VHC negativos de alto riesgo (tabla 1), se recomienda la determinación de ARN-VHC por PCR dado que permite reducir el periodo ventana (desde la infección hasta la positividad de Ac anti-VHC) a los 3-5 días del periodo eclipse (desde la infección hasta la positividad del ARN-VHC). En estas situaciones siempre ha de solicitarse la realización de PCR aunque el resultado vaya a obtenerse de forma diferida en el post trasplante.

Tabla 1 Donantes de alto riesgo

- Hemodilución de la muestra
- Donantes neonatos (debido a la inmadurez de su sistema inmune).
- Presencia de factores de riesgo (12 meses anteriores a la donación)
- Población carcelaria.
- Usuarios de drogas vía parenteral o intranasal.
- Convivientes con pacientes diagnosticados de VHC
- Personas con múltiples parejas sexuales.
- Trabajadores de la salud.
- Cirugías previas con inseguridad sanitaria.
- Tatuajes o piercing

El riesgo de transmisión al utilizar un órgano de un donante VHC positivo en un receptor negativo para este virus se aproxima al 100%. Estudios previos han demostrado que la cinética de replicación viral es muy rápida y que en poco tiempo después del trasplante ya se detecta ARN viral en sangre. Por otra parte, la adquisición de novo de esta infección en el momento del trasplante, suele asociarse a un curso más agresivo (hepatitis lobular aguda), y rápida progresión a fibrosis (50% al año) y un riesgo aumentado de muerte por enfermedades infecciosas y/o fibrosis colestática (1). Hay que destacar que estos datos son de la era previa a los tratamientos antivirales de acción directa (DADs) los cuales cambiaron drásticamente el curso de la enfermedad.

DONANTE VHC POSITIVOS/ RECEPTORES VHC POSITIVOS

La cirrosis por VHC era una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático y, hasta la aparición de los nuevos tratamientos de alta eficacia la reinfección del injerto era universal (1). En cuanto otros órganos el más estudiado es el renal; en este grupo de pacientes la infección VHC no es una contraindicación para el trasplante, pero se recomienda una evaluación por un especialista en hepatitis para evaluar el grado de hepatopatía que presenta y ver necesidad de trasplante hepático acompañante (21). Está claro que los receptores VHC + se benefician con el tratamiento antiviral de alta eficacia lo que no queda claro cuál es el momento óptimo (pre o post trasplante) para indicar el mismo. El momento del tratamiento, debe individualizarse y considerar el tiempo de espera promedio en lista y la disponibilidad del donante virémico. En cuanto a los pacientes que se encuentran en lista de un trasplante hepático se debe considerar el tratamiento en aquellos pacientes que presentan un MELD ≤ 20 ya que podría retardar o eliminar la necesidad del trasplante (22,23,24,25,26).

Datos del análisis de la base de datos de “US Organ Procurement and Transplantation Network” (OPTN) demostraron que la utilización de donantes de riñones cadavéricos VHC + (en receptores positivos para este virus) se asociaban a una supervivencia significativamente mayor que aquellos que continuaban en lista de espera ($p < 0,001$ RR de 1,43) (2). Por ende, para el trasplante renal, se debe considerar el uso de injertos de donantes VHC positivos para los pacientes con infección por el VHC ya que los datos actuales indican una mejor supervivencia en comparación con la permanencia en lista de espera (2,3,4,5,6).

Otro estudio de la base de datos del registro científico de la OPTN también evaluó los resultados a largo plazo de injertos VHC positivos en receptores hepáticos VHC positivos. El índice de riesgo ajustado para muerte fue similar para el receptor VHC +/donantes VHC - en comparación con el receptor VHC + /donante VHC + (1,176 vs 1,165, $P = 0,91$) (7). Por lo tanto, los injertos de donantes positivos para el VHC pueden ser considerados como una fuente segura y eficaz para la donación de receptores de hígado VHC +. El gran problema en este órgano es el riesgo de que el injerto trasplantado pudiera tener etapa avanzada de fibrosis (8,9). Un estudio realizado en receptores VHC positivos de órganos hepáticos VHC positivos en 5 centros de EE. UU. (99/1206 recibieron un injerto VHC positivos) a quienes se le realizaba en forma programada biopsia post trasplante detectaron una tasa de fibrosis avanzada mayor en los donantes VHC + vs los negativos. Estudios estratificando al donante por edad detectaron que la fibrosis avanzada se asociada a edad del donante > 45 años (HR = 1.76, IC 95% 1.06-2.93, $P = 0.03$) (10).

Como se nombró previamente, la nueva terapia de alta eficacia para el tratamiento de este virus mejora dramáticamente la supervivencia posterior al trasplante ya que presenta una alta efectividad para erradicar el virus o sea respuesta virológica sostenida (RVS). La respuesta al tratamiento es tan buena como en pacientes sin trasplante (estudios VHC-TARGET, SOLAR-1, SOLAR-2) (1). Esto llevó a un aumento de la tasa de utilización de los injertos VHC + de 6,9% (2010) a 16,9% (2015). A pesar de estos datos, la tasa de descarte de un órgano VHC + sigue siendo casi el doble que la de los órganos negativos para este virus (13).

DONANTES VHC POSITIVOS/RECEPTORES VHC NEGATIVOS

Con la incorporación de los nuevos tratamientos para el VHC se comenzaron a realizar estudios pilotos con donantes VHC positivos en receptores VHC negativos. A la fecha hay estudios en trasplantes renales, cardíacos, pulmonares y hepáticos y no han tenido mayores complicaciones y presentan resultados alentadores (14,15,16,17). En todos los casos los pacientes recibieron tratamiento antiviral en el post trasplante con RVS los que alcanzaron el seguimiento para dicho fin. En todos estos casos el ARN del VHC es el marcador de viremia y es detectable dentro de la semana de realizado el trasplante (18).

Desde un punto de vista clínico, la transmisión esperable del VHC es manejable dado que la historia natural de la infección (aunque acelerada en el contexto de un trasplante, particularmente hepático) es relativamente lenta, lo que permite tratar la infección antes de que ésta induzca una enfermedad significativa.

A esto se suma que el tratamiento de la infección por VHC con DADs es altamente eficaz, seguro y carente de efectos secundarios significativos en receptores de un TOS (27). La transmisión esperable del VHC ofrece

beneficios al sistema y al potencial receptor del órgano infectado al incrementar las opciones de trasplante reduciendo el tiempo en lista de espera y, en consecuencia, la morbilidad y los costos derivados.

En el caso del trasplante hepático, es necesario además valorar el grado de fibrosis hepática del donante. La evaluación del injerto deberá ser realizada con ecografía del donante y durante la laparotomía al momento de la procuración del órgano. El equipo quirúrgico decidirá la toma de una biopsia hepática que se procederá en forma rápida (por congelación) para definir finalmente la aceptación o el rechazo del órgano. La realización de una biopsia luego de la revascularización del injerto en el receptor hepático no tendría obviamente impacto en la decisión de implantar o no el órgano, sino tiene fines de documentar el estatus inicial del órgano implantado. La evidencia sustenta la aceptación de donantes con un grado de fibrosis leve, aunque se estima que, combinando una adecuada valoración del hígado por parte del cirujano y el resultado de la biopsia hepática, podrían ser aceptables también los hígados con un grado de fibrosis ≤ 2 . Existe suficiente evidencia para descartar los donantes hepáticos con grados superiores de fibrosis (F3- F4).

En cuanto al riñón no se plantea la realización de biopsia renal para valorar el injerto, ya que la patología orgánica asociada a la hepatitis C tiene traducción en las pruebas analíticas que se hacen para valorar el órgano. La misma debe realizarse si fuere necesario, en función de otras características del donante (donante de criterio expandido. IRA, etc.). Si es importante contar con un spot de proteinuria o relación albuminuria / creatininuria en una micción, sedimento de orina y la función renal del potencial donante.

En cuanto a la supervivencia del injerto, Potluri et al. objetivan que la función renal al año postTx, en receptores VHC negativos que recibieron órganos de donantes VHC +, fue comparable al de los receptores de riñones VHC negativos, a pesar del peor KDPI (Kidney Donor Profile Index) en el primer grupo (27).

Hay pocos datos en otros tipos de órganos con donantes VHC positivos, al no ser dianas específicas patogénicas del VHC, no procede estudio específico en el caso de donantes con infección VHC resuelta o activa (11,12).

TRATAMIENTO

En términos generales, se recomienda el inicio del tratamiento en caso de donante virémico en cuanto exista una situación de estabilidad tanto clínica como de la pauta de inmunosupresión. Se recomiendan esquemas de DADs perfiladas en función de la función renal, la historia de exposición previa a DADs y las posibles interacciones farmacológicas.

El VHC debe tratarse una vez que el paciente esté clínicamente estable pero antes de que surjan pruebas de laboratorio o histológicas de hepatitis.

El inicio temprano (pre trasplante inmediato o primeras semanas) del tratamiento con DADs se ha asociado con excelentes resultados y sin eventos adversos graves (28,29,30). Esto es fundamental ya que algunos autores han descrito eventos adversos serios relacionados con la infección aguda asociada al virus C cuando se demora el inicio de la terapia, como hepatitis fulminante, microangiopatía trombótica y complicaciones inmunológicas (glomerulonefritis, rechazo agudo) (31,32).

Se presentan dos potenciales problemas de seguridad que deberán ser evaluados:

- La disfunción del injerto inmunomediada: 3,4% de trasplante hepático desarrollan post tratamiento VHC hepatitis de células plasmáticas. Esto podría tener implicancias en el desarrollo de rechazo agudo y rechazo crónico (19).
- La reactivación del VHB: en el año 2016 la FDA realizó una advertencia de que el tratamiento para el VHC puede reactivar el VHB. Se reportaron 29 casos de reactivación (2 de estos pacientes presentaron muerte relacionada y un requirió un trasplante) (20).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El paciente debe ser informado respecto a la utilización de órganos provenientes de donantes VHC +, conocer que los datos actuales se basan en estudios realizados en poblaciones pequeñas y los efectos a largo plazo de estos trasplantes son, a la fecha, desconocidos. Debemos proporcionarle al potencial receptor, información sobre los beneficios de aceptar este órgano como acortar su tiempo en lista de espera y menor tasa de mortalidad, así como las posibles complicaciones relacionadas con la replicación viral, la necesidad de someterse a un tratamiento antiviral peri trasplante, posibles interacciones farmacológicas, vías de transmisión del virus, etc.

RECOMENDACIONES:

1. Screening:

- A todos los donantes y receptores, con ELISA de 3° generación.
- En donantes VHC positivo y de “alto riesgo infectológico” se recomienda realizar test de PCR.
- ELISA positivo y NAT negativo: los órganos pueden usarse de manera segura.
 - Falso positivo
 - Estado no infectivo (aclaramiento viral espontáneo o inducido por el tratamiento)
- ELISA positivo o negativo NAT positivo: paciente virémico, alto riesgo de transmisión (en el caso de tener un paciente virémico se sugiere conservar muestra para genotipificación y eventuales test de resistencia)

2. Donantes:

a. Dada la escasez de órganos y el riesgo de muerte en la lista de espera, un órgano VHC + puede ser considerado para el trasplante.

- En un receptor VHC positivo (con firma de consentimiento informado). De utilizarse para receptores hepáticos se recomienda que las enzimas hepáticas sean normales, no presente lesión macroscópica del hígado. Se recomienda minimizar los tiempos de isquemia (no más de 8 hs)
- En el caso de receptores VHC negativos se puede considerar con las siguientes pautas:
 - Consentimiento informado
 - Discusión con los pagadores sobre el acceso a la terapia temprana contra el VHC después del trasplante. (la terapia antiviral debe ser preventiva o temprana el receptor)

3. Receptores:

a. Los pacientes con cirrosis descompensada y con indicación de trasplante hepático deberán ser evaluados en un centro de trasplante hepático y la decisión de inicio del tratamiento dependerá del equipo tratante. El momento óptimo de tratamiento (pre trasplante versus post-trasplante) es aún discutible y requiere de una evaluación individual.

b. Los pacientes en hemodiálisis que son candidatos a trasplante renal, deben ser considerados para el tratamiento antiviral, de acuerdo al genotipo y a la severidad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Te H, Doucette K. Viral hepatitis: Guidelines by the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clin Transplant* 2019 33(9):e13514.
2. Bucci JR, Lentine KL, Agodoa LY. Outcomes associated with recipient and donor hepatitis C serology status after kidney transplantation in the United States: analysis of the USRDS/UNOS database. *Clin Transpl*. 2004;51-61.
3. Kasprzyk T, Kwiatkowski A, Wszola M, et al. Long-term results of kidney transplantation from HCV-positive donors. *Transplant Proc*. 2007; 39(9):2701-1703.
4. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ et al. Donor hepatitis C seropositivity: Clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2974-2982.
5. Domínguez-Gil B, Esforzado N, Andrés A. Renal transplantation from donors with a positive serology for hepatitis C. *Contrib Nephrol*. 2012; 176:117-29.
6. Maluf DG, Archer KJ, Mas VR. Kidney grafts from HCV-positive donors: advantages and disadvantages. *Transplant Proc*. 2010 Sep; 42(7):2436-46.
7. Charlton M, Ruppert K, Belle SH et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: Results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl* 2004; 10: 1120-1130.
8. Terrault NA, Shiffman ML, Lok AS et al. Outcomes in hepatitis C virus-infected recipients of living donor vs. deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 122-129.
9. Northup PG, Argo CK, Nguyen DT. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transpl Int*. 2010 Oct; 23(10):1038-44.
10. Lai JC, O'Leary JG, Trotter JF, et al. Risk of advanced fibrosis with grafts from hepatitis C antibody-positive donors: a multicenter cohort study. *Liver Transpl*. 2012; 18(5):532-8.
11. Gasink LB, Blumberg EA, Localio AR et al. Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. *Jama* 2006; 296: 1843-1850.
12. Haji SA, Starling RC, Avery RK, et al. Donor hepatitis-C seropositivity is an independent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcome after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Mar; 23(3):277-83.
13. Bowring MG, Kucirka LM, Massie AB, et al. Changes in utilization and discard of hepatitis C-infected donor livers in the recent era. *Am J Transplant*. 2017; 17(2):519-527.
14. Schlendorf KH, Zalawadiya S, Shah AS, et al. Early outcomes using hepatitis C-positive donors for cardiac transplantation in the era of effective direct-acting anti-viral therapies. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37(6):763-769.
15. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, et al. Twelve month outcomes after transplant of hepatitis C-infected kidneys into uninfected recipients: a single group trial. *Ann Intern Med*. 2018; 169:273-281.
16. Durand CM, Bowring MG, Brown DM, et al. Direct-acting antiviral prophylaxis in kidney transplantation from hepatitis C virus infected donors to noninfected recipients: an open label nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2018; 168(8):533-540.
17. Abdelbasit A, Hirji A, Halloran K, et al. Lung transplantation from hepatitis C viremic donors to uninfected recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(11):1492-1496.
18. Garcia Retortillo M, Fornis X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002; 35(3):680-687.
19. Chan C, Schiano T, Agudelo E, et al. Immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with hepatitis C virus treated with direct-acting antiviral therapy. *Am J Transplant*. 2018; 18(10):2506-2512.
20. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med*. 2017; 166(11):792-798.
21. Ozer Etik D, Ocal S, Boyacioglu AS. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: a review. *World J Hepatol*. 2015; 7(6):885-895.

22. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):685-697.
23. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-2628
24. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2017;67(6):1168-1176.
25. Chhatwal J, Samur S, Kues B, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2017;65(3):777-788.
26. Saxena V, Khungar V, Verna EC, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology*. 2017;66(4):1090-1101.
27. Potluri VS, Goldberg DS, Mohan S, et al. National trends in utilization and 1-Year outcomes with 446 P. CZARNECKA ET AL. transplantation of HCV-Viremic kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(10):1939-1951.
28. Durand CM, Bowring MG, Brown DM, et al. Direct-acting antiviral prophylaxis in kidney transplantation from hepatitis C virus-infected donors to noninfected recipients. *Ann Intern Med*. 2018;168(8):533
29. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, et al. Trial of transplantation of HCV-Infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med*. 2017;376(24): 2394-2395.
30. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, et al. Twelve-month outcomes after transplant of hepatitis C-infected kidneys into uninfected recipients. *Ann Intern Med*. 2018; 169(5):273-281.
31. Kapila N, Al-Khalloufi K, Bejarano PA, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis after kidney transplantation from HCV-viremic donors to HCV-negative recipients: a unique complication in the DAA era. *Am J Transplant*. 2020;20(2):600-605.
32. Baid-Agrawal S, Farris AB, Pascual M, et al. Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2011;80(8): 879-885.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es uno de los agentes etiológicos más frecuentes de infecciones de transmisión sexual en el mundo y una importante causa de infecciones en pacientes trasplantados.

En las mujeres, la infección persistente por genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico, es la causa principal del cáncer cervical y de sus precursores. También se la asocia con el desarrollo de cánceres orofaríngeos y anogenitales en ambos sexos (1, 2).

La inmunidad mediada por células es un importante mecanismo de control en la infección por VPH. La inmunosupresión en el paciente trasplantado no sólo disminuye la capacidad de erradicar el virus, sino que también aumenta la replicación en las células con infección latente. Esto determina que los receptores de trasplantes tengan un mayor riesgo que la población general de lesiones malignas asociadas a VPH, con presentaciones más extensas y refractarias al tratamiento (3,4).

AGENTE ETIOLÓGICO

Los VPH son virus ADN que infectan células epiteliales (cutáneas y mucosas). Pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. Se clasifican en genotipos, de los cuales alrededor de 40 infectan las mucosas, en particular del tracto anogenital. A la vez, sobre la base de su potencial oncogénico se subdividen en:

1. VPH de bajo riesgo: principalmente 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61, comúnmente presentes en las lesiones benignas como verrugas genitales y neoplasias intraepiteliales de bajo grado, con mínimo riesgo de progresión maligna.
2. VPH de alto riesgo: Los genotipos oncogénicos 16 y 18 son responsables de más del 70% de las lesiones neoplásicas cervicales. Otros tipos de alto riesgo en menor frecuencia son 45, 31, 33, 52 y 58 (20% de CCU) (1).

La transmisión se produce la mayoría de las veces por contacto directo persona-persona. En los recién nacidos también se describe el contagio por el paso a través del canal del parto de madres infectadas pudiendo desarrollar la consecuente papilomatosis respiratoria. La presentación concurrente de verrugas anogenitales y en otras localizaciones sugiere la posibilidad de autoinfección. Hasta la actualidad no se reportaron casos de transmisión a través de órganos trasplantados, por lo tanto, en este grupo de pacientes la patogenia se basa en la reactivación de infecciones previas o bien la primoinfección (5,6,7).

EPIDEMIOLOGÍA:

El VPH está asociado al 4.5% de todos los nuevos cánceres en el mundo (8.6% en mujeres y 0.9% en hombres) y 29.5% de todos los cánceres relacionados a infecciones (8).

La prevalencia de VPH anal se estima en alrededor del 18 al 23% en trasplante hepático, renal y hepatorenal (9).

