



***Universidad Nacional del Nordeste***

***Maestría en Micología Médica***

**Infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales en la provincia de  
Formosa en el periodo 2008 - 2012**

**Maestreado**

Mirta Patricia Formosa

**Director**

Dr. Jorge Finquelievich.

**Co-Director**

Dr. Gustavo Giusiano

**Cohorte 2012 - 2013**

## **AGRADECIMIENTO**

Un agradecimiento especial debo a los profesores Dr. Jorge Finkelievich y al Dr. Gustavo Giusiano como Director y Co-Director de esta tesis, que me han brindado su apoyo incondicional, orientándome y corrigiéndome con gran interés y entrega.

A la Dra. Cristina Pecci por su inmensa colaboración y paciencia, con total desinterés, constituyéndose en artífice necesario de consulta y siendo un pilar importante en el desarrollo de esta tesis.

Los diseñadores gráficos Edgardo Fernando Aranda y Norma Martínez del Departamento de Informática del Hospital de Alta Complejidad de la ciudad de Formosa, quienes con entusiasmo y dedicación, prestaron su colaboración.

INDICE	PAG
	.
<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCION.....</b>	<b>6</b>
2.1. Historia del trasplante renal.....	6
2.2. Provincia de Formosa. Situación climática.....	8
2.3. Clasificación de las Micosis.....	9
2.4 Factores de riesgo de infección.....	10
2.5 Inmunosupresión.....	11
2.6. Cronología de las infecciones en el trasplante de órganos sólidos	17
2.7. Epidemiología.....	19
<b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>4. HIPOTESIS.....</b>	<b>22</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
<b>6. MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>24</b>
6.1. Análisis de Indicadores de Morbilidad.....	24
6.2. Análisis de los factores de riesgo.....	25
6.3. Técnicas de diagnóstico micológico.....	28
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
7.1. Indicadores de Morbilidad.....	35
7.2. Análisis de los factores de riesgos.....	36
7.3. Micosis diagnosticadas.....	38
7.4. Análisis descriptivo de los factores de riesgo para las micosis.....	44
<b>8. DISCUSION.....</b>	<b>46</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>55</b>

## **1. RESUMEN:**

El trasplante de órganos sólidos (TOS) ha permitido la sobrevivencia de muchos pacientes con disfunción de un órgano afectado por una enfermedad grave y/o terminal. El trasplante renal es uno de los grandes avances de la medicina moderna y ha sido calificado como "el milagro del siglo XX". Su comienzo clínico se produjo en la década de los 50 de la pasada centuria precedido de las experiencias en animales y en humanos que anunciaban la posibilidad de utilizar esta terapéutica en enfermos con insuficiencia renal terminal que eran sometidos a diálisis para mantenerse con vida. Sin embargo, el rechazo a lo extraño obligó al uso de terapias inmunosupresoras que posibilitasen la sobrevivencia del injerto pero, al mismo tiempo estas facilitaban la aparición de infecciones.

La incidencia de micosis en los pacientes trasplantados está comprendida en un rango que va del 5 a 42%, dependiendo del órgano trasplantado. Ocupan un tercer y cuarto lugar después de las infecciones bacterianas y virales. De este grupo, un bajo porcentaje es causa de muerte o rechazo. En series extranjeras la frecuencia de micosis superficiales oscila entre 7 y 75%. Conforme a estudios realizados en 23 centros de trasplantes de Estados Unidos, las infecciones fúngicas invasoras (IFI) más comunes fueron las candidiasis invasora (CI), seguida de la aspergilosis invasora (AI), criptococosis, hialohifomicosis, feohifomicosis y las micosis sistémicas endémicas.

Los objetivos de este trabajo fueron conocer la incidencia de las infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales, los factores de riesgo que las predisponen y la prevalencia de los agentes que las producen.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes ambulatorios e internados, sometidos a trasplantes renales y renopancreáticos desde el año 2008 al 2012 en el Hospital de Alta complejidad de la ciudad de Formosa. El seguimiento de estos pacientes se consideró hasta el mes de marzo del año 2014.

Para conocer cuál es la incidencia y prevalencia de las micosis en estos pacientes se realizaron cálculos estadísticos de los indicadores de morbilidad.

Los enfermos se dividieron en 2 grupos, el primero incluyó la totalidad de los trasplantados con infecciones fúngicas y el segundo aquellos que no presentaron infecciones causadas por hongos.

Para los 2 grupos de pacientes se analizaron distintas variables y se aplicaron modelos estadísticos según los requerimientos en los distintos casos. Se incluyeron los siguientes parámetros: factores demográficos; tipo de donante del órgano; complicaciones clínicas, quirúrgicas o intercurrentes infecciosas relacionadas con el trasplante; esquema y drogas inmunosupresoras utilizadas y esquemas de tratamiento.

Con los pacientes afectados por infecciones fúngicas se realizó un estudio descriptivo dividiéndolos en 3 grupos, de acuerdo al tipo de micosis que presentaron: micosis superficiales, micosis profundas localmente invasoras, micosis profundas diseminadas.

En los pacientes con micosis superficiales y micosis profundas localmente invasoras, se consideraron las siguientes variables:

- El tiempo transcurrido desde el trasplante del órgano al tiempo del suceso.
- Aparición de diabetes mellitus posterior al trasplante.
- Antibioticoterapia, tanto para profilaxis como para tratamientos.
- Drogas inmunosupresoras everolimus y sirolimus, micofenolato, corticosteroides (metilprednisolona o meprednisona) desde los 6 meses previos y al momento del suceso.

En el caso de pacientes con micosis profundas diseminadas se consideraron:

- El tiempo transcurrido desde el trasplante del órgano al tiempo del suceso.
- Aparición de diabetes mellitus posterior al trasplante.
- Tratamiento antifúngico durante los 3 meses previos al diagnóstico micológico.

- Drogas inmunosupresoras como everolimus y sirolimus. Metilprednisolona, micofenolato, y otros corticosteroides como meprednisona, suministradas en los 6 meses previos y al momento del suceso.
- Antibioticoterapia, tanto para profilaxis como para tratamientos en los 3 meses previos y al momento del suceso.
- Transfusiones sanguíneas en los 3 meses previos y al momento del suceso.
- Disfunción renal. Se consideró el valor de la creatinina sérica a partir de 2,0 mg/dl durante los 3 meses previos y en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico micológico se realizó por medio de exámenes directos (fresco y coloraciones de Giemsa, Grocott, Gram y Kinyoun) y cultivo.

Sobre una población total de 79 pacientes trasplantados, 74 recibieron riñones y 5 riñones y páncreas. El porcentaje de los pacientes que desarrollaron micosis posterior al trasplante fue de 38%.

Según los cálculos estadísticos realizados sobre el total de las micosis diagnosticadas