Con respecto a lesiones de alto riesgo, se reportó al menos 10% en mujeres con trasplante hepático. En receptores portadores de VIH la prevalencia de éstas es incluso mayor: entre un 38 y 67% a los 24 meses (10,11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VPH está asociado tanto a lesiones benignas como a lesiones premalignas y malignas en diferentes localizaciones y siendo en muchos casos asintomático por largo tiempo (tabla 1).

Tabla 1: Manifestaciones clínicas del VPH

Localización	Lesiones Benignas	Lesiones Premalignas/Malignas
Piel	Verrugas	Carcinoma escamoso de piel
Anogenital	Verrugas	CIN, cáncer cervical, AIN, cáncer anal y carcinoma de vulva y pene.
Tracto respiratorio	Papilomatosis	No establecido
Cabeza y cuello	No establecidas	Carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

DIAGNÓSTICO

A través de la inspección de la región anogenital se puede evaluar la presencia de verrugas. En mujeres se debe examinar con espéculo posibles lesiones en vagina y cuello uterino. La colposcopia asiste al diagnóstico. Se debe considerar uretroscopia en caso de síntomas urinarios.

Se debe considerar biopsia de las lesiones particularmente en caso de apariencia atípicas.

Tener en cuenta realizar búsqueda de otras infecciones de transmisión sexual y también a sus parejas sexuales.

El Papanicolaou (PAP) es fundamental en la estrategia de screening para el diagnóstico precoz de lesiones premalignas y malignas.

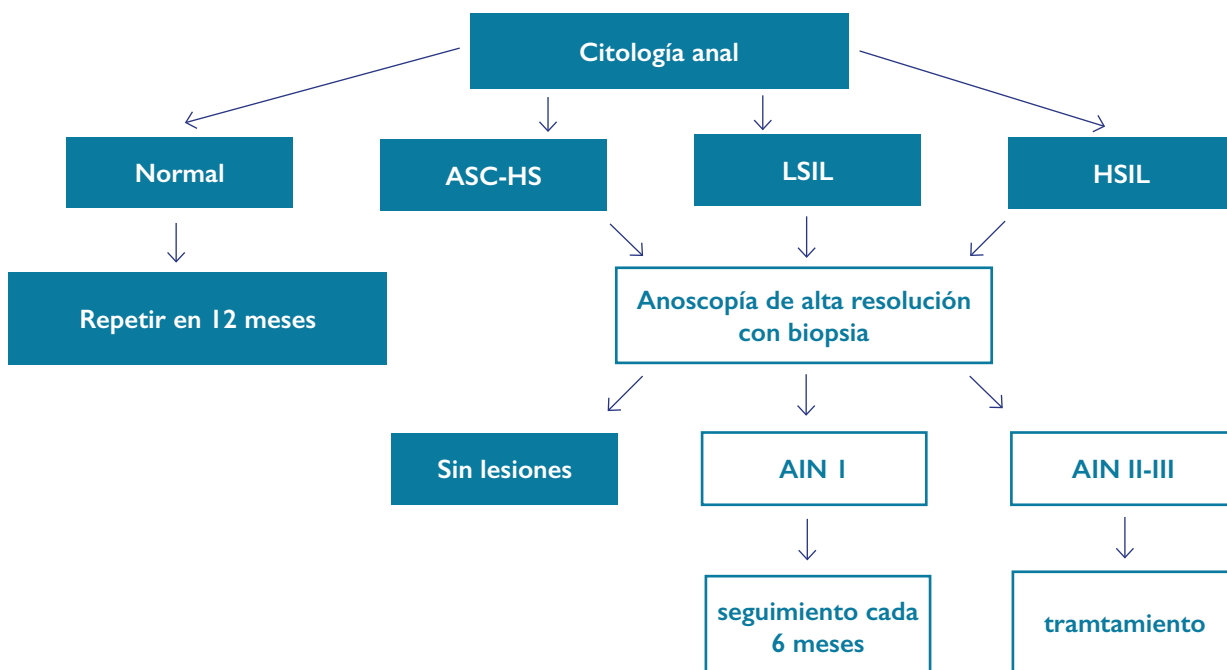
Los métodos moleculares incluyen la hibridación in situ, captura híbrida y PCR en las muestras obtenidas (12,13,14,15,16).

SCREENING DE CIN Y CÁNCER DE CUELLO EN TOS (ver Tabla 2 y Algoritmo 1)

Tabla 2: Cribado de VPH postrasplante

Cuando iniciar screening	Post trasplante
Periodicidad	Cada 6 meses en el 1º año, si es negativo pasa a control anual
Rechazo (uso de Timoglobulina)	Retomar controles cada 6 meses
Co-test PAP + PCR	Sí VPH es negativo puede pasar a control anual.
Tiempo	Sin datos
Vacunados para VPH	No cambia screening

Algoritmo I: Manejo según la citología



Referencias:

- ACS: células escamosas atípicas de significado indeterminado
- LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
- HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado
- AIN Neoplasia intraepitelial anal.

TRATAMIENTO:

- Verrugas anogenitales: Resección para aliviar la obstrucción y el sangrado.
- CIN II y III y AIN II y III: deben ser tratados con LEEP, Criocirugía, Laser, Conización.
- CIN I y AIN I: monitoreo para evidencia de progresión (como mínimo).
- Considerar reducción de la inmunosupresión o rotar de inhibidores de calcineurina a inhibidores de mTOR.

PREVENCIÓN

Actualmente disponemos de 2 vacunas:

- 1 Una vacuna cuadrivalente recombinada purificada no infecciosa (VPH4) contra los serotipos 6, 11, 16, 18. Induce la formación de anticuerpos neutralizantes que previenen la infección y el desarrollo de lesiones ante la exposición posterior a los tipos de VPH incluidos en la vacuna. A pesar de que la respuesta a la vacuna puede ser menor que en la población inmunocompetente, el beneficio potencial supera el riesgo en pacientes inmunocomprometidos (1).
- 2 Una vacuna nonavalente (VPH 9) brinda protección contra los siguientes nueve genotipos del virus: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58; aprobada por ANMAT en marzo de 2020. La inclusión de cinco genotipos adicionales aumenta la protección a casi el 90% de las infecciones por VPH responsables del cáncer de cérvix, el 96% de cáncer anal, el 85 % de cáncer vaginal, el 87% para los cánceres vulvares y también un alto porcentaje de lesiones precancerosas.

Para más detalles referirse al capítulo de vacunas.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019> www.msal.gov.ar
2. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2 Suppl 1): S6-S13.
3. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, Group AI-CMRS. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285(13):1736-1745.
4. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
5. Merckx M, Liesbeth W-V, Arbyn M, et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013; 22(3):277-285.
6. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(5):372-376.
7. Eversole LR, Laipis PJ, Green TL. Human papillomavirus type 2 DNA in oral and labial verruca vulgaris. *J Cutan Pathol*. 1987;14(6):319-325.
8. Senkomago V, et al. *MMWR* 2019; aug 23, vol 68 n° 33
9. Grąt M, Grąt K, Hołowko W, et al. Initial prevalence of anal human papillomavirus infection in liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2014;27(8):816-823.
10. Grąt K, Grąt M, Wronka KM, et al. Cervical human papillomavirus infection in the early postoperative period after liver transplantation: prevalence, risk factors, and concordance with anal infections. *Clin Transplant*. 2017;31(3): e12894. 25.
11. Chin-Hong P, Barin B, Berry M, et al. High incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2018;102: S55.
12. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European guideline for the management of anogenital warts. *Int J STD AIDS*. 2001;12(Suppl. 3):40-47.
13. Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. Anogenital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant*. 1997;2(4):59-66. 63. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1-110.
14. Smith ER, George SH, Kobetz E, Xu XX. New biological research and understanding of Papanicolaou's test. *Diagn Cytopathol*. 2018;46(6):507-515.
15. Josefsson AM, Magnusson P, Ylitalo N, et al. Viral load of human papillomavirus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case control study. *Lancet*. 2000;355(9222):2189-2193.
16. Ylitalo N, Sørensen P, Josefsson AM, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case control study. *Lancet*. 2000;355(9222):2194-2198.
17. Kumar D, Unger E et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013; 13(9): 2411-2417.

H- HIV.VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

INTRODUCCIÓN:

Previo al advenimiento de la terapia antirretroviral combinada (TARVc), la serología positiva para virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en candidatos a trasplantes de órganos (Tx), constituía una contraindicación absoluta, ya que la mortalidad atribuible al virus HIV era muy elevada.

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TARVc) a mediados de la década del '90, la morbilidad de los pacientes con HIV fue menos frecuentemente atribuida a causas relacionadas directamente al virus, y la cirrosis, las complicaciones cardiovasculares y la insuficiencia renal surgieron como causas de morbilidad más frecuentes (1).

De este modo, el Tx en personas viviendo con HIV (PVHIV) es hoy en día una práctica estándar, ofreciendo mayor supervivencia a estos pacientes con fallas de órganos.

Los Tx renales y hepáticos son los que se realizan con mayor frecuencia en PVHIV, reflejando la alta prevalencia de enfermedad renal y hepática, así como la familiaridad con el trasplante de estos órganos (2).

En cuanto a la enfermedad renal, la nefropatía asociada a HIV (HIVAN) es causa de falla renal en esta población, sobre todo en descendientes de africanos. Esta patología está en descenso debido a la TARVc. Otras causas de enfermedad renal crónica en esta población son: las glomerulopatías asociadas a hepatitis, nefropatía membranosa, por IgA, nefrotoxicidad por drogas, y otras enfermedades prevalentes como Hipertensión arterial y Diabetes II.

Entre las enfermedades hepáticas que evolucionan a cirrosis y pueden ser causa de un Tx hepático: las hepatitis B y C coexisten frecuentemente, ya que el modo de transmisión es el mismo; es conocido que ambas presentan progresión acelerada a la cirrosis en pacientes coinfectados, así como la mala tolerancia a los tratamientos. Con la aparición de las nuevas drogas antivirales de acción directa (DAA) la tolerancia y la efectividad han mejorado notablemente y está causando la disminución de hepatitis C como causa de trasplante.

Las enfermedades cardiovasculares son una causa importante de muerte en PVHIV y existe evidencia creciente de este tipo de trasplante en esta población.

También existe muy limitada pero creciente experiencia con trasplante de otros órganos, como corazón, páncreas y pulmón (3-4-5).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA INGRESO A LISTA DE TX (Tabla I).

Tabla I: Criterios de exclusión para trasplante.

	ESPAÑA/ FRANCIA	USA	UK	ITALIA	ARGENTINA
Enfermedad. Marcadoras	PCP TBC Candidiasis esofágica	Todas excepto LMP, infecciones fúngicas resistentes, Criptosporidiosis	Ninguna desde la reconstitución inmunidad HAART	Ninguna en el año previo	Todas excepto LMP, infecciones fúngicas resistentes, Criptosporidiosis.
Cd4 Tx oh Sin io	> 100	> 100	> 200	> 200	> 100

Cd4 Tx oh Con io	> 200	> 200	> 100 si tiene cirrosis descompensada	> 100 si HT portal	> 200
Otros tx	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200
C.V. < 50 Copias/ml o posibilidad de alcanzarla post-tx*	si	si	si	si	si

CV carga viral; IO: infecciones oportunistas; HT hipertensión; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; PCP: neumonía por *P. jirovecii*; Tx OH: trasplante ortotópico hepático.

*en Tx OH puede tener carga viral detectable por intolerancia al TARVc (6-7-8-9-10).

Los criterios de inclusión en general reflejan el requisito de tener la infección viral controlada, por un tiempo no definido (3-6 meses) con ausencia de enfermedades oportunistas (11).

La excepción estaría en los candidatos a trasplante hepático, en donde ocasionalmente los pacientes no pueden recibir el TARVc por toxicidad hepática. En esos casos, los pacientes deben ser evaluados por expertos en HIV, y evaluar si habría esquemas TARVc efectivos para iniciar en el postrasplante. En estos casos se debe iniciar TARVc tan pronto como sea posible luego de realizado el trasplante.

La mortalidad en lista para trasplante hepático se consideró mayor con el mismo valor del score de MELD que para pacientes no HIV+. Sin embargo, estudios más recientes no confirman este punto y consideran que el MELD es un buen indicador de la severidad de la hepatopatía en pacientes HIV + (12-13).

Un estudio que incluyó 120 Tx renales realizados entre 2004 y 2020 reportó 100% de sobrevida al año de pacientes e injerto, y a los 3 años 100% sobrevida de pacientes y 93% del injerto (14).

El índice de infecciones, de mortalidad hospitalaria y los gastos hospitalarios fueron similares en pacientes HIV + y HIV-, en un estudio de 104.137 pacientes que recibieron Tx renales (605 HIV +) en USA entre 2008 y 2013(15).

Hay datos limitados respecto al Tx de otros órganos que no sean riñón ni hígado en pacientes HIV +(16).

Respecto a los órganos intratorácicos, en 2016, Koval realizó un estudio multicéntrico, analizando la evolución de 29 pacientes que recibieron un Tx torácico: 21 Tx cardíacos, 7 pulmonares y un Tx cardiopulmonar entre los años 2000 y 2016(17).

En Tx pulmonar la sobrevida fue de: 86% al año, 80% a 3 años y 75% a 3 años. Aunque el número fue pequeño, la comparación con receptores HIV negativos del registro de la Sociedad Internacional de Tx cardíaco y pulmonar (ISHLT) no demostró diferencias.

El mismo estudio analizó la evolución de 21 Tx cardíacos: La sobrevida al año fue similar a los receptores HIV negativos del registro (90%), pero a los 3 y 5 años resultó inferior: 64% a los 3 y 5 años, esta diferencia fue atribuida a la mayor incidencia de rechazos en la población HIV +(62%) vs HIV negativa: 10-23%.

En el estudio de Chen, comparando sus datos con el Registro Científico de Receptores de Trasplantes la sobrevida del paciente y del injerto a los 5 años no mostró diferencias significativas (18). Iguales datos se obtuvieron del estudio de Madam en USA (19).

Agüero et al. revisaron la evolución de 12 pacientes infectados por HIV que recibieron un trasplante cardíaco, en la mayoría de los casos con buena supervivencia del injerto y del paciente, buen control de la infección por HIV y sin progresión a sida. (3)

En nuestro país se ha publicado un caso de Tx cardíaco en un paciente con diagnóstico reciente de HIV, con buena evolución (20).

Históricamente los receptores de Tx hepático y renal portadores de hepatitis C (HCV), presentaron peor evolución. En Tx hepático, los receptores HCV positivos presentaron reducción de la sobrevida en comparación con los receptores HBV positivos y otras causas de cirrosis (21).

En los pacientes coinfectados HIV-HCV que recibieron un Tx hepático, los factores que se asociaron con sobrevida reducida del paciente y del injerto fueron: mayor edad del donante, mayor score de riesgo del donante, Tx combinado hepatorenal, mayor MELD al momento del Tx, genotipo HCV 1, e índice de masa corporal (IMC) menor a 21 kg/m² (22-23).

En la era actual del tratamiento con DAD contra HCV es posible que la positividad de HCV de los receptores no reduzca la sobrevida (24).

Trabajos publicados recientemente han reportado altos índices de respuesta virológica sostenida (RVS) (>90%) con DAD en pacientes con coinfección HIV-HCV. (25)

Un estudio reciente de la vida real, incluyó 432 pacientes coinfectados HIV-HCV, recibiendo DAD entre 2014 y 2017 y evaluó la RVS a las 12 semanas. De los pacientes que completaron el tratamiento, 404 (94%) alcanzaron la RVS.

Los factores que significativamente condicionaron mejor respuesta fueron edad más avanzada, carga viral HCV < 8000 IU/ml y score FIB-4 < 1,45. En cambio los pacientes con depresión basal, diabetes, abuso de sustancias y tratamiento con ribavirina alcanzaron en menor grado la RVS (26).

Se ha observado un significativo aumento en los índices de rechazo en los paciente HIV +, tanto en Tx renal como hepático y probablemente también en Tx cardíaco y de páncreas (23, 27, 28).

Si bien la causa no está claramente definida, se plantea que este hecho podría deberse a la desregulación de la respuesta de la inmunidad innata presente en los pacientes HIV+, la elección de los fármacos inmunosupresores y la exposición a concentraciones inadecuadas de estos fármacos, secundario a las interacciones farmacológicas de los inmunosupresores (sobre todo inhibidores de calcineurina e inhibidores de mTOR) con las drogas antirretrovirales (29).

No se han reportado frecuentemente Infecciones oportunistas y otras enfermedades marcadoras. Sí es frecuente que se produzcan infecciones bacterianas típicamente encontradas en pacientes con Tx, HIV negativos (30).

Típicamente se produce una caída de los linfocitos CD4 en el momento del Tx, pero esta caída es transitoria y no parece tener impacto en el riesgo de infecciones a largo plazo. Asimismo, la carga viral generalmente es bien controlada luego del Tx.

Se han descrito varias otras complicaciones en Tx en pacientes HIV+: se ha notado una mayor frecuencia de carcinomas relacionados al HPV (28, 31).

Respecto a la sobrevida en Tx hepático de pacientes HIV+ con hepatocarcinoma (HCC): sólo un estudio reportó una tendencia a la menor sobrevida comparado con pacientes HIV negativos. (22-32-33). Sin embargo, un estudio muy reciente, comparando 268 pacientes HIV negativos con Tx hepático con HCC, con 31 pacientes HIV positivos, describe similar mortalidad global (16.1% versus 19.0%, $p = 0.695$) pero mayor recurrencia del HCC (6 HIV-positivos (19.4%) y 17 negativos (6.3%, $p = 0.022$). El tiempo hasta la recaída fue más tardía en HIV + (831 vs 315 d ($p = 0.046$)) (34).

Todos los candidatos a Tx renal, HIV + coinfectados con hepatitis B o C deberían ser evaluados por fibroscan o por biopsia hepática previo al ingreso a lista, o evaluados por hepatología para decidir método de evaluación a fin de descartar cirrosis hepática.

Si se constata la cirrosis, se debería evaluar si existe riesgo de descompensación hepática, y en ese caso ser excluidos de la lista o considerarse para Tx combinado hepatorenal (2).

En un estudio reciente, se analiza el outcome a largo plazo de pacientes HIV + que recibieron un Tx renal o hepático en la serie original de Stock, en UCSF (35). Se compararon los resultados con pacientes HIV negativos Tx en el mismo centro, a través del uso del propensity score.

En Tx renal se compararon 119 Tx renales HIV + con 655 HIV negativos. La sobrevida a los 15 años fue de 79.6% para los HIV - y 53,6% en HIV +, siendo la diferencia significativa. La sobrevida del injerto fue similar en ambos grupos. La peor sobrevida se observó en pacientes coinfectados HIV-HCV trasplantados antes del 2014, año en que esa institución tuvo acceso a DAD (35).

En Tx hepático, la sobrevida de los pacientes fue 75.7% en pacientes HIV - y 70% en pacientes HIV positivos (la diferencia no es significativa) a los 15 años del Tx.

En los pacientes con Tx renal HIV+ que presentaron por lo menos 1 rechazo, la sobrevida del injerto a los 15 años fue de 52.8%, vs 91.8% en los que no tuvieron rechazos.

SEGUIMIENTO POST-TX

Se recomienda realizar carga viral HIV y recuento de CD4 en forma regular, comenzando aproximadamente al mes post-Tx y luego cada 2-3 meses, o con la frecuencia que sea necesaria. Si los pacientes reciben un aumento de inmunosupresión, por ej. por tratamiento de rechazo, se recomienda realizar controles más seguidos a fin de determinar la necesidad de profilaxis antiinfecciosa.

Al igual que con todos los paciente HIV+, en caso de falla virológica se deben realizar los estudios de resistencia correspondientes para determinar las opciones terapéuticas, teniendo en cuenta las interacciones con los inmunosupresores y con las DAD para HCV (2).

TRATAMIENTO: INMUNOSUPRESIÓN, TARVC, DAD PARA HCV

El tratamiento de estos pacientes es complejo, dada la alta presencia de interacciones entre las drogas utilizadas. Además, como ya mencionamos, el índice de rechazos es mucho más elevado que en los pacientes HIV -, alrededor de 30% mayor en Tx renal y el doble en Tx hepático, por lo cual sería conveniente administrar inmunosupresión potente. (28-23-36-37)

Respecto al uso de Timoglobulina en la inducción, hubo datos discordantes entre el estudio original del National Institute of Health, y otros estudios de los años 2011 y 2012 (28,38,39) los cuales habían sugerido que su uso podría estar relacionado a disminución de la sobrevida del paciente y del injerto. Estudios posteriores no lo avalaron y demostraron menor índice de rechazo con el uso de Timoglobulina (40-41).

El mejor esquema de inmunosupresores de mantenimiento no se conoce con certeza. Tacrolimus suele ser preferido a la ciclosporina ya que su acción es más potente y se considera necesaria para disminuir los rechazos en esta población (42). Iguaes consideraciones en cuanto a micofenolato vs azatioprina.

Si bien sería deseable utilizar en estos pacientes esquemas con suspensión de corticoides a un tiempo variable luego del Tx, el aumento de rechazos descrito desaconsejaría esta estrategia en esta población (42,16).

INTERACCIONES

Los ARV y las drogas inmunosupresoras presentan una gran cantidad de interacciones medicamentosas. Es fundamental conocer las interacciones entre ambos grupos, así como las interacciones con los múltiples fármacos adicionales que, en general, requieren estos pacientes. (43) Todos los inhibidores de proteasas (IP), son metabolizados por la isoenzima CYP3A4 del sistema citocromo-oxidasa. Tanto Ciclosporina A (CsA) como Tacrolimus (FK) y Sirolimus (SRL), utilizan la misma vía metabólica, con la consiguiente interacción: los IP son inductores de la isoenzima, por lo cual incrementan en forma muy importante los niveles de CsA, Tacrolimus y Rapamicina.

La concentración de rapamicina es de 5 a 9 veces mayor que la esperada en pacientes que reciben IP.

Cobicistat es un análogo estructural de ritonavir, y estudios in vitro han demostrado que inhiben la CYP3A en un grado similar (44).

Por esta interacción tan importante, actualmente se desaconseja el uso de IP y de cobicistat en los pacientes trasplantados (16).

En caso que no se pueda evitar la indicación de estas drogas, se necesitan modificaciones mayores de la dosis de los IC. Tacrolimus: se sugiere una dosis de carga de 1-2 mg, y luego ajustar de acuerdo a dosajes diarios. Cuando los niveles se estabilizan generalmente la dosis es de 0.25 a 0.5 mg una o 2 veces por semana (43).

Lo mismo sucede con el uso de sirolimus: la dosis usual en presencia de IP o de Cobicistat es de 0.5-1 mg/semana.

Estudios farmacocinéticos han evidenciado que la curva de concentración plasmática de IC en pacientes recibiendo IP o Cobicistat, resulta aplanada, no observándose los valles y picos característicos de la administración diaria de las drogas, provocando que la exposición global a dicha droga sea menor que la esperada (45).

Han comenzado a surgir datos de que el uso de IP aumenta la muerte del paciente y del injerto el primer año luego de un Tx renal (46).

Los inhibidores NO nucleósidos de transcriptasa reversa (INNTR), son metabolizados en el hígado por el sistema CYP. Nevirapina, etravirina y efavirenz son inductores, provocando disminución de las concentraciones de IC e inhibidores de mTOR. Rilpivirina no afectaría el clearance de estas drogas.

Los estudios publicados, arrojan datos conflictivos respecto a su efecto clínico: la mayoría de los datos disponibles indican que no se necesita ajuste de las dosis, o sólo un mínimo ajuste. Pero el estudio de Frassetto reporta que se requirió duplicar la dosis de CsA para alcanzar niveles terapéuticos con el uso de efavirenz (43).

Entonces la recomendación es monitoreo cercano de los niveles de inmunosupresores hasta alcanzar un nivel estable. Esta recomendación es válida no sólo al inicio de estas drogas si no también en el momento de la suspensión de las mismas, a fin de realizar los ajustes correspondientes de las dosis de los IS (2).

Los inhibidores de la integrasa raltegravir, dolutegravir y bictegravir no tienen interacciones con los IS y presentan mínima toxicidad, por lo cual actualmente son el “backbone” de los esquemas ARV en los pacientes trasplantados (47).

Dolutegravir presenta mayor barrera genética que raltegravir y el beneficio de un solo comprimido diario. Hay que tener en cuenta que esta droga puede inhibir la secreción tubular de creatinina (al igual que trimetoprima sulfametoxazol, rilpivirina y cobicistat), ocasionando un aumento de creatinina plasmática, sin reducir el filtrado glomerular (48).

Están apareciendo reportes del uso de bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina en estos pacientes (49).

Actualmente, no hay datos de bioterapia para la población trasplantada de órgano sólido.

A fin de manejar estas importantes interacciones, y evitar tanto toxicidad como rechazos, es fundamental la comunicación estrecha entre el equipo médico tratante, sobre todo en relación al cambio o suspensión de alguna de las drogas ARV. También es indispensable el monitoreo intensivo de niveles de CsA, FK y rapamicina.

USO DE DONANTES HIV POSITIVO

Trasplante hepático:

De ser posible y seguro, el Tx hepático D +/R + HIV podría mitigar la mortalidad relacionada a la enfermedad hepática terminal, y la escasez de órganos para las PVVIH y para todos los pacientes en lista de espera en general en forma indirecta.

Las preocupaciones que surgen de este procedimiento son: riesgo de sobreinfección del HIV, aumento de IDD, mayor índice de rechazos, y/o calidad inferior del injerto por enfermedades hepáticas asociadas al HIV en los donantes.

Luego de la aprobación del acta HOPE en 2013, en USA se pueden llevar a cabo trasplantes D +/R + en el contexto de un protocolo de investigación. Tras la comparación de la evolución con la de donantes HIV negativos para receptores HIV +, se podrá determinar si esta práctica podría continuar.

Recientemente se publicó el análisis de este estudio piloto multicéntrico, prospectivo, observacional realizado en 9 centros en USA: (50)

Los criterios de inclusión fueron:

- PVVIH mayores de 18 años, con criterios clásicos de Tx hepático,
- con recuento de CD4 > 100 cel./mm³ dentro de las 16 semanas previas al Tx,
- y tratamiento con c-ARV, con carga viral < 50.

Los criterios de exclusión fueron:

- infección oportunista activa,
- leucoencefalopatía multifocal previa o
- linfoma de SNC.

Los donantes se aceptaban como HIV+ con el ELISA, si el NAAT resultaba negativo, se consideraba como donante HIV negativo.

La mayoría de los donantes tuvo serología para HHV8, con la detección de anticuerpos contra una proteína latente (ORF 73) y una lítica (K8.1).

Entre marzo de 2016 y julio 2019 hubo 45 Tx hepáticos, incluyendo 8 hepatorreñales. 24 D +/R + y 21 D-/R+. Seguimiento hasta marzo de 2020.

Sintetizando los hallazgos, los Tx hepáticos D +/R + se asociaron con buena supervivencia del paciente y del injerto a corto plazo, pero en receptores de donantes + se observó mayor mortalidad, infecciones y cáncer que en donantes HIV negativos.

Se observó un riesgo incrementado de sarcoma de Kaposi severo post-Tx, dato no encontrado en Tx renal.

No hubo diferencia en la incidencia de rechazos (18% en ambos grupos) y no se evidenció sobreinfección por virus del donante en caso de donantes HIV +. Esto último refuerza el concepto de que la superinfección es rara en estos pacientes, al igual que en Tx renal (51).

El incremento de mortalidad, infecciones (viremia CMV, hospitalización por infecciones) y cáncer observado en este estudio debe ser analizado cuidadosamente, enfrentándolo con la mortalidad en lista de pacientes HIV + con hepatopatía avanzada en el contexto de escasez de órganos

Trasplante renal:

En el contexto del mismo estudio se realizaron 75 Tx renales en 75 PVVIH entre marzo 2016 y julio 2019 en 14 centros en USA, 25 con donantes HIV + y 50 con donante negativo. No hubo muertes. No hubo diferencias en la supervivencia del injerto (91 vs 92%), ni en la tasa de filtrado glomerular (63 en donante +, vs 57 ml/min en donante negativo), ni en "breakthrough" del HIV (4% en donante +, 6% en D negativo), ni en hospitalizaciones por infecciones (28 vs 26%) ni en incidencia de infecciones oportunistas (16 vs 12%) entre ambos grupos, al año.

Hubo mayor incidencia de rechazos en el grupo donante HIV+ (50 vs 29%) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.13$). La incidencia de rechazos fue menor con el uso de ATG en la inducción (21 vs 44%) (52).

En Argentina hasta el momento no se aceptan donantes HIV+.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384:241-248.
2. Blumberg E, Rogers C. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33: e13499. <https://doi.org/10.1111/ctr.13499>
3. Agüero F, Castel Ma, Cocchi S, et al. An update on heart transplantation in Human Immunodeficiency Virus-infected patients. *Am J Transplant*. 2016; 16:21-28.
4. Kern RM, Seethamraju H, Blanc PD, et al. The feasibility of lung transplantation in HIV-seropositive patients. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11:882-889.
5. Morabito V, Grossi P, Lombardini L, et al. Solid organ transplantation in HIV+ recipients: Italian experience. *Transplant Proc*. 2016; 48:424-430.
6. Barcán L, Gadano A, Casseti I, Villamil F, Grupo de Consenso de Trasplante de Órganos Sólidos en Pacientes HIV Positivos. Trasplante de órganos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización y recomendaciones. *Medicina (B Aires)*. 2011;71(1):59-65.
7. Gorritz J, Gutiérrez F, Trullas J, Arazo P, Arribas J, Barril G, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. *Nefrología* 2014;34 (suppl.2):1-81
8. Miró JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallée J Ch, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. *Journal of Hepatology* 2015; 62:701-711
9. O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection. *HIV Med* 2005;6(suppl 2):149-153.
10. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuseta M, Quereda C, Lanugo M, et al. Documento de consenso GESIDA/ GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):353-62.
11. Husson J, Stafford K, Bromberg J, et al. Association between duration of Human Immunodeficiency Virus (HIV)—1 viral suppression prior to renal transplantation and acute cellular rejection. *Am J Transplant*. 2017; 17:551-556.
12. Ragni MV, Egtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung JJ. Pretransplant survival is shorter in HIV positive than HIV negative subjects with end stage liver disease. *Liver Transplant*. 2005; 11:1425-1430.
13. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, et al. MELD score is an important predictor of pretransplantation mortality in HIV infected liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2010; 138:159-164.
14. Malat GE, Boyle SM, Jindal RM, Guy S, Xiao G, Harhay MN, et al. Kidney transplantation in HIV-positive patients: a single-center, 16-year experience. *Am J Kidney Dis* 2019; 73:112-118.
15. Apewokin S, Madan R, Restrepo A, Hemmige V, Arora S. Clinical and healthcare utilization outcomes of kidney transplantation in HIV-positive recipients: a nationwide analysis from 2008-2013. *Transplant Proc* 2018;50:3361-3366.
16. Lee I, Blumberg E. HIV and organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2020, 25:371-376 DOI:10.1097/MOT.0000000000000792.
17. Koval CE, Farr M, Krisl J, et al. Heart or lung transplant outcomes in HIV infected recipients. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38:1296-1305.
18. Chen C, Wen X, Yadav A, et al. Outcomes in human immunodeficiency virus infected recipients of heart transplants. *Clin Transplant* 2019; 33: e13440.
19. Madan S, Patel SR, Saeed O, et al. Outcomes of heart transplantation in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Transplant* 2019; 19:1529-1535.
20. Mouras P, Barcán L, Belziti C, et al. Trasplante cardíaco en paciente infectado con el virus de la Inmunodeficiencia humana. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2017; 77: 509-511
21. Locke JE, Durand C, Reed RD, MacLennan P, Mehta S, Massie A, et al. Long term outcomes after liver transplantation among Human Immunodeficiency Virus infected recipients. *Transplantation*. 2016; 100:141-146.

22. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong M, Poordad F, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transplant*. 2012; 18:716-726.
23. Miro JM, Montejó M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, et al. Outcome of HCV/HIV coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2012; 12:1866-1876.
24. Manzardo C, Londono MC, Castells L, Testillano M, Montero JL, Peñafiel J, et al. Direct-acting antivirals are effective and safe in HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients who experience recurrence of hepatitis C: a prospective nationwide cohort study. *Am J Transplant* 2018; 18:2513–2522.
25. Wyles D, Sulkowski M, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. *Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. Clinical Infectious Disease* 2016;63(S1):3–11.
26. Patel S, Jayaweera D, Althoff K, Eron J, Radvchenko J, Mills A, et al. Real-world efficacy of direct acting antiviral therapies in patients with HIV/HCV. *PLOS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228847>. February 13;2020.
27. Uriel N, Jorde UP, Cotarlan V, Colombo P, Farr M, Restaino S, et al. Heart transplantation in human immunodeficiency virus positive patients. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28:667-669.
28. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego J, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV infected recipients. *N Engl J Med*. 2010; 363:2004-2014.
29. Degnan KO, Blumberg EA. Human Immunodeficiency Virus in kidney transplantation. *Semin Nephrol*. 2016; 36:405-416.
30. Miro JM, Agüero F, Duclos-Valle J-C, Muller N, Grossi P, Moreno A. Infections in solid organ transplant HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl. 7):119-130.
31. Nissen NN, Barin B, Stock PG. Malignancy in the HIV-infected patients undergoing liver and kidney transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:517-521.
32. Vibert E, Duclos-Vallée J-C, Ghigna M-R, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2011; 53:475-482.
33. Agüero F, Forner A, Manzardo C, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2016; 63:488-498.
34. Rossotti R, Merli M, Mazzarelli C, De Carlis R, Travi G, Vecchi M, et al. Similar survival but higher and delayed hepatocellular carcinoma recurrence in HIV-positive compared to negative cirrhotics undergoing liver transplantation. *Dig Liver Dis*. 2022 May 26;S1590-8658(22)00500-X. doi: 10.1016/j.dld.2022.05.001.
35. Zarinsefat A, Gulati A, Shui A, et al. Long-term Outcomes Following Kidney and Liver Transplant in Recipients With HIV. *JAMA Surg* 2022; 157:240-247.
36. Mazuecos A, Fernández A, Andres A, et al. HIV infection and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:1401-1407.
37. Sawinski D, Forde KA, Eddinger K, et al. Superior outcomes in HIV positive kidney transplant patients compared to HCV-infected or HIV/HCV-coinfecting recipients. *Kidney Int*. 2015; 88:341-349.
38. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:753-760.
39. Vibert E, Duclos-Vallée J-C, Ghigna M-R, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2011; 53:475-482.
40. Roland ME, Barin B, Huprikar S, Murphy B, Hanto D, Blumberg E, et al. Survival in HIV-positive transplant recipients compared with transplant candidates and HIV-negative controls. *AIDS*. 2016; 30:435-444.
41. Agüero F, Forner A, Manzardo C, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2016; 63:488-498.
42. Gathogo E, Harber M, Bhagani S, et al. Impact of tacrolimus compared with cyclosporin on the incidence of acute allograft rejection in human immunodeficiency virus-positive kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016; 100:871-878.
43. Frassetto La, Browne M, Cheng A, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-I infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7:2816-2820.

44. Han Z, Kane BM, Petty LA, Josephson MA, Sutor J, Pursell KJ. Cobicistat significantly increases tacrolimus serum concentrations in a renal transplant recipient with Human Immunodeficiency Virus infection. *Pharmacotherapy*. 2016;36(6):e50-e53.
45. Van Maarseveen EM, Crommelin HA, Mudrikova T, van den Broek M, van Zuilen AD. Pretransplantation pharmacokinetic curves of tacrolimus in HIV-infected patients on ritonavir-containing cART: a pilot study. *Transplantation*. 2013; 95:397-402.
46. Sawinski D, Shelton B, Mehta S, et al. Impact of protease inhibitor-based antiretroviral therapy on outcomes for HIV kidney transplant recipients. *Am J Transpl*. 2017;17(12):3114-3122.
47. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant*. 2009; 9:1946-1952.
48. Andreev E, Koopman M, Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? *J Intern Med*. 1999; 246:247-252.
49. Lagoutte-Renosia J, Flammang M, Ducloux D, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide combination in the management of kidney transplant patients with HIV receiving immunosuppressants. *J of Chemotherapy* 2021, <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1940436>
50. Durand C, Florman S, Motter J, et al. HOPE in action: A prospective multicenter pilot study of liver transplantation from donors with HIV to recipients with HIV. *Am J Transplant*. 2022; 22:853–864.
51. Selhorst P, Combrinck CE, Manning K, et al. Longer-term outcomes of HIV-positive-to-HIV- positive renal transplantation. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1387-1389.
52. Durand C, Zhang W, Brown D, et al. A prospective multicenter pilot study of HIV-positive deceased donor to HIV-positive recipient kidney transplantation: HOPE in action. *Am J Transpl* 2021; 21:1754–1764

INTRODUCCIÓN

Los virus HTLV- 1/ 2 son delta retrovirus.

Se distribuyen de manera no uniforme en el mundo. En las áreas de mayor endemia de HTLV-I, entre el 2–6% de los adultos están infectados. Es endémico en el Caribe, algunas regiones de Sudamérica (Brasil, Perú, Ecuador y Venezuela), África del Oeste, Asia (SO de Japón) y Oceanía (1). En Estados Unidos y en Francia, la frecuencia de infección detectada en donantes de sangre y potenciales donantes de órganos es muchísimo menor (0.003 a 0.067%)(2,3). En la Argentina las áreas endémicas se encuentran en Salta, Jujuy, Chaco y Formosa, con una prevalencia de 9.8% en las comunidades collas y 2.8% en comunidades tobas (4-7).

En estas áreas la principal forma de transmisión es la lactancia (3). También puede transmitirse por vía endovenosa, por vía sexual y a través de trasplante de órganos sólidos o transfusiones de hemoderivados que contengan células (8-10). En Argentina, las personas adictas a drogas endovenosas y los trabajadores sexuales constituyen grupos de riesgo con elevada prevalencia (4.6 y 1.5%, respectivamente) (6).

HTLV-I es el más oncogénico de los patógenos humanos y lleva al desarrollo de Leucemia Linfática del adulto de células T (LLT) en el 2 -5% de huéspedes sanos, con décadas de latencia, y un pequeño porcentaje de individuos infectados desarrollarán mielopatía asociada a HTLV-I/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). En áreas donde HTLV-I es endémico (Japón, el Caribe, etc.), las leucemias/linfomas asociados a HTLV constituyen un problema en pacientes trasplantados.

El período desde la infección por HTLV-I hasta la aparición de HAM/TSP resulta más corto en pacientes trasplantados (2 meses a 8 años), comparado con huéspedes inmunocompetentes (15 a 20 años) (11).

Se considera que la inmunosupresión que reciben los pacientes trasplantados juega un rol mayor en el desarrollo más frecuente de enfermedad y en un corto tiempo de aparición luego del trasplante (Tx), sobre todo HAM/TSP (12) .

El testeo de HTLV 1-2 rutinario de donantes es aún tema de debate, y las políticas difieren notablemente entre los países: desde no testeo (USA), testeo universal (Japón desde 2014 y España desde julio 2019) o basado en factores de riesgo (UK): donantes que hayan vivido o vivan en áreas endémicas, hijos de madres nacidas o que hayan vivido en áreas endémicas, y donantes (sobre todo mujeres) cuyas parejas hayan vivido en áreas endémicas (13 -14-15).

A diferencia del virus HTLV-I, el virus HTLV-2 no está claramente relacionado con la enfermedad en humanos. No se considera un patógeno humano, y, por lo tanto, no se considera que los órganos de pacientes infectados con HTLV-2 conlleven riesgo para el receptor.

El screening de donantes y receptores se realiza con serología (por ELISA o quimioluminiscencia). Estos test no diferencian entre HTLV-1/2 y además necesitan un test confirmatorio (Western Blot, PCR o “line immunoassay”).

Recientemente se ha sugerido que un valor de corte superior al recomendado por el fabricante (1.0 en el ELISA de Abbott Architect) resultaría una medición confiable de infección por HTLV-1/2. La interpretación de estos índices puede ayudar a los clínicos en la evaluación de muestras con valores de corte bajos. Se refuerza la necesidad de contar con métodos más específicos y de tener más rápido acceso a test confirmatorios (16- 11).

HTLV I - 2 Y TRASPLANTE

A partir de esto se describen distintos escenarios en el ámbito del trasplante:

1. **Donante negativo y Receptor positivo.**
2. **Donante positivo y Receptor negativo.**
3. **Donante positivo y receptor positivo.**

1. Donante negativo y Receptor positivo

En la Tabla 1 se muestran datos de distintas series. En Japón, donde la endemia es elevada, se publicaron varios de estos estudios. En Tx renal se publicó el primer caso de LLT en 1992(17). En el caso de receptor positivo, parece más frecuente la aparición de LLT que de HAM/TSP (12).

Tabla 1: Series de evolución de Tx con HTLV Donante negativo y Receptor positivo y desarrollo de enfermedad por HTLV en el receptor.

REFERENCIA	n	Tx	LLT/HAM/TSP	COMENTARIOS
Nakamura N.2005(18)	6		0	
Shirai H. 2012 (19)	9	Tx Rn	0	
Kawano N. 2006 (20)	8	Tx Hp DV	3 LLT (6-9-25 m)	2 tuvieron donantes positivos, pero se detectó que el origen era del receptor, por análisis genético.
Yoshizumi T. 2012 (21)	8	Tx Hp DV	4 LLT	todos fallecieron
Yamauchi J, 2019 (22) seguimiento 4.5 años	59	Tx Rn	1 HAM/TSP	
Goto 2020 (23) seguimiento 11.5 años	44	Tx renal	1 HAM/TSP (8 años) 1 LLT (22 años)	falleció

DV: donante vivo; HAM: Mielopatía asociada HTLV; TSP: Paraparesia espástica tropical; Hp: hepático; LLC: Leucemia Linfática T; Rn: renal; Tx: trasplante.

2. Donante positivo y Receptor negativo

En los últimos años ha aumentado el reporte de casos (probados o probables) de transmisión de HTLV-I de donantes positivos a receptores negativos, con aparición de enfermedad.

En la mayoría de los casos HAM/TSP se desarrolla entre 3 meses y 4 años post Tx (24-29). La asociación entre donantes HTLV-I + y desarrollo de LLT en receptores negativos es menos clara. En el caso de donante positivo y receptor negativo parece más frecuente la aparición de HAM/TSP que LLT.

Dado que la mayoría de los estudios no tienen tiempos de seguimiento prolongados, la determinación del riesgo real en estos casos es un desafío. Ver Tabla 2.

Tabla 2: Series de evolución de TOS con HTLV Donante positivo y Receptor negativo y desarrollo de enfermedad por HTLV en el receptor.

REFERENCIA	n	Tx	LLT/HAM/TSP	COMENTARIOS
Yamauchi J. 2019(22) seguimiento 4.5 años	10 D+/R-	Tx Rn	4/10: HAM/TSP 7/8 seroconversión	Mayor frecuencia que en D-/R+ (1/59)
Tajima Y. 2016 (29).	2 D+/R-	2Tx Rn	2 HAM/TSP	
Glowacka I.2013 (30) (a) y Govert F. 2015 (31)(b)	ID HTLV- I+ común.	2 Tx Rn 1 Tx Hp	(a) 1 Tx Hp: seroconversión al 3º día y a los 2 años desarrolla LLT cutáneo y 1 Tx Rn: a los 7 meses seroconversión y a los 3 años con LLT cutáneo (b) 1 Tx Rn: a los 5 años anticuerpos y PCR +, y diagnóstico clínico de HAM/TSP.	

D: donante; HAM: Mielopatía asociada HTLV; TSP: Paraparesia espástica tropical; Hp: hepático; LLC: Leucemia Linfática T; R: receptor; Rn: renal; Tx: trasplante.

3. Donante positivo-receptor positivo

El riesgo de enfermedad en este caso parece ser mucho menor: no se evidenció HAM/TSP ni LLT en 30 pacientes del estudio de Yamauchi (seguimiento 4.5 años) ni en 2 pacientes del estudio de Goto (mediana 11.5 años de seguimiento) (22-23).

TESTEO DEL DONANTE

El test más disponible (EIA) tiene una muy alta tasa de falsos positivos y además no discrimina entre HTLV-I/2. Usando este método se considera que se descartan anualmente entre 167 y 227 órganos no infectados en EEUU, por falsos positivos. Además, se estima que, en áreas de baja prevalencia, el índice de falso positivo a verdadero positivo es de 40:1. Por estas consideraciones, el requerimiento de la OPTN/UNOS de testear HTLV-I en todos los donantes fallecidos fue retirada en 2009, y requerida sólo para los donantes provenientes de áreas endémicas (31).

La guía de Seguridad Microbiológica de donación de tejidos y órganos del Reino Unido recomendó lo mismo en 2017; en la revisión de dichas guías en enero 2023 para donantes trasplantes de órgano sólido, sólo recomiendan (no es mandatorio) el testeo para donantes de riesgo (sin embargo, el testeo sí es mandatorio para donantes de riesgo de trasplante de células, tejidos y progenitores hematopoyéticos) (32).

La mayoría de las guías internacionales de trasplante no emiten recomendaciones respecto al HTLV-I.

Sin embargo, se ha documentado la transmisión de HTLV de donantes sin factores de riesgo, y se ha asociado con enfermedad en los receptores (sobre todo HAM/TSP) en cerca del 66% de los pacientes (15-33-19) .

En respuesta a estos datos y el muy mal pronóstico de LLT y HAM/TSP pos trasplante, hay algunas alertas para ampliar el screening de donantes vivos y fallecidos para HTLV-I .

En Japón, área de alta endemia, desde 2014 se testean a todos los donantes y receptores para Tx renal.

Finalmente, la Red de Virus Global (Global Virus Network) recientemente ha publicado una carta para llamar a la erradicación del HTLV, y entre otras medidas recomienda el screening más sistemático del virus en donantes y receptores de trasplantes en todo el mundo (34-35-14) .

En el caso de donantes fallecidos, los resultados confirmatorios de un test de EIA positivo, no estarán disponibles a tiempo para tomar decisiones durante el operativo.

En caso de utilizarse un órgano con EIA positivo para HTLV-I, se deberá confirmar el diagnóstico de HTLV-I, aunque el resultado se obtenga luego de haber realizado el trasplante, a fin de programar seguimiento del receptor (31).

SEGUIMIENTO DE RECEPTORES EN RIESGO

Se desconoce cuál es el manejo y seguimiento óptimo de los receptores de donantes HTLV-I positivos. Se sugiere monitoreo en el postrasplante con serología y técnicas moleculares cada 3 meses en el primer año, y cada 6 meses en el segundo año (31).

En los casos en que se confirme que fue un falso positivo o que fuera HTLV-2 no es necesario el seguimiento.

Los receptores además se beneficiarían de conocer su estado de HTLV-I para prevenir la transmisión secundaria (sexual o por lactancia).

En pacientes con infección derivada del donante, la carga viral podría ser de utilidad para regulación de la inmunosupresión.

La carga viral es mayor en pacientes con enfermedad neurológica que en portadores asintomáticos (13).

TRATAMIENTO

El tratamiento antirretroviral efectivo en la infección por VIH ha tenido resultados variables en reducir la carga proviral de HTLV-I. Hay reportes de tratamiento con raltegravir en pacientes con LLC (36), en portadores asintomáticos o con TSP (37).

Otros tratamientos en evaluación para portadores asintomáticos y TSP incluyen corticoides, interferón alfa, anticuerpos monoclonales anti-CD25, ciclosporina y ácido valproico (36).

RECOMENDACIONES:

I. Testeo del Donante:

Se recomienda el testeo de todos los donantes para HTLV -I/2.

Si bien la tasa de infección es muy baja en nuestro país, se ha documentado transmisión del virus a partir de donantes sin factores de riesgo.

Aceptación donante HTLV +

- Tx renal donante vivo: no se acepta
- Otros trasplantes: donante vivo de otros órganos, o Tx con donantes fallecidos: se aceptará según la urgencia.

Aceptación Receptor HTLV +:

- Los receptores HTLV I positivos no deberían ser excluidos del Tx, pero se debe obtener consentimiento informado (recomendación fuerte, evidencia baja).

Donante HTLV+ / Receptor HTLV+:

- Considerar el Tx, dado el bajo riesgo de desarrollar enfermedades asociadas en receptores ya infectados.

2. Consentimiento informado:

En caso de aceptar donantes HTLV-I positivos, se deberá obtener el consentimiento informado al receptor, donde se expliquen los escasos datos disponibles hasta la actualidad.

3. Diagnóstico:

Siempre que sea posible, si el screening es positivo debe ser confirmado con Western Blot o PCR. Esta conducta es posible con mucha mayor frecuencia en los donantes vivos, ya que las técnicas confirmatorias no son posibles en el tiempo que dura un operativo.

El screening dirigido de donantes fallecidos con riesgo de infección por HTLV-I debe ser balanceado contra la muy pobre especificidad de los test disponibles para screening y el riesgo de descartar órganos no infectados.

4-Tratamiento:

No hay ningún tratamiento antirretroviral probado como efectivo para la portación asintomática de HTLV-I.

5-Prevención:

En áreas de baja seroprevalencia, los donantes HTLV-I positivos confirmados, deberían ser utilizados en circunstancias extremas.

6-Control de Infecciones:

Precauciones estándar. En el ámbito hospitalario, la transmisión de HTLV-I es similar a la de otros patógenos que se transmiten por sangre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tagaya Y, Gallo RC. The exceptional oncogenicity of HTLV-I. *Frontiers in microbiology* 2017; 8:1425.
2. Blattner WA, Saxinger C, Riedel D, et al. A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1990; 3:1102-8.
3. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24:6058-68.
4. Sotelo N, Fabre A, Galvan M, y col. Infección por HTLV I/II en Comunidades Aborígenes de la Provincia del Chaco – Argentina. Universidad del Nordeste. Comunicaciones científicas y tecnológicas 2004. Resumen M-046. 2004.
5. Malan R, Berini CA, Eirin ME, et al. Seroprevalencia de HTLV-I/2 en donantes de sangre de la Provincia de Misiones. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2010; 70:71-4.
6. Gastaldello R, Hall WW, Gallego S. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: an overview. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2004; 35:301-8.
7. Biglione MM, Berini CA. Aportes y consideraciones sobre la infección por los virus linfotrópicos-T humanos tipo I y 2 en Argentina. 2013.
8. Carneiro-Proietti ABF, Amaranto-Damasio M, Leal-Horiguchi C, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic viruses-1/2: what we know, and what are the gaps in understanding and preventing this route of infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2014; 3: S24-S9.
9. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *International journal of cancer* 1992; 51:886-91.
10. Martin-Davila P, Fortún J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clinical microbiology reviews* 2008; 21:60-96.
11. Peghin M, Grossi P. Donor-derived infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Transpl* 2023; 28:384-390.
12. Roc L, de Mendoza C, Fernández-Alonso M, Reina G, Soriano V and on behalf of the Spanish HTLV Network. Rapid subacute myelopathy following kidney transplantation from HTLV-I donors: role of immunosuppressants and failure of antiretrovirals. *Ther Adv Infectious Dis* 2019; 6: 1-8.
13. Kaul DR, Sharma TS; Practice AI Co. Human T-cell lymphotropic virus in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13575.
14. Len O, Los-Arcos I, Aguado JM, et al. Selection criteria of solid organ donors in relation to infectious diseases: a Spanish consensus. *Transplant Rev (Orlando)* 2020; 34:100528.
15. De Mendoza C, Roc L, Fernández-Alonso M, et al. HTLV testing of solid organ transplant donors. *Clin Transplant* 2019; 33: e13670.
16. Lee N, Murphy J, Al-Khudairi R, et al. Diagnostic accuracy of Abbott Architect Assay as a screening tool for human T-cell leukaemia virus type-I and type-2 infection in a London teaching hospital with a large solid organ transplant center. *Transfus Med* 2022; 32:256-260.
17. Surumi H, Tani K, Tsuruta T, et al. Adult T-cell leukemia developing during immunosuppressive treatment in a renal transplant recipient. *American journal of hematology* 1992; 41:292-4.
18. Nakamura N, Tamaru S, Ohshima K, Tanaka M, Arakaki Y, Miyauchi T. Prognosis of HTLV-I-positive renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier. p. 1779-82.
19. Shirai H, Suzuki M, Tomita Y, et al. Renal transplantation in patients with human T-cell lymphotropic virus type I. *Transplantation proceedings*; 2012: Elsevier. p. 83-6.
20. Kawano N, Shimoda K, Ishikawa F, et al. Adult T-cell leukemia development from a human T-cell leukemia virus type I carrier after a living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2006; 82:840-3.
21. Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, et al. Impact of human T cell leukemia virus type I in living donor liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2012; 12:1479-85.

22. Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of human T-cell leukemia virus type I infection in kidney transplantation. *New England Journal of Medicine* 2019; 380:296-8.
23. Goto N, Uchida K, Tomosugi T, Futamura K, Okada M, Hiramitsu T, Narumi S, Watarai Y. Long-term prognosis in kidney transplant recipients with human T-cell leukemia virus type I infection. *Transpl Infect Dis*. 2020;22: e13314.
24. Gövert F, Krumbholz A, Witt K, et al. HTLV-I associated myelopathy after renal transplantation. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2015; 72:102-5.
25. Moreno-Ajona D, Yuste JR, Martín P, Gállego Pérez-Larraya J. HTLV-I myelopathy after renal transplant and antiviral prophylaxis: the need for screening. *Journal of neurovirology* 2018; 24:523-5.
26. Andrade MJM, Diaz EPC, Buestán ME. HTLV-I-associated myelopathy in a solid organ transplant recipient. *Case Reports* 2016;2016: bcr2016215243.
27. Nagamine Y, Hayashi T, Kato Y, Horiuchi Y, Tanahashi N. Human T lymphotropic virus type-I-associated myelopathy manifesting shortly after living-donor renal transplantation. *Internal Medicine* 2015; 54:75-8.
28. Ramanan P, Deziel P, Norby S, Yao J, Garza I, Razonable R. Donor transmitted HTLV I associated myelopathy in a kidney transplant recipient—case report and literature review. *American Journal of Transplantation* 2014; 14:2417-21.
29. Tajima Y, Matsumura M, Yaguchi H, Mito Y. Two Cases of Human T-Lymphotropic Virus Type I-Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis Caused by Living-Donor Renal Transplantation. *Case reports in neurological medicine* 2016;2016.
30. Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, et al. Delayed seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a multi organ donor. *Clinical infectious diseases* 2013; 57:1417-24.
31. U.S. Department of Health and Human Services. OPTN Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/policiesAndBylaws/policies.asp>. Accessed April 23, 2009.
32. SaBTO. Advisory Committee on the Safety of blood, tissues and organs. Microbiological Safety Guidelines. Version 2.1. Revised January 2023. file:///D:/Desktop/Tx/HTLV/UK% 202023.pdf. Accedido 26/11/2023
33. Cook LB, Melamed A, Demontis MA, et al. Rapid dissemination of human T lymphotropic virus type I during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology* 2016; 13:3
34. Gallo R, Willems L, Hasegawa H, et al. Screening of transplant donors for HTLV-I and -2. *Blood* 2016; 128: 3029–3031
35. Time to eradicate HTLV-I: an open letter to WHO. Mayo 10, 2018. <https://gvn.org/htlv-i-letter/>
36. Ratner L, Rauch D, Abel H, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy with bortezomib and raltegravir for human T-cell leukemia virus-associated adult T-cell leukemia lymphoma. *Blood Cancer Journal* 2016;6: e408-e.
37. Trevino A, Parra P, Bar-Magen T, Garrido C, de Mendoza C, Soriano V. Antiviral effect of raltegravir on HTLV-I carriers. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012; 67:218-21.

J-RABIA EN TOS

La rabia es una infección potencialmente derivada del donante, tanto de órganos sólidos como aloinjertos de tejidos (córneas, vasos sanguíneos, etc.), como se ha observado en distintos brotes descritos alrededor del mundo (1,2, 3, 4, 5, 6, 7).

Es preciso reforzar en el personal abocado a la procuración de órganos y tejidos la alerta del potencial riesgo de transmisión a través de los mismos en especial en los países en vías de desarrollo donde los programas de prevención pueden ser insuficientes y suelen tener circulación activa del virus.

Entre los años 1995 y 2017 se registraron en nuestro país 385 casos de rabia canina, los casos se registraron principalmente en las provincias de Jujuy, Salta, Chaco y Formosa por variante canina; y en las provincias de Buenos Aires y Córdoba por variante murciélago (8). En relación a la rabia felina, entre el 2013 y 2020 se reportaron 12 casos en las provincias de Córdoba, Buenos Aires, Santa Fe, Salta, La Rioja y Tucumán, variante murciélago. En el período mencionado, el 82% de los casos de rabia animal reportados en el país, corresponden a murciélagos insectívoros (631 casos), los casos se registraron en todo el territorio nacional (9). A partir del año 1976, en el que se registraron 19 fallecidos por rabia humana, el número de infecciones se redujo hasta un solo caso en el año 2008. (guía 2018). Recientemente, en mayo del 2021, se confirmó un nuevo caso de rabia humana variante murciélago transmitida por un gato en la provincia de Buenos Aires (9).

DONANTE:

Es debido a la fatalidad de esta infección, una mortalidad de prácticamente el 100% de los casos y ausencia de tratamiento específico, que se recomienda **rechazar** potenciales donantes en los que exista incluso una pequeña posibilidad de presentar infección por el virus de la rabia, es el caso de:

- Donante con diagnóstico de encefalitis de causa desconocida.
- Donante con antecedentes de mordeduras por cualquier mamífero (ej. gatos, perros, monos, ratas o de contacto con murciélagos entre los más comunes).

RECEPTOR:

Ante el escenario de un trasplante realizado con un donante con infección inadvertida, se consideran expuestos los receptores directos de órganos, tejidos, así como también todo el personal de salud involucrado en el proceso de procuración e implante. Se considerará el inicio de medidas de profilaxis adecuadas con vacunación y gammaglobulinas según corresponda (ver profilaxis post exposición) (10).

Frente a un receptor de órganos o tejidos con un cuadro de hidrofobia, aerofobia, espasmos de los músculos faríngeos, parálisis progresiva acompañada por síntomas de encefalitis, como fiebre, dolor de cabeza, vómitos e irritabilidad sin diagnóstico etiológico se debe sospechar en rabia transmitida por el injerto.

Ante esta situación se debe proceder a la toma de muestra de saliva y/o piel de nuca para detección de antígeno rábico por inmunofluorescencia directa, detección de antígeno viral por prueba biológica (en ratones o cultivo celular), detección de ácido nucleico del virus de la rabia por la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o la PCR en tiempo real o detección de anticuerpos neutralizantes específicos para rabia en el suero o en el líquido cefalorraquídeo en personas sin antecedente de vacunación antirrábica (11).

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN (12)

Ante una situación de accidente potencialmente rábico en un paciente trasplantado se debe proceder a la limpieza de la herida con abundante agua corriente y jabón, luego concurrir a un efector de salud donde se

realizará la atención y evaluación pertinente de acuerdo al tipo de accidente y el animal que lo genere.

En caso que se considere necesario realizar profilaxis postexposición para rabia se recomienda:

- Vacuna de cultivo en líneas celulares: esquema de Zagreb (4 dosis en 3 visitas): 2 dosis el día 0 (cada dosis se aplica en un brazo diferente) y 1 dosis los días 7 y 21.
- Gammaglobulina antirrábica.

En pacientes inmunocomprometidos se desaconseja el esquema de Essen modificado (4 dosis en 4 visitas en días 0 – 3 – 7 y 14 a 28). Debido a la posibilidad de menor respuesta inmunológica en este tipo de pacientes se recomienda la realización de la titulación de anticuerpos antirrábicos, la misma se debe realizar a los 14 a 30 días después de la última aplicación de vacuna. En caso de no alcanzar una respuesta de nivel protector (título de anticuerpos \geq mayor o igual a 0,5 UI/ml), se debe continuar con la aplicación de dosis adicionales. Se recomienda siempre el uso de gammaglobulina la cual se debe administrar simultáneamente con la primera dosis de vacuna (día “cero”), o en caso de no haberse realizado en ese momento puede administrarse hasta el séptimo día de iniciado el esquema de vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou H, Zhu W, Zeng J, He J, Liu K, Li Y, Zhou S, Mu D, Zhang K, Yu P, Li Z, Zhang M, Chen X, Guo C, Yu H. Probable Rabies Virus Transmission through Organ Transplantation, China, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016 Aug;22(8):1348-52. doi: 10.3201/eid2208.151993. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27331337; PMCID: PMC4982156.
2. Saeed B, Al-Mousawi M. Rabies Acquired Through Kidney Transplantation in a Child: A Case Report. *Exp Clin Transplant.* 2017 Jun;15(3):355-357. doi: 10.6002/ect.2017.0046. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28411355.
3. Dietzschold B, Koprowski H. Rabies transmission from organ transplants in the USA. *Lancet.* 2004 Aug 21-27;364(9435):648-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16912-2. PMID: 15325815.
4. Bonatti H, Sawyer R, Dickson RC, Razonable R, Schmitt T, Mendez J, Singh N, Pruett T. Transmission of viral disease to the recipient through the donor liver. *Curr Opin Organ Transplant.* 2007 Jun;12(3):231-241. doi: 10.1097/MOT.0b013e32814e6b67. PMID: 27711010.
5. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, Paddock CD, Guarner J, Shieh WJ, Goldsmith C, Hanlon CA, Zoretic J, Fischbach B, Niezgoda M, El-Feky WH, Orciari L, Sanchez EQ, Likos A, Klintmalm GB, Cardo D, LeDuc J, Chamberland ME, Jernigan DB, Zaki SR; Rabies in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1103-11. doi: 10.1056/NEJMoa043018. PMID: 15784663.
6. Dietzschold B, Koprowski H. Rabies transmission from organ transplants in the USA. *Lancet.* 2004 Aug 21-27;364(9435):648-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16912-2. PMID: 15325815.
7. Vora NM, Basavaraju SV, Feldman KA, Paddock CD, Orciari L, Gitterman S, Griesse S, Wallace RM, Said M, Blau DM, Selvaggi G, Velasco-Villa A, Ritter J, Yager P, Kresch A, Niezgoda M, Blanton J, Stosor V, Falta EM, Lyon GM 3rd, Zembower T, Kuzmina N, Rohatgi PK, Recuenco S, Zaki S, Damon I, Franka R, Kuehnert MJ; Transplant-Associated Rabies Virus Transmission Investigation Team. Raccoon rabies virus variant transmission through solid organ transplantation. *JAMA.* 2013 Jul 24;310(4):398-407. doi: 10.1001/jama.2013.7986. PMID: 23917290; PMCID: PMC7552820.
8. Reporte de casos de rabia canina en el Noroeste (NOA) del país: provincia de Salta. Alerta epidemiológica, 31 de mayo de 2018. Ministerio de Salud de la Nación Av. 9 de Julio 1925 (C1073ABA), Cdad. Autónoma de Bs.As., República Argentina.
9. Caso de rabia humana variante murciélagos: Provincia de Buenos Aires. Alerta epidemiológica, 20 de mayo de 2021. Ministerio de Salud de la Nación Av. 9 de Julio 1925 (C1073ABA), Cdad. Autónoma de Bs.As., República Argentina.
10. Wallace RM, Stanek D, Griesse S, Krulak D, Vora NM, Pacha L, Kan V, Said M, Williams C, Burgess TH, Clausen SS, Austin C, Gabel J, Lehman M, Finelli LN, Selvaggi G, Joyce P, Gordin F, Benator D, Bettano A, Cersovsky S, Blackmore C, Jones SV, Buchanan BD, Fernández AI, Dinelli D, Agnes K, Clark A, Gill J, Irmeler M, Blythe D, Mitchell K, Whitman TJ, Zapor MJ, Zorich S, Witkop C, Jenkins P, Mora P, Droller D, Turner S, Dunn L, Williams P, Richards C, Ewing G, Chapman K, Corbitt C, Girimont T, Franka R, Recuenco S, Blanton JD, Feldman KA. A large-scale, rapid public health response to rabies in an organ recipient and the previously undiagnosed organ donor. *Zoonoses Public Health.* 2014 Dec;61(8):560-70. doi: 10.1111/zph.12105. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24673934.
11. Ross RS, Wolters B, Hoffmann B, Geue L, Viazov S, Grüner N, Roggendorf M, Müller T. Instructive even after a decade: Complete results of initial virological diagnostics and re-evaluation of molecular data in the German rabies virus "outbreak" caused by transplantations. *Int J Med Microbiol.* 2015 Oct;305(7):636-43. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.08.013. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26384867.
12. Guía para la prevención, vigilancia y control de la rabia en Argentina. Ministerio de Salud de la Nación Av. 9 de Julio 1925 (C1073ABA), Cdad. Autónoma de Bs.As., República Argentina. 2018.

INTRODUCCIÓN

El poliomavirus BK (BKV) es un virus ADN de la familia Polyomaviridae que incluye además los virus JC y SV40 (virus simiano) causante de la nefropatía asociada a virus BK (NAV BK) luego del trasplante renal y cistitis hemorrágica luego de trasplante de células hematopoyéticas.

En estudios epidemiológicos, el BKV causó NAVBK entre un 2 % y un 10 % de los receptores de trasplante renal, y hasta un 60% de los casos evoluciona hacia la pérdida del aloinjerto en el plazo de 1 año.

Anticuerpos anti BKV han sido encontrados hasta en el 90% de los adultos lo que indica una elevada prevalencia de la infección en la población general. El virus tiene predilección por el uroepitelio donde permanece en estado de latencia, con reactivaciones esporádicas que dan lugar a la eliminación de partículas virales en la orina (1;2).

En los pacientes con trasplante renal, el 10-60% excretan el virus en la orina. La viruria de bajo grado no se correlaciona con la viremia. Sin embargo, la viruria de alto grado (carga viral $>10^7$ copias/ml o más de 5 decoy cells por campo de alto poder) es seguida, en 30-50% de los casos por viremia.

Esta viremia a su vez puede autolimitarse o ser sostenida en el tiempo y traer como consecuencia la nefropatía asociada al virus BK (NAV BK) que llevará a la pérdida del injerto en más del 50-90% de los pacientes. En general se acepta que la DNAemia con carga viral $>10^4$ copias /ml por 12 semanas o más lleva a la nefropatía en 90% de los casos (3;4;11).

En la mayoría de los casos la infección activa depende de la reactivación de la infección preexistente. De los múltiples factores de riesgo descriptos (edad, sexo, tiempo en hemodiálisis, tipo y grado de inmunosupresión, etc.) la mayoría no son modificables. Solamente el tipo y grado de inmunosupresión pueden ser modificados y la reducción de los inmunosupresores ha mostrado ser eficaz para limitar la viremia y por lo tanto frenar la evolución a la nefropatía y a la pérdida del injerto (14).

El tratamiento de la NAVBK, una vez instalada, es poco satisfactorio debido a que no hay antivirales disponibles con eficacia clínica uniforme.

Por ello la prevención de la nefropatía es la mejor estrategia de manejo en la actualidad. Para ello se recomienda el monitoreo activo de la reactivación en el postrasplante (5;14;15).

RECOMENDACIONES

Los receptores de trasplantes de riñón deben someterse al screening de DNAemia por QNAT para identificar a los pacientes que deben ser considerados para tratamiento preventivo de la NAVP.

1. DNAemia BKV (sensibilidad $\geq 90\%$): actualmente la estrategia consiste en realizar este método mensualmente hasta el mes 9, y luego cada 3 meses hasta los 2 años postrasplante.

2. Los receptores de trasplantes de riñón deben someterse a la prueba de la DNAemia BKV QNAT cuando se les realice una biopsia de injerto renal (15;17;18).

Otras metodologías:

- Células Decoy en orina (sensibilidad 40%) quincenal durante los 3 primeros meses, luego mensualmente hasta el mes 6, luego cada 3 meses hasta los 2 años post trasplante. Si es detectable: realizar DNAemia BKV
- Viruria BK: $>10^7$ /mL: realizar DNAemia BKV en plasma para el seguimiento y la toma de decisiones.

Si la DNAemia es positiva: repetir a las 3 semanas. Esto nos permite:

- Ver si hay eliminación espontánea del BKV
- Errores de laboratorio
- Dinámica de la replicación viral
 - CV $\geq 10^3$ log/ml.: NAVBK probable
 - CV $\geq 10^4$ log/ml.: NAVBK presunta
- Biopsia del injerto: En trasplantados renales sin riesgo aumentado de rechazo agudo y función renal basal, la biopsia no es requerida previa a la reducción de la inmunosupresión (15).
Está indicada en:
 - Trasplantados renales con mayor riesgo de infección aguda y/o deterioro de la función renal de base antes de disminuir la inmunosupresión.
 - Deben tomarse 2 muestras de biopsia

El diagnóstico de la NAVP probada se demuestra con los cambios citopáticos de las células epiteliales tubulares en el injerto y debe ser confirmados por inmunohistoquímica o hibridación in situ ("PyVAN probada") (9;13).

El tratamiento consiste en la disminución de la inmunosupresión (15;16;17).

La reducción de la inmunosupresión debe ser cuidadosa para evitar el rechazo.

Los niveles mínimos de tacrolimus suelen ser <6 ng/mL, ciclosporina a <150 ng/mL, micofenolato mofetil dosis diarias equivalentes a menos o igual que la mitad de la dosis diaria de mantenimiento y niveles mínimos de sirolimus <6 ng/mL (15;17).

Otras estrategias consisten en el cambio de tacrolimus a una dosis baja de ciclosporina-A, o el cambio de los inhibidores de la calcineurina a sirolimus, o bien el MMF a dosis bajas de sirolimus, o del ácido micofenólico a la leflunomida (6;7;8;10,12;15;17).

No existen ensayos controlados aleatorizados que demuestren que el uso adyuvante de leflunomida, cidofovir, fluoroquinolonas o inmunoglobulina intravenosa (IGIV), solos o combinados, sea superior a la reducción de la inmunosupresión por sí sola y un metaanálisis no logró documentar el beneficio de estas terapias coadyuvantes (19); a pesar de esto, en pacientes con DNAemia sostenida/NAVBK probable, presunta o probada, a pesar de la reducción de la inmunosupresión, el uso de terapias adyuvantes puede considerarse (15).

El regreso a la inmunosupresión de mantenimiento rutinario debe considerarse bajo un cuidadoso monitoreo de las cargas virales plasmáticas hasta la negativización a fin de contrarrestar el rechazo. El riesgo de recurrencia es del 15%.

La pérdida del injerto por nefropatía por BK no es una contraindicación para realizar un nuevo trasplante que debería llevarse a cabo luego de lograr valores indetectables de carga viral en orina y en sangre y se recomienda la detección frecuente de DNAemia BK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Randhawa PS, Vats A, Shapiro R, et al. BK virus: Discovery, epidemiology, and biology. *Graft* 2002; 2: S19–S27.
2. Randhawa P y Brennan D. C. *Am J of Transplant* 2006; 6: 2000–2005.
3. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5: 582–594.
4. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1926–1933.
5. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79: 1277–1286.
6. Williams JW, Javadi B, Kadambi PV, et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 1157–1158.
7. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, et al. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK-virus in an in vitro culture system. *Transplantation* 2005; 79: 116–118.
8. Josephson MA, Gillen D, Javadi B, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006; 81: 704–710.
9. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transpl Infect Dis.* 2006 ;8(2):68-75.
10. Francesca M Egidi, et al. Emerging treatments for BK-nephropathy: a single center experience with leflunomide. *WV Trans. Congress 2006. Abstracts proceeding.*
11. G. Basse, C. Mengelle, N. Kamar, et al. Prospective Evaluation of BK Virus DNAemia in Renal Transplant Patients and Their Transplant Outcome. *Transplant Proc.* 2007;39(1):84-7.
12. Josephson MA, Gillen D, Javadi B, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation.* 2006; 81(5):704-10.
13. Trofe J, Gordon J, Roy-Chaudhury P, et al. Basic and clinical research in polyomavirus nephropathy. *Exp Clin Transplant.* 2004 Jun;2(1):162-73. Review.
14. Radisic M, Infección por poliomavirus. *Revista argentina de trasplantes* 2010; 11 (2):90-100
15. Hans H. Hirsch^{1,2} | Parmjeet S. Randhawa^{3,4} | on behalf of AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation.* 2019;33: e13528. doi.org/10.1111/ctr.13528
16. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immuno suppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2010;10(12):2615-2623
17. Petrov R, Elbahloul O, Gallichio MH, Stellrecht K, Conti DJ. Monthly screening for polyomavirus eliminates BK nephropathy and preserves renal function. *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10(1):85-90
18. Jose Tiago Silva, Mario Fernández-Ruiz, José María Aguado. Prevention and therapy of viral infections in patients with solid organ transplantation *Enferm Infecc Microbiol Clin.* (2021);39(2):87–97
19. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation.* 2010;89(9):1057-1070

L-VIRUS EPSTEIN BARR Y TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POSTERIORES AL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (PTLD).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO:

El ser humano es el único anfitrión conocido del virus Epstein Baar (VEB). Se cree que se transmite principalmente por exposición a la saliva. En países en desarrollo el 90% de los niños se infectan antes de los 5 años, adquiriendo la infección de manera asintomática.

La tasa más alta de PTLD en el trasplante de órgano sólido se ve en el primer año después del trasplante, pero algunos análisis sugieren que la incidencia de este PTLD temprano (> 90% VEB +) está disminuyendo (1). Existen registros que sugieren un patrón bifásico de enfermedad con un segundo pico que ocurre en los años 7-10 post trasplante, después de un período de incidencia reducida en los años 2-7(2,3).

Una proporción significativa de PTLD tardío de células B es monomórfico y puede ser VEB - (aproximadamente 50%) (4,5).

El PLTD de células T o *Natural Killer* (NK) (aproximadamente el 37% son VEB +) también puede ocurrir tardíamente post trasplante.

La incidencia de PTLD depende del tipo de órgano trasplantado, los regímenes inmunosupresores, la carga linfóide en el aloinjerto, la estimulación antigénica crónica y exposición a antígenos ambientales o disfunción crónica del aloinjerto, incluido el rechazo mediado por anticuerpos (6).

Los receptores de trasplantes de intestino delgado son los de más alto riesgo de desarrollo de PTLD (hasta 32%), los receptores de trasplantes de hígado, pulmón y corazón tienen un riesgo moderado (3%-12%), los receptores de trasplante renal tienen un riesgo relativamente bajo (1%-2%) (6).

El PTLD en receptores de trasplante de órgano sólido es más a menudo originado del receptor; el PTLD limitado al injerto que ocurre temprano después del trasplante es predominantemente derivado del donante. Dentro de los factores de riesgo, el más significativo es la seronegatividad para VEB antes del trasplante y la infección primaria por VEB, lo que lleva a las poblaciones pediátricas a ser de mayor riesgo.

En población pediátrica la seropositividad del donante (D+ / R-) y la seronegatividad del donante (D-/ R-) resultó en riesgos comparables para PTLD a los tres años después del trasplante, tal vez reflejando la alta tasa de infección en niños, adquiridas en la comunidad.

En adultos (donde el subconjunto D-/R- es probable que sea muy pequeño), los receptores D-/ R- tendieron a tener un menor riesgo de PTLD que los D +/ R-(7,8,9).

En el trasplante intestinal los receptores tienen un riesgo excepcionalmente alto de desarrollar PTLD independientemente del estado serológico del VEB previo al trasplante.

Tabla I: Factores de Riesgo de PTLD en receptores de TOS

PTLD temprano (<12 meses post trasplante)	PTLD tardío (>12 meses post trasplante)
<p>Infección primaria por VEB.</p> <p>Tipo de órgano trasplantado (intestino > pulmón > corazón > hígado > páncreas > riñón)</p> <p>Anticuerpos policlonales anti linfocitos.</p> <p>Edad joven del receptor (bebés y niños pequeños).</p>	<p>Duración de la inmunosupresión.</p> <p>Tipo de órgano trasplantado.</p> <p>Mayor edad del receptor (adultos).</p>

Fuente: Clinical Transplantation. 2019;33: e13652.

En receptores de trasplante renal VEB negativos que recibieron el bloqueador de la co-estimulación belatacept, se evidenciaron tasas muy altas de PTLD que se presentan predominantemente como primarios. Se observaron linfomas del SNC por lo que hay advertencias relacionadas con el riesgo asociado con el uso de este agente en este subconjunto de pacientes (10,11,12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE VEB NO PTLD:

Se puede presentar como Mononucleosis (fiebre, malestar general, faringitis exudativa, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica), enfermedades específicas como hepatitis, neumonitis, síntomas gastrointestinales y manifestaciones hematológicas como leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica y hemofagocitosis, así como linfocitosis hemofagocítica (LHH) más grave y síndrome de activación de macrófagos (SAM).

Algunas de estas manifestaciones pueden ser idénticas a las características de PTLD.

Los tumores del músculo liso post trasplante asociados al VEB pueden ocurrir de novo o después de un PTLD en un intervalo medio de 48 meses después del trasplante y se desarrollan antes en los niños que en los adultos. Pueden ser originarios del donante o del receptor, y aparecen en sitios atípicos como órganos sólidos. Cuando involucran múltiples sitios, la enfermedad es multifocal en lugar de metastásica (13).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PTLD:

Pueden ser bastante inespecíficas debido a la predilección por el sistema reticuloendotelial, el examen clínico debe incluir una evaluación meticulosa.

Tabla 2: Signos y Síntomas en pacientes con trastornos linfoproliferativos

SÍNTOMAS	SIGNOS
Inflamación de glándulas linfáticas	Linfadenopatías
Pérdida de peso	Hepatoesplenomegalia
Fiebre o sudoración nocturna	Nódulos subcutáneos
Dolor de garganta	Agrandamiento amigdalino
Malestar y letargo	Inflamación amigdalina
Congestión sinusal crónica	Signos de perforación intestinal
Dolor abdominal	Ulceraciones mucocutáneas
Anorexia, náuseas, vómitos	Lesiones de masa
Sangrado gastrointestinal	Signos neurológicos focales
Síntomas de perforación intestinal	

Fuente: Clinical Transplantation. 2019;33: e13652.

DIAGNÓSTICO

Test no relacionados al veb:

Hemograma completo: se puede encontrar linfopenia, anemia que suele ser normocrómica, normocítica, hemolítica o ferropénica y trombocitopenia.

Dependiendo de la ubicación de las lesiones de PTLD, puede haber evidencia de alteraciones en los electrolitos séricos, pruebas de función hepática y renal.

Pueden ocurrir elevaciones en suero del ácido úrico sérico y lactato deshidrogenasa. Los niveles de inmunoglobulina pueden estar elevados como parte de una reacción de fase aguda.

Debe determinarse la presencia de infección concomitante por CMV (en biopsia de tejido o DNAemia) (14).

Test relacionados con el veb:

Serología

Pre trasplante

Realizar en el receptor y donante, son importantes para la estratificación del riesgo e informar la prevención.

Los pacientes seronegativos antes del trasplante deben ser reevaluados en forma anual. Si persisten negativos, en el momento del trasplante y anualmente después del trasplante (15).

- Receptores seropositivos < 12 meses de edad se deben considerar seronegativos.
- Donantes seropositivos < 12 meses de edad deben considerarse seropositivos.

Se utilizan con mayor frecuencia para testeo: Anti-VCA IgG y anti-EBNA-I IgG.

Los resultados de la serología del VEB antes y después del trasplante también son difíciles de interpretar en presencia de anticuerpos pasivos de sangre transfundida y después de recibir productos de inmunoglobulina, ya que se ha reportado infecciones oligosintomáticas por transfusiones antes del trasplante (16).

Ácidos o proteínas nucleicas de VEB en tejidos

Post trasplante

Para el diagnóstico de PTLT asociado a VEB se debe documentar la presencia de ácidos nucleicos del virus en los tejidos.

La Hibridación *in situ* de ARN dirigida a ARN nuclear pequeño codificado por VEB (EBER) es el enfoque preferido.

Los antígenos latentes o líticos del VEB también se pueden detectar en tejidos fijados mediante inmunohistoquímica utilizando anticuerpos dirigidos contra EBNA-1, EBNA-2 y LMP-1 o BZLF1, y se utilizan para documentar la presencia de VEB, aunque estas técnicas son menos sensibles que la hibridación *in situ*.

La amplificación directa del ADN del VEB a partir de tejido es menos útil ya que no permite la localización celular ni la diferenciación del VEB (17,18,19).

Determinación de la carga viral

Post trasplante

Se recomienda utilizar los métodos estandarizados por la OMS.

Los pacientes deben ser monitoreados usando el mismo tipo de muestra y el mismo ensayo en un solo laboratorio.

Sigue siendo incierta la forma óptima de realizar, interpretar y utilizar ensayos cuantitativos de carga viral de VEB con fines de vigilancia, diagnóstico y seguimiento de enfermedades.

Las pruebas en plasma pueden tener una mejor especificidad para la detección y el control de la enfermedad relacionada con el VEB, incluido el PTLT (20,21,22,23).

Tiene buena sensibilidad para detectar tempranamente PTLT VEB+, pero no detecta PTLT VEB-, así como algunos casos de PTLT VEB+ localizados y derivados del donante.

Las pruebas complementarias de laboratorio pueden mejorar la especificidad de la carga viral alta como predictor de PTLT (24).

Los estudios de sensibilidad y especificidad de la carga viral cuantitativa de VEB para el diagnóstico de PTLT temprana y la infección sintomática por VEB son limitados (25).

Estudios por Imágenes

Depende de la localización de las lesiones, para estadificación y de acuerdo a disponibilidad: RMN, TC, PET- TC o endoscopia gastrointestinal (26,27).

La TC por emisión de positrones (PET- TC) se ha convertido en una prueba potencialmente útil como complemento para el diagnóstico, la estadificación y la evaluación de la respuesta al tratamiento de PTLD. PET TC tiene una sensibilidad y especificidad estimadas para identificar PTLD de 90% y puede identificar sitios para una posible biopsia. También puede identificar un PTLD oculto (28,29).

PET TC al final del tratamiento tiene un valor predictivo negativo del 92% para la recaída de la enfermedad.

PET/ RMN está siendo evaluado como una alternativa a PET-TC en el escenario del linfoma (30,31,32).

Histopatología

- Es el estándar de oro para el diagnóstico de PTLD.
- Se prefiere la biopsia por escisión.
- Se acepta una biopsia con aguja gruesa cuando las biopsias más grandes no son prácticas, como en el caso de la biopsia del órgano trasplantado (33).

La muestra de tejido debe ser interpretada por un patólogo familiarizado con la histopatología características de PTLD.

Los estudios de rutina deben incluir el linaje hematopoyético, determinación de genoma VEB y detección de anti-CD 20.

Los casos de PTLD deben clasificarse utilizando el Sistema de clasificación de la OMS 2017 para tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides. Este sistema subdivide el PTLD en cuatro categorías:

- 1) **PTLD no destructivos** (hiperplasia plasmocítica, mononucleosis infecciosa, hiperplasia folicular florida).
- 2) **PTLD polimórficos**
- 3) **PTLD monomórficos** (linfocitos B, linfocitos T y linfocitos NK clasificados según el linfoma al que se parecen en el huésped inmunocompetente)
- 4) **PTLD de linfoma de Hodgkin clásico**

Úlceras mucocutáneas VEB +: ocurren en ausencia de una masa tumoral; los pacientes no tienen afectación en otros sitios, ni adenopatías, y sin DNAemia detectable de VEB. La patología se caracteriza por un infiltrado polimorfo y los blastos de células B grandes atípicos coexpresan antígenos de células B y CD 30, a menudo con morfología similar a una célula Hodgkin/ Reed Sternberg (HRS).

Los pacientes con trasplante con estas úlceras respondieron a una intervención terapéutica mínima, incluida la reducción de inmunosupresión (RIS) o monoterapia con rituximab.

PTLD recurrente: puede representar recurrencias verdaderas (morfológica y clonalmente idénticas al tumor original), el PTLD en una forma más agresiva o la aparición de un segundo tumor primario como un tumor del músculo liso post trasplante asociado al VEB (VEB-TML).

Por esta razón, se recomienda la biopsia de tales recurrencias (34, 35).

PTLD PREVENCIÓN

Identificar los pacientes que tienen riesgo de infección primaria por VEB.

Receptor negativo: es el mayor factor de riesgo de PTLD VEB +. Dichos pacientes deben ser monitoreados para síntomas y signos clínicos (fiebre, diarrea, linfadenopatía, disfunción del injerto, etc.) e investigar agresivamente para PTLD cuando estos se desarrollan.

PTLD frecuentemente se presenta con disfunción del aloinjerto, y el rechazo agudo está en el diagnóstico diferencial.

Es importante hacer un diagnóstico patológico de rechazo usando criterios estandarizados que incluyen estudios que detectan VEB en tejidos para distinguir claramente el PTLD temprano del rechazo antes del uso de terapia antirrechazo más potente.

- **D+/R-:** el monitoreo con DNAemia debe ocurrir semanalmente a quincenalmente, durante el primer año posterior al trasplante hasta que la misma sea detectada. Cuando esto ocurre, el monitoreo debe realizarse semanalmente durante la fase aguda inicial de la infección, luego con menos frecuencia hasta que se alcance el “set point” (punto fijo).

No se recomiendan para la prevención temprana de PTLD en pacientes mismatch el uso de agentes antivirales, IVIG e inmunoterapia como profilaxis universal.

- **D-/R-:** considerar un control inicial menos frecuente (mensual) para detectar infecciones adquiridas en la comunidad. Se puede considerar el monitoreo continuo más allá del primer año posterior al trasplante en pacientes que tienen inmunosupresión fluctuante, episodios de rechazo o que no han establecido un punto fijo viral.

No hay datos suficientes sobre el tipo de muestra preferido (plasma o sangre completa) que se utilizará para la vigilancia viral y los niveles de carga viral cuantitativos específicos que deberían desencadenar intervenciones.

- **Receptores VEB +:** no se recomienda de forma rutinaria la vigilancia de la carga viral y las estrategias preventivas con la excepción de los receptores de trasplante intestinal y en situaciones donde ocurre el retrasplante después de PTLD.

Se recomienda la reducción de la inmunosupresión (RIS) como la intervención preventiva preferida. No hay datos suficientes para prescribir protocolos específicos sobre la RIS o proporcionar recomendaciones a favor o en contra del cambio a un inhibidor de mTOR. No hay datos suficientes para hacer recomendaciones a favor o en contra del uso de rituximab en pacientes que no responden a RIS o para el uso adjunto de antivirales. No se recomienda la intervención preventiva con terapia antiviral únicamente.

No se recomienda de forma rutinaria la vigilancia continua con intención preventiva de la carga viral del VEB para pacientes con una carga viral persistentemente elevada después del trasplante, cuando se ha resuelto la infección aguda primaria o reactivación.

PTLD TRATAMIENTO

El enfoque general de la terapia implica una estrategia paso a paso comenzando con inmunosupresión reducida, con escalada de tratamiento basada en gran medida en la respuesta clínica y las histopatológicas características del PTLD.

Las Infecciones oportunistas, particularmente la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la diarrea por *C. difficile* son eventos adversos comunes durante el tratamiento de PTLD cuando se administra quimioterapia citotóxica.

La necesidad de estrategias adicionales de prevención/ profilaxis se deben revisar en todos los pacientes.

La terapia antiviral y/o IVIG sola no debe usarse para PTLT en ausencia de otras intervenciones (es decir, RIS, rituximab, quimioterapia). No hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra de su uso como terapia adyuvante.

El tratamiento específico con rituximab y quimioterapia citotóxica queda a consideración de médico especialista en el área.

No se recomienda la monitorización rutinaria de la carga viral del VEB en sangre periférica para controlar la respuesta al tratamiento de PTLT con EBV +.

RETRASPLANTE LUEGO DE PTLT

Se recomienda el trasplante en pacientes con remisión completa después de PTLT cuando esté clínicamente indicado, siempre que los pacientes hayan permanecido libres de enfermedad durante un intervalo significativo y en el caso de PTLTVEB + temprano asociado con infección primaria por VEB existe evidencia del desarrollo de una respuesta inmune adaptativa como la seroconversión.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Peters AC, Akinwumi MS, Cervera C, et al. The changing epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients over 30 years: a single centre experience. *Transplantation*. 2018; 102(9):1553-1562.
2. Faull R, Hollett P, McDonald SP. Lymphoproliferative disease after renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2005; 80:193-197.
3. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, et al. Epidemiology of post transplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant*. 2012; 12:682-693.
4. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, et al. The impact of EBV status on characteristics and outcomes of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2015; 15:2665-2673.
5. Swerdlow S. T cell and NK cell posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127:887-895.
6. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004; 4:222-230.
7. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Döhler B. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to post transplant non Hodgkin lymphoma. *Transplantation*. 2009; 88:962-967.
8. Dharnidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV Serostatus and organ transplant type in PTLTD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant*. 2012; 12:976-983.
9. Allen UD, Farkas G, Hébert D, et al. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) in pediatric patients. *Pediatr Transplant*. 2005; 9:450-455.
10. Medina Pestana JO, Grinyo JM, Van Renterghem Y, et al. Three Year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012; 12:630-639.
11. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, et al. Three year outcomes from BENEFIT, a randomized, active controlled, parallel group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012; 12:210-217.
12. Larsen CP, Grinyó J, Medina-Pestana J, et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A based regimen in kidney transplant recipients: 2 year results from the BENEFIT and BENEFIT EXT studies. *Transplantation*. 2010; 90:1528-1535.
13. Jonigk D, Laenger F, Maegel L, et al. Molecular and clinicopathological analysis of Epstein-Barr virus-associated post-transplant smooth muscle tumors. *Am J Transplant*. 2012; 12:1908-1917.
14. Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13652.
15. Odumade O, Hogquist K, Balfour H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infection. *Clin Microbiol. Rev*. 2011; 24:193-209.
16. Comoli P, Labirio M, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2592-8.
17. Young L, Alfieri C, Hennessy K, et al. Expression of Epstein-Barr virus transformation associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med*. 1989; 321:1080-1085.
18. Fanaian N, Cohen C, Waldrop S, et al. Automated in situ hybridization (ISH) vs. manual ISH and immunohistochemistry (IHC) for detection of EBV in pediatric lymphoproliferative disorders. *Pediatr Dev Pathol*. 2009; 12:195-199.
19. Meru N, Davison S, Whitehead L, et al. Epstein-Barr virus infection in paediatric liver transplant recipients: detection of the virus in post-transplant tonsillectomy specimens. *Mol Pathol*. 2001; 54:264-269.
20. Preiksaitis JK. Epstein-Barr viral load testing: Role in prevention, diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorders. In: Dharnidharka VR, Green M, Webber S, eds. *Post-transplant lymphoproliferative*

disorders. Berlin & Heidelberg: Springer; 2010:45-68.

21. Hayden RT, Hokanson KM, Pounds SB, et al. Multicenter comparison of different real time PCR assays for quantitative detection of Epstein-Barr virus. *J Clin Microbiol.* 2008; 46:157-163.
22. Preiksaitis JK, Pang XL, Fox JD, et al. Inter laboratory comparison of Epstein-Barr virus (EBV) viral load assays. *Am J Transplant.* 2009; 9:269-279.
23. Kanakry JA, Hegde AM, Durand CM, et al. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases. *Blood.* 2016;127(16):2007-2010.
24. Preiksaitis JK. Epstein-Barr viral load testing: Role in prevention, diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorders. In: Dharnidharka VR, Green M, Webber S, eds. *Post-transplant lymphoproliferative disorders.* Berlin & Heidelberg: Springer; 2010:45-68.
25. Stevens SJC, Verschuuren EAM, Verkuijlen SA, van den Brule AJC, Meijer CJ, Middeldorp JM. Role of Epstein-Barr virus DNA load monitoring in prevention and early detection of post-transplant lymphoproliferative disease. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43:831-840.
26. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068.
27. Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2106-2111.
28. Bianchi E, Pascual M, Nicod M, Delaloye AB, Duchosal MA. Clinical usefulness of FDG-PET/CT scan imaging in the management of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation.* 2008; 85:707-712.
29. McCormack L, Hany TI, Hubner M, et al. How useful is PET/ CT imaging in the management of post transplant lymphoproliferative disease after liver transplantation? *Am J Transplant.* 2006; 6:1731-1736.
30. Von Falck C, Maecker B, Schirg E, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant patients: a possible role for [18F]-FDG-PET/(CT) in initial staging and therapy monitoring. *Eur J Radiol.* 2007;63(3):427-435.
31. Dierickx D, Tousseyn T, Requile A, et al. The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Haematologica.* 2013; 98:771-775.
32. Panagiotidis EE, Quigley AM, Pencharz D, Ardeshta K, Syed RR, Bomanji J. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(3):515-519.
33. Swerdlow SH, Webber SA, Ferry JA, et al. Post-transplant Lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised).* 4th ed. Lyon: AARC; 2017:453-464.
34. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-2387.
35. Hart M, Thakral B, Yohe S, et al. EBV-positive mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38:1522-1529.

M-VIRUS RESPIRATORIOS EN TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por virus respiratorios de la comunidad (VR): Influenza, Parainfluenza (PIV), Virus Sincicial respiratorio (VSR), Adenovirus, Metapneumovirus (HMPV), Rhinovirus, Coronavirus, a diferencia de la población general, en los trasplantados de órgano sólido (TOS) se asocian a alta morbilidad y mayor mortalidad (entre 2-18%)(1), mayores períodos de infección y de excreción asintomática, mayor progresión a neumonía y más frecuente coinfección bacteriana o fúngica.

En TOS la mayor incidencia de VR se observa en trasplantados pediátricos y en pulmonares y presentan un riesgo aumentado de bronquiolitis obliterante, disfunción crónica del injerto y de rechazo agudo.

Algunos de estos virus siguen un curso estacional. Ninguno de ellos está asociado a un patrón clínico definido. Pueden comenzar con síntomas leves, incluso sin fiebre y pueden evolucionar tórpidamente.

El diagnóstico microbiológico se realiza en muestras respiratorias, hisopado nasofaríngeo (HNF), aspirado nasofaríngeo o lavado bronco alveolar (BAL), con inmunofluorescencia directa (IFD) o técnicas moleculares (NAT o PCR Múltiplex). La mejor sensibilidad se obtiene del BAL y de las técnicas moleculares (PCR multiplex o PCR rápidas).

A continuación, en la siguiente tabla se describirán los aspectos fundamentales de los virus más frecuentes.

Tabla: Virus respiratorios en trasplante órgano sólido

Virus respiratorios		
Influenza A y B (2-15)	Generalidad	Enfermedad severa en los primeros 3 meses del trasplante (Tx). Síntomas más frecuentes: fiebre, tos y rinorrea. Coinfecciones 7-29% Complicaciones: sinusitis, bronquitis, neumonía, encefalitis, miocarditis, miositis, influenza severa 16-20%, internación en cuidados intensivos 11-16%, progresión a neumonía: 14-49% y mortalidad 4-8%. Rechazo agudo y disfunción crónica del injerto (0-60% depende de cepa viral y órgano) y bronquiolitis obliterante en injerto pulmonar.
	Diagnóstico	IFD: Sensibilidad: 20-70%. PCR mayor sensibilidad
	Tratamiento	Oseltamivir: 75 mg c/ 12 hs VO x 5 días. Disminuye mortalidad, internación en UTI y complicaciones. 1. Si el cuadro clínico es severo se puede extender a 10 días 2. Ajustar si función renal con Clcr<30 ml/min. 3. Altas dosis (150mg c/12h vo) controvertida. Considerar en paciente gravemente enfermo con disfunción gastrointestinal, y en trasplantados con Influenza severa (GESITRA-BIII; CDC 2017) Zanamivir: 2 inhalaciones (10 mg) c/12hs. No está disponible en Arg. Peramivir y Zanamivir EV: no en Arg. En estudio: DAS 181, Favipiravir, Laninamivir, Nitaxozanida, MEDI8852 y VISA10. Antibióticos: si presenta neumonía o shock séptico. No usar: AAS (por Sd Reye), ni corticoides.
	Prevención	Vacuna antigripal A+B tri o cuadrivalente: Disminuye la incidencia de gripe, la severidad de la infección, la pérdida del injerto y la mortalidad asociada. 1. Aplicación en Pre Tx y PosTx desde el 1° mes es segura y efectiva. 2. Riesgo Relativo de rechazo: 1.05 3. Respuesta variable: 15-90%. Menor respuesta en: Tx pulmonares, micofenolato o inhibidores mTOR, entre 0-6to mes PosT tx, en los niños y frente al virus B. 4. Estrategias de Altas dosis y la de Dos dosis (0-5 semanas): efectivas, probadas en TOS 5. Vacunación a convivientes. Quimioprofilaxis: 1. Preexposición: controvertido. Considerar en brote, en las 2 primeras semanas post vacunación. 2. Postexposición: está indicada la profilaxis luego de contacto con un caso de Influenza, con Oseltamivir 75mg /día por 10 días. Donante con sospecha o confirmación de Influenza: puede donar casi todos sus órganos (excepto pulmón; algunos centros aceptan si recibió tratamiento completo) y se recomienda profilaxis al receptor con oseltamivir. Aislamiento respiratorio (gotitas o “droplets”).

Virus Sincial respiratorio VSR (1,16,17,18,19)	Generalidad	<p>Incidencia en TOS es de 3.4 -10% de los VR.</p> <p>Más frecuente;Tx hepático pediátrico y en los adultos Tx pulmonar.</p> <p>Excreción viral prolongada: media de 20 días. La mortalidad es variable (13% global).</p>
	Diagnóstico	<p>Muestras respiratorias por IFD (HNF: Sensibilidad en hisopado nasofaríngeo 15%, y en BAL: 89%) o por PCR (alta sensibilidad).</p>
	Tratamiento	<p>Los receptores de pulmón y corazón-pulmón generalmente son tratados con ribavirina por infección respiratoria superior o inferior. Algunos receptores no pulmonares con infección respiratoria baja también pueden tratarse, pero la infección respiratoria superior generalmente no se trata. Beneficios demostrados en forma inhalatoria, VO y EV. Disminuye el rechazo agudo, la bronquiolitis obliterante y la mortalidad.</p> <p>1. Ribavirina aerosolizada: dosis 2 g en 2 hs cada 8 h ó 6 g en 18 hs cada 24 hs por 7–10 días.</p> <p>2. Ribavirina oral (distintos esquemas):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15-20 mg/kg (en las 3 primeras dosis) y luego 10-15 mg/kg/día x 10 días 15-20 mg/kg/día (en 2 dosis diarias) por 14 días. • 400 mg c/8h. • Carga 600 mg, seguida de 200 mg cada 8 h en el primer día, 400 mg cada 8 hs el segundo día y luego escalar hasta dosis máxima de 30 mg/kg/día. <p>3. Adyuvantes: beneficios con el agregado de corticoides o gammaglobulina en Tx pulmonar con infección alta o baja.</p> <p>4. Drogas en estudio: Presatovir, ALS-008176, ALN-RSV01</p>
	Prevención	<p>Transmisión es por contacto de grandes partículas (droplets) y fómites. Indispensable la higiene de manos y el aislamiento de contacto en la internación.</p> <p>Palivizumab solo en población pediátrica.</p> <p>La vacuna fue aprobada por ANMAT en Argentina para personas gestantes. Además, la FDA y la EMA la indican en adultos >60 años. Documento de posición de sociedades científicas alemanas 2023, la recomiendan en pacientes inmunosuprimidos. Hay un estudio en curso de eficacia en trasplantados (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05921903).</p>
Virus Parainfluenza 1,2,3 PIV (1,17,18,20)	Generalidad	<p>Más frecuente en Tx pulmonar: 1.6 a 12 % (63% PIV3, 29% PIV1 y 8% PIV2).</p> <p>Significativa morbimortalidad en TOS.</p> <p>Tx pulmonar entre un 10-66% pueden evolucionar a neumonía y presentar un alto índice de rechazo del injerto, insuficiencia respiratoria aguda en un 21% y bronquiolitis obliterante en un 32%. Este virus predispone a coinfecciones bacterianas y fúngicas.</p>
	Diagnóstico	<p>Muestras respiratorias. Mejor PCR porque TOS excretan bajos títulos de virus.</p>
	Tratamiento	<p>a. En casos graves de Tx pulmonar: considerar Ribavirina aerosolizada u oral, con o sin gammaglobulina ev y, con o sin corticoides (Fuehner T. Antivir Ther 2011): 15-20 mg / kg / día en 2 dosis x 14 días</p> <p>b. DAS 181: proteína de fusión recombinante inhalatoria. Reportes en Tx pulmonar con neumonía.</p>
	Prevención	<p>Precauciones estándar y de contacto.</p> <p>Períodos de excreción viral largos.</p> <p>En estudio: vacuna vía intranasal.</p>

Adenovirus (1,17,18,20)	Generalidad	<p>Se clasifican en subgrupos de A a G. Infecciones respiratorias en los serogrupos B I (st 3,7,16,21,50), B2 (st 11,14,36,35), C (1,2,5,6) y E (st. 4). Se produce por contagio de persona a persona o por reactivación de virus latentes.</p> <p>Alto riesgo: Tx hepáticos, los receptores pediátricos, uso de GAL, y la situación de donante seropositivo en receptor negativo.</p> <p>Es más frecuente en el primer año del TOS. La incidencia global en TOS es de 7,2%; en Tx hepático es de 6%; en Tx pulmonar entre 1-22% y es más severo.</p> <p>La reactivación del virus latente puede ser: asintomática (detectada por monitoreo virológico), puede dar cuadros respiratorios altos y bajos, enfermedad gastrointestinal y enfermedad diseminada.</p> <p>Un tercio de las muertes ocurren en pacientes sin neumonía con compromiso digestivo, renal o de SNC. La asociación con rechazo agudo o crónico del injerto está menos descrita con adenovirus.</p>
	Diagnóstico	Los métodos de detección más sensibles son PCR y cultivo Shell Vial en muestras respiratorias y la carga viral por RT PCR en sangre.
	Tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reducir la inmunosupresión y tomar adecuadas medidas de soporte. 2. Cidofovir para infecciones severas o diseminadas en dosis de inducción es de 5mg/kg/semana o 1 mg/kg/ tres veces x semana x 2 semanas y la de mantenimiento es de 5mg/kg cada 2 semanas, acompañadas de hidratación (SF 0.9% 5 ml/kg/h pre y post) y probenecid (0.5-1.25 g/m²- 3 hs antes ,3 y 8 hs después). Hasta mejoría de síntomas y negativización muestras (3) para de adenovirus durante el tratamiento. 3. El brincidofovir eliminó rápida y efectivamente la viremia de adenovirus en una cohorte de TOS y otros inmunocomprometidos (n = 43); las cargas virales inferiores se correlacionaron con mejor supervivencia. Las toxicidades gastrointestinales se vieron menos que en TCHP. 4. Infusión de gammaglobulina EV (considerar si tiene hipogammaglobulinemia) 5. Nitazoxanida podría ser una opción para la enteritis por adenovirus en TOS
	Prevención	No hay vacunas disponibles
Metaneumovirus humano HMPV (1,20,21,22)	Generalidad	<p>La frecuencia de afección a trasplantados pulmonares es del 6% de los VR. Se ha asociado al virus con aumento del riesgo de rechazo agudo y crónico (25%) y con bronquiolitis obliterante. Koo HJ 2018: de 59 TOS con infección respiratoria alta, 49% progresaron a neumonía después de 7 días (Md) (rango, 2-31 días). Coinfección en el 39%. El bajo recuento de linfocitos ($\leq 700/\mu\text{L}$) y la proteína C-reactiva alta $> 10 \text{ mg/dL}$ se asociaron con neumonía HMPV. La neumonía por HMPV se presentó como nódulos centrolobulillares mal definidos, consolidación y opacidades en vidrio esmerilado.</p>
	Diagnóstico	PCR en muestras respiratorias
	Tratamiento	Ribavirina oral o en aerosol con o sin IgG policlonales se ha recomendado para el tratamiento de infecciones severas por HMPV o en algunos centros para pacientes de alto riesgo.
	Prevención	No hay vacunas disponibles
Rinovirus (A-B-C) (1,20)	Generalidad	<p>Suele ser subdiagnosticado, sin embargo, es frecuente causante de infecciones de tracto respiratorio alto, afectar a receptores pulmonares y ser coinfectarte pulmonar. Está descrito hasta en un 17% de las neumonías de TOS. Hay casos fatales descritos.</p> <p>La infección crónica por Rinovirus ha sido documentada en trasplantados pulmonares y puede deteriorar la función del injerto.</p>
	Diagnóstico	IFD o PCR en muestras respiratorias
	Tratamiento	Las drogas activas, pero en fases experimentales, son el Pleconaril, Interferón αIb , Interferón βIa , Vapendavir, Rupintrivir y el Omalizumab.
Coronavirus (OC43, 229E, HKUI, SARS CoVI, MERS) y Bocavirus:		<p>Hay reportes en autopsias de trasplantados de hígado con SARS.</p> <p>También casos en la literatura de trasplantados renales con MERS</p> <p>No hay tratamiento establecido para estas infecciones. Esquemas con actividad antiviral descritos: Ribavirina con IFN-2 a, Lopinavir con ritonavir más +IFN-1b, Plasma de convaleciente.</p>

SARS CoV-2 (23-31)	Generalidad	<p>SARS-CoV-2 ha provocado muchas hospitalizaciones, admisiones en unidades de cuidados críticos y muertes en trasplantados en todo el mundo. Además, existe el riesgo de infecciones secundarias después de COVID-19. A pesar de los informes iniciales que sugerían que los trasplantados con COVID-19 grave tenían mayor mortalidad, en múltiples estudios posteriores, se ha demostrado una supervivencia similar a la de la población general cuando se compara según las comorbilidades asociadas ⁽²³⁾.</p> <p>Con el uso de las vacunas y mejores tratamientos se ha ido modificando el pronóstico general de la enfermedad.</p> <p>Actualmente, con la última variante Omicron, en el 2022 se reportó que sólo 90 de 347 (26%) receptores de Tx con COVID-19 requirieron hospitalización y 8 de 347 (2%) murieron en el Reino Unido ⁽²⁴⁾.</p> <p>La transmisión del virus es por gotas principalmente, por contacto y por aerosoles (en procedimientos que los generan y en ambientes sin ventilación).</p> <p>La excreción viral en inmunocomprometidos puede ser prolongada y tiene implicancias tanto para el individuo como para la comunidad. En algunas ocasiones se extiende más allá de los 21 días y se ha informado hasta 250 días con enfermedades prolongadas, repetidas recaídas y virus recuperable en cultivo. ⁽²⁵⁾</p> <p>Cuadro clínico: fiebre, tos, odinofagia, dificultad para respirar, vómitos, diarrea, cefalea, mialgias, rinitis, congestión nasal, anosmia, disgeusia, neumonía, insuficiencia respiratoria aguda. Los síntomas gastrointestinales son más frecuentes en TOS.</p> <p>Respecto del manejo de la procuración y trasplante de órganos, las recomendaciones son dinámicas, se sugiere consultar guías locales (https://www.sadi.org.ar/coronavirus).</p>
	Diagnóstico	<p>Muestras: hisopado nasofaríngeo, hisopado nasal anterior, BAL o aspirado traqueal.</p> <p>Métodos:</p> <p>Pruebas de amplificación ácidos nucleicos (NAAT): como la transcripción inversa en tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) con target en los genes E, RdRP, N y S. o las reacciones de amplificación isotérmica (incluye LAMP, NEAR, TMA, HDA, CRISPR y SDA). Pueden realizarse en laboratorios (éstas son las más sensibles) o puntos de atención (son test rápidos). Tienen alta sensibilidad y especificidad, pero varía con el tipo y la calidad de la muestra y la duración de la enfermedad.</p> <p>Detección de proteínas virales (Antígenos): en general con técnica "lateral flow". Se realizan en 30 minutos. No amplifican por eso son menos sensibles que NAAT, especialmente entre personas asintomáticas, con algunas variantes o pasados los 7 días de síntomas (falsos negativos aprox 40% en asintomáticos). Tiene falsos positivos en presencia de otros coronavirus.</p> <p>Autotest (Antígeno): solo debería realizarse en caso de falta de acceso al sistema de salud.</p> <p>Serología: No se recomienda para diagnóstico COVID-19. ^(26,27)</p> <p>Los VPP y VPN de las pruebas NAAT y de antígenos varían según la probabilidad pretest. La probabilidad pretest considera tanto el nivel comunitario de COVID-19 como el contexto clínico de la persona que se somete al test.</p> <p>Donantes: se sugiere PCR SARS-CoV-2 en todos los donantes, dentro de las 48 hs previas a la ablación.</p>
	Tratamiento	<p>Los pacientes trasplantados se consideran de alto riesgo de complicaciones por SARS CoV 2.</p> <p>I. COVID-19 leve: Se puede tratar con las siguientes alternativas ⁽²⁸⁾</p> <p>a. Antiviral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: Análogo nucleósido de uso endovenoso. Efectivo si es administrado tempranamente en el curso de la enfermedad por 3 días, incluso de manera ambulatoria. La función renal anormal no es una contraindicación, pero debe suspenderse si el nivel de enzimas hepáticas (GOT/GPT) aumentan >10 veces el límite superior normal ^(25,29). Dosis: 200 mg IV día 1, luego 100 mg IV día 2 y 3. Existe evidencia en TOS que disminuyó significativamente la hospitalización y la gravedad de la enfermedad, administrado durante 3 días, dentro de 7 días de inicio de síntomas. ⁽³⁰⁾ • Nirmeltralvir/Ritonavir y Molnupiravir: ambos de posología oral, para uso ambulatorio, en etapa temprana. Considerar interacciones medicamentosas con NTV/RTV con inmunosupresores. No están disponibles en nuestro país actualmente. <p>b. Anticuerpos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ac monoclonales (mAbs) Sotrovimab EV/IM o Bevtilovimav IM: Son efectivos frente a variantes de cepa Omicron. Recomendado para uso ambulatorio en etapa temprana de COVID-19. No están disponibles en nuestro país. • Plasma convaleciente: Pese a que la OMS, en diciembre 2021, publicó una fuerte recomendación contra su uso en pacientes con COVID-19 no grave, afirmando que sólo debe usarse dentro de ensayos clínicos para pacientes con COVID-19 grave y crítico, en pacientes inmunosuprimidos se lo considera en ausencia de mAb. Hay evidencia que sugiere un beneficio potencial en pacientes inmunocomprometidos de alto riesgo con COVID-19, en particular si es administrado muy temprano en la infección, y con el uso de títulos altos de anticuerpos ⁽²⁵⁾. Otra consideración es para el tratamiento de trasplantados con COVID-19 prolongado, con persistencia de hisopados con PCR SARS-CoV-2 positivos, que no logran suficiente respuesta inmune para eliminar su infección viral persistente (en particular pacientes severamente deplecionado de linfocitos B) ⁽²⁵⁾

Tratamiento	<p>2. COVID-19 Moderado-grave:</p> <ol style="list-style-type: none"> Antivirales + Anticuerpos + Inhibidores de la respuesta inmunológica o inmunomoduladores. Inhibidores de la respuesta inmunológica o inmunomoduladores: <ul style="list-style-type: none"> Dexametasona: 6 mg/día (oral o endovenoso) por un máximo de 10 días reduce la mortalidad en pacientes con hipoxemia. Alternativas: hidrocortisona 150 mg, metilprednisolona 32 mg o prednisona 40 mg⁽²⁸⁾ Tocilizumab ev (anti IL6): Según la evaluación de CONETEC⁽³¹⁾, la evidencia disponible muestra que tocilizumab se asocia con beneficios en desenlaces críticos como mortalidad e ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, sin un incremento sustancial en el riesgo de eventos adversos severos. La certeza global es moderada por imprecisión. Se identificaron barreras mayores para su implementación en nuestro país (provisión, distribución, costo). Se reserva para los pacientes dentro de las 96 horas posteriores a la hospitalización o dentro de las 24 a 48 horas posteriores al inicio de la atención en la UCI, que deterioran rápidamente (a pesar del manejo de la vía aérea adecuado, corticoides y aumento de requerimiento del flujo de oxígeno) y que además tienen marcadores inflamatorios significativamente elevados (p. ej., nivel de proteína C reactiva elevada). Dosis: 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg) en perfusión intravenosa administrada durante 60 minutos como dosis única. Si se determina que la respuesta clínica es inadecuada después de 12 a 48 horas, se puede considerar una segunda dosis⁽²⁸⁾ Baricitinib (I-Jak): alternativa si no estuviera disponible tocilizumab y hubiera contraindicación para uso de corticoides. Dosis: 4 mg VO/día por máximo de 14 días. Se ajusta a la función renal. Contraindicada con un clearance de creatinina <15 ml/min. No usar si los linfocitos son menores a 200 cel/ml o neutrófilos menores a 500 cel/ml⁽²⁸⁾ <p>3. COVID 19 crítico:</p> <ol style="list-style-type: none"> Solo Inhibidores de la respuesta inmunológica /inmunomoduladores: <ul style="list-style-type: none"> Dexametasona + Tocilizumab⁽²⁸⁾ <p>Hay evidencia fuerte sobre la falta de eficacia de lopinavir/ritonavir, cloroquina, hidroxiclороquina, ivermectina, azitromicina, ibuprofeno inhalado y suero equino inmune en el tratamiento de pacientes con COVID-19, independientemente de la gravedad según la última actualización de la CONETEC (https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/actualizaciones).</p> <p>Manejo de la Inmunosupresión: En varias guías actuales se recomienda reducir la inmunosupresión, especialmente disminuir la dosis o suspender agentes anti proliferativos. Sin embargo, no existen estudios de calidad que avalen esta práctica. Tampoco existen datos sobre los efectos a mediano y largo plazo de esta reducción/suspensión de la inmunosupresión, en cuanto a la aparición de anticuerpos donante-específicos de novo. En todos los casos, la decisión de reducir la inmunosupresión debe sopesar cuidadosamente contra el riesgo de rechazo agudo, particularmente en receptores de trasplantes que requieran altos niveles de inmunosupresión de mantenimiento. Por lo que las recomendaciones actuales son disminución o suspensión de inhibidor de calcineurina y de micofenolato según la severidad del cuadro.</p>
Prevención	<p>Control de infecciones intrahospitalaria: aislamiento de contacto y respiratorio (barbijo quirúrgico). La mascarilla N-95 se usa para maniobras que generan aerosoles y lugares con ventilación inadecuada en todo caso sospechoso o confirmado COVID 19.</p> <p>Aislamiento y alta de trasplantado confirmado COVID-19: En todos los casos de COVID-19, aún en asintomáticos, se considerará realizar PCR de control a partir de los 21 días del inicio de los síntomas o del día de la detección del genoma viral, para asintomáticos, para proceder al alta epidemiológica que será cuando el test sea no detectable. Si la PCR continúa detectable la continuidad del aislamiento se decidirá en cada caso en particular (en caso de estar disponible considerar CT elevado, gravedad, etc.)</p> <p>Profilaxis preexposición:</p> <p>1. Vacunación: Vacunas de ARN mensajero: Esquema primario 3 dosis separadas con intervalos de 21-28 días. Refuerzos: Indicado luego de 120 días del esquema primario y luego cada 6-12 meses dependiendo del tiempo del trasplante y del grado de inmunosupresión</p> <p>2. Ac monoclonales: para pacientes no vacunados o vacunados sin respuesta serológica: Tixagevimab/cilgavimab IM. Más activo contra Omicron BA.2 que BA.1 o BA.1.1. Mantener medidas de prevención (en una serie de Tx renales, el 9.4% desarrollaron COVID-19 a pesar de esta profilaxis⁽³²⁾). No disponible en Argentina.</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Florescu DF, Schaenman JM. Adenovirus in Solid Organ Transplant Recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Mar 12;e13527.
2. Kumar D, Ferreira VH, Blumberg E, Silveira F, Cordero E, Perez-Romero P, Aydillo T, Danziger-Isakov L, Limaye AP, Carratalá J, Muñoz P, Montejó M, Lopez-Medrano F, Farinas MC, Gavalda J, Moreno A, Levi M, Fortun J, Torre-Cisneros J, Englund JA, Natori Y, Husain S, Reid G, Sharma TS, Humar A. A Five-year Prospective Multicenter evaluation of influenza infection in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 7. [Epub ahead of print].
3. Smud A, Nagel C, Madsen E, Rial M, Barcán L, Gomez A, Martinoia A, Bangher M, Altclas J, Salgueira C, Temporiti E, Bonvehi P, Enriquez N, Efron E, Bibolini J, Lattes R. Pandemic Influenza A/H1N1 Virus Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A multicenter Study. *Transplantation*. Vol 90, n° 12. Dec 27 2010.
4. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, Danziger-Isakov L, Stosor V, Estabrook M, Gantt S, Marr KA, Martin S, Silveira FP, Razonable RR, Allen UD, Levi ME, Lyon GM, Bell LE, Huprikar S, Patel G, Gregg KS, Pursell K, Helmersen D, Julian KG, Shiley K, Bono B, Dharnidharka VR, Alavi G, Kalpoe JS, Shoham S, Reid GE, Humar A; American Society of Transplantation H1N1 Collaborative Study Group. Outcomes from pandemic Influenza A H1N1 infection in recipients of solid organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Aug;10(8):521-6.
5. López-Medrano F, Cordero E, Gavalda J, Cruzado JM, Marcos MÁ, Pérez-Romero P, Sabé N, Gómez-Bravo MÁ, Delgado JF, Cabral E, Carratalá J; Study Group of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIP). Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIP). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Oct;31(8): 526.e1-526.e20.
6. Takashita E, Meijer A, Lackenby A, Gubareva L, Rebelo-de-Andrade H, Besselaar T, Fry A, Gregory V, Leang SK, Huang W, Lo J, Pereyaslov D, Siqueira MM, Wang D, Mak GC, Zhang W, Daniels RS, Hurt AC, Tashiro M. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. *Antiviral Res*. 2015 May;117:27-38.
7. Stucchi RS, Boin IF, Angerami RN, Sinckoc V, Sa FC, Seva-Pereira T, Escanhoela CA. Correlations between A/H1N1 influenza and acute cellular rejection in liver transplantation patients. *Transplant Proc*. 2010 Dec;42(10):4184-6.
8. Freitas TV, Ono G, Corrêa L, Gomes PS, Galante NZ, Tedesco-Silva H, Camargo LF, Medina-Pestana JO. Clinical manifestations and evolution of infection by influenza A (H1N1) in kidney transplant recipients. *J Bras Nefrol*. 2011 Apr-Jun;33(2):136-41.
9. Halliday N, Wilmore S, Griffiths PD, Neuberger J, Thorburn D. Risk of transmission of H1N1 influenza by solid organ transplantation in the United Kingdom. *Transplantation*. 2012 Mar 15;93(5):551-4.
10. Kuppuswamy M, Popov AF, Carby M, Redmond KC, Zych B, Marczin N, Mohite PN, Krueger H, Simon AR. Bilateral lobar lung transplantation using H1N1-positive lungs in the presence of anti-HLA antibodies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):108-9.
11. Transplantation of solid organs procured from influenza A H1N1 infected donors. *Transpl Int*. 2011 Dec;24(12):e107-10. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01342.x. Epub 2011 Sep 29.
12. Mehta SR, Logan C, Kotton CN, Kumar D, Aslam S. Use of organs from donors with bloodstream infection, pneumonia, and influenza: Results of a survey of infectious diseases practitioners. *Transpl Infect Dis*. 2017 Feb;19(1).
13. Cohet C, Haguinet F, Dos Santos G, Webb D, Logie J, Le Ferreira G, Rosillon D, Shinde V. Effect of the adjuvanted (AS03) A/H1N1 2009 pandemic influenza vaccine on the risk of rejection in solid organ transplant recipients in England: a self-controlled case series. *BMJ Open*. 2016 Jan 28;6(1):e009264.
14. Pérez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J, Gavalda J, Aydillo TA, Moreno A, Montejó M, Fariñas MC, Carratalá J, Muñoz P, Blanes M, Fortún J, Suárez-Benjumea A, López-Medrano F, Barranco JL, Peghin M, Roca C, Lara R, Cordero E; Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipient Study Group, Spanish Network of Research in Infectious Diseases (REIP-GESITRA); Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipient Study Group Spanish Network of Research in Infectious Diseases REIP-GESITRA. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Nov;21(11):1040.e11-8.
15. Fernández-Ruiz M, Lumbreras C, Arrazola MP, López-Medrano F, Andrés A, Morales JM, de Juanes JR, Aguado JM. Impact

- of squalene-based adjuvanted influenza vaccination on graft outcome in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015 Apr;17(2):314-21.
16. Lokesh Shahani, Ella J. Ariza-Heredia & Roy F. Chemaly Antiviral therapy for respiratory viral infections in immunocompromised patients. Expert review of anti-infective therapy, 2017 Vol. 15, no. 4, 401–415
 17. Abbas S, Raybould J, Sastry S, De la Cruz O. Respiratory Viruses in Transplant Recipients: More than Just a Cold. Clinical Syndromes and Infection Prevention Principles. *Int J Infect Dis.* 2017 Sep; 62:86-93. Epub 2017 Jul 22.
 18. Manuel O, López-Medrano F, Keiser L, Welte T, Carratalà J, Cordero E, Hirsch HH; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH). Influenza and other respiratory virus infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:102-8.
 19. Ariza-Heredia EJ¹, Fishman JE, Cleary T, Smith L, Razonable RR, Abbo L. Clinical and radiological features of respiratory syncytial virus in solid organ transplant recipients: a single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2012 Feb;14(1):64-71
 20. Grim SA, Reid GE, Clark NM. Update in the treatment of non-influenza respiratory virus infection in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Jun;18(8):767-779.
 21. S. Shahda, W.G. Carlos, P.J. Kiel, B.A. Khan, C.A. Hage. The human metapneumovirus: a case series and review of the literatura. *Transpl Infect Dis* 2011; 13: 324–328
 22. Koo HJ, Lee HN, Choi SH, Sung H, Oh SY, Shin SY, Kim HJ, Do KH. Human Metapneumovirus Infection: Pneumonia Risk Factors in Patients With Solid Organ Transplantation and Computed Tomography Findings. *Transplantación.* 2018 Apr;102(4):699-706.
 23. Kalil AC, Florescu DF. Mortality in solid organ transplant recipients hospitalized for COVID-19. *Am J Transplant.* 2022 Jan;22(1):12-13. doi: 10.1111/ajt.16885. Epub 2021 Nov 10.
 24. Cochran W, Shah P, Barker L, et al. COVID-19 clinical outcomes in solid organ transplant recipients during the Omicron surge [published online ahead of print April 11, 2022]. *Transplantation.*
 25. Avery RK. Update on COVID-19 Therapeutics for Solid Organ Transplant Recipients, Including the Omicron Surge. *Transplantation.* 2022 Aug 1;106(8):1528-1537.
 26. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. Updated Sept. 28, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html#TestingInfection>
 27. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 Interim guidance 11 September 2020. WHO.
 28. Guía de tratamiento para pacientes con COVID-19. Sociedad Argentina de Infectología. Link: SADI - Sociedad Argentina de Infectología - Guía de tratamiento para pacientes con COVID-19 (actualizada - agosto 2022)
 29. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2049-2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7. Epub 2021 May 14. PMID: 34000257; PMCID: PMC8121538.
 30. Solera JT, Árbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D. Short-course Early Outpatient Remdesivir Prevents Severe Disease due to COVID-19 in Organ Transplant Recipients During the Omicron BA.2 Wave. *Am J Transplant.* 2022 Sep 23;10.1111/ajt.17199.
 31. COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC) ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19 Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID N°06 Fecha de realización: 21 de Mayo de 2021 Fecha de última actualización: 10 de Agosto de 2021
 32. Benotmane I, Velay A, Vargas GG, et al. Breakthrough COVID-19 cases despite tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) prophylaxis in 9 kidney transplant recipients [published online ahead of print March 11, 2022]. *Medrxiv.* doi:10.1101/2022.03.19.22272575.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los episodios de Herpes Zoster (HZ) o lesiones atribuibles a HZ se deben a reactivación del virus Varicela Zoster (VVZ) dado que la seroprevalencia en la población es muy alta; se estima que más del 90% de la población mayor de 15 años ha tenido varicela. La tasa de HZ global en receptores de órgano sólido varía entre 3 - 25% y depende del órgano trasplantado, el tipo de inmunosupresión y el tipo de profilaxis antiviral y se asocia a edad avanzada, terapia de inducción con depresores linfocitarios, bajo recuento de NK y falta de profilaxis anti CMV (1).

La infección por VVZ si bien puede aparecer en cualquier momento del posTx, lo más frecuente es durante el primer año (2;3).

La infección primaria en el receptor de trasplante de órgano sólido (TOS) adulto es rara; la varicela es más extensa, más severa, de mayor duración y mortalidad que en el huésped inmunocompetente, su forma de presentación puede ser como enfermedad diseminada, con una alta mortalidad, o como hepatitis aislada.

El factor de riesgo para el receptor de desarrollo de varicela es la ausencia de anticuerpos.

La complicación inmediata de la reactivación del VVZ incluye diseminación cutánea y compromiso visceral (neumonitis y hepatitis). La incidencia de neuralgia post herpética a los 30 días post erupción en un trasplantado es de 14 al 42,7%, similar al huésped inmunocompetente.

La recurrencia de HZ post trasplante es de 5-15%, usualmente luego de los 6 meses. Los factores de riesgo no han sido totalmente definidos, como en la población general la edad es un factor de riesgo. Los receptores de trasplante pulmonar y cardíaco tienen un riesgo aumentado comparado con el resto de los trasplantes, posiblemente relacionado con la intensa inmunosupresión.

Durante el proceso de evaluación previa al trasplante, los candidatos a TOS deben ser examinados con serología para VVZ.

DIAGNÓSTICO

1. Aunque la clínica habitualmente nos permite hacer diagnóstico, se recomienda la **confirmación** de laboratorio en receptores de TOS.
2. Métodos de diagnóstico: PCR y anticuerpos fluorescentes directos (**DFA**), son los métodos de elección. PCR: en líquido vesicular, suero / sangre, LCR y otros tejidos.
3. Los **cultivos virales**, si bien son útiles para fines epidemiológicos, no deben utilizarse exclusivamente para el diagnóstico de enfermedad primaria (4).

TRATAMIENTO

El tratamiento antiviral detiene la progresión y reduce la duración de la replicación viral de la varicela post trasplante, ver Tabla 1. La duración recomendada mínima es de 7 días y hasta 2 días después de que las lesiones están en fase costrosa.

Considerar disminuir la inmunosupresión en ausencia de rechazo (5; 6).

Tabla 1: Tratamiento de VVZ en receptores de TOS.

AMBULATORIO		
Herpes Zoster Localizado	Aciclovir VO 800 mg. 5 veces /día, o Valaciclovir VO 1 g. c/8hs o Famciclovir VO 500 mg. c/8hs.	IV en intolerancia a la vía oral.
INTERNACIÓN		
Varicela	Aciclovir 30 mg/kg/día IV	El switch de IV a VO puede realizarse ante mejoría significativa. Controlar la función renal durante el tratamiento y ajustar dosis en insuficiencia renal.
Herpes Zoster Diseminado		
Enfermedad Invasiva		
Herpes Zoster Oftálmico		
Síndrome Ramsay-Hunt		

PREVENCIÓN

Prevención de la enfermedad y la recurrencia.

Inmunización Pre trasplante.

Se recomienda la vacunación de todo candidato a trasplante seronegativo con una dosis de vacuna anti varicela (vacuna a virus vivo) , al menos 4 semanas antes del trasplante.

La vacuna para HZ (vacuna de virus inactivado) está indicada en mayores de 50 a 60 años, para prevenir el HZ, sin embargo, no hay estudios disponibles que avalen su administración pre trasplante de órgano sólido (7; 8; 9). Estrategias: ver Tabla 2(10; 11; 12).

Tabla 2: Prevención de VZV en TOS

ESTRATEGIA	PRE TRASPLANTE	POST TRASPLANTE	DOSIS	COMENTARIOS
Varicela /H. Zoster				
Antivirales				
Aciclovir		Indicado en seronegativos que no reciben profilaxis para CMV.	600-1000/d	
Valaciclovir			1000mg/d	
Vacunación	Indicada en seronegativo	Contraindicada vacuna a virus vivos.		
Vacuna Varicela:				
Vacuna Virus Vivos Atenuados OKA Varivax ® 2 dosis pretrasplante 4 semanas antes del trasplante. Contraindicada Post trasplante.				
Vacuna H Zoster:				
Vacuna Virus Vivos Atenuados OKA Zostavax ® contraindicada pos trasplante.				
Vacuna Inactivada Adyuvantada de Subunidades Shingrix ® pre y post trasplante.				

Profilaxis post exposición: Inmunización pasiva.

Los receptores seronegativos que no recibieron vacuna en el pre trasplante y que han tenido un contacto estrecho con un caso de varicela deben recibir Inmunoglobulina hiperinmune para VVZ. (125 UI/10 kg IM.

Max:625 UI) y debe ser administrada tan pronto como sea posible, dentro de los 10 días post exposición (1,8,9). Puede administrarse Inmunoglobulina no específica (IGIV: 400 mg/kg única dosis EV) si no se dispone de la hiperinmune. Se recomienda seguimiento cercano y si desarrolla varicela debe ser tratada con antivirales (13;14).

Profilaxis post exposición: Drogas Antivirales

Puede considerarse la administración concomitante de Aciclovir con la Inmunoglobulina en aquellos pacientes que no la han recibido dentro de los 10 días post exposición.

Aciclovir 40-60 mg/kg/día (adulto: 800mg) en cuatro tomas diarias orales, a partir del 7mo a 10mo días de la exposición y durante 7 días. (Algunos expertos recomiendan en pacientes de alto riesgo de diseminación (intensa inmunosupresión-Ac. anti rechazo, prednisona > 0.3 mg/kg o múltiples regímenes- o mayores de 60 años) profilaxis antiviral desde el día 3 al 22 postexposición o hasta el 28 si recibió inmunoglobulina. También puede utilizarse Valaciclovir (3g/día) (15).

Prevención de exposición.

Candidatos a trasplante deben ser estudiados a fin de determinar su estado serológico. Los candidatos y receptores seronegativos deben evitar la exposición con personas con infección activa por VVZ y deben recibir vacunación 4-6 semanas antes del trasplante. Los contactos estrechos, familiares y visitas seronegativas que no tengan historia de varicela, deben recibir vacunación 4-6 semanas antes del trasplante.

CONTROL DE INFECCIONES

1. Todos los pacientes inmunosuprimidos ingresados en el hospital con varicela o HZ deben colocarse en precauciones respiratorias y de contacto (recomendación fuerte, con evidencia moderada).
2. Los contactos cercanos que sean susceptibles al VZV deben vacunarse tan pronto como sea posible (preferentemente dentro de los 3 días posteriores a la exposición) si no son inmunosuprimidos o recibir profilaxis contra VZV (recomendación moderada, evidencia moderada).
3. Los contactos elegibles para recibir la vacuna de HZ, deben recibir preferentemente la vacuna de subunidad adyuvantada durante el pretrasplante y / o períodos posteriores al trasplante para ayudar a proteger a los pacientes (recomendación fuerte, evidencia baja).

BIBLIOGRAFÍA

1. 1. Breuer J, Schmid DS, Gershon AA. Use and limitations of varicella-zoster virus-specific serological testing to evaluate breakthrough disease in vaccinees and to screen for susceptibility to varicella. *J Infect Dis.* 2008;197(suppl 2):S147-S151
2. 2. Arnesen T, Pedersen R, Dierkhising R, Kremers W, Patel R. Varicella zoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients: incidence and risk-factor analysis. *Transpl Infect Dis.* 2008; 10:260-268
3. 3. Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ, et al. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011; 13:15-23
4. 4. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Pergam SA, Limaye AP; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13622. doi: 10.1111/ctr.13622.
5. 5. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet.* 2006; 368:1365-1376
6. 6. Balfour Jr HH, McMonigal KA, Bean B. Acyclovir therapy of varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12(suppl B):169-179
7. 7. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice
8. guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58: e44-e100.
9. 8. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005; 352:2271-2284.
10. 9. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016; 375:1019-1032
11. 10. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015; 372:2087-2096.
12. 11. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57:1-30.
13. 12. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *Am J Transplant.* 2018; 18:756-762.
14. 13. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007; 56:1-40
15. 14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A new product (VariZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55:209-21
16. 15. Boeckh M. Prevention of VZV infection in immunosuppressed patients using antiviral agents. *Herpes.* 2006; 13:60-65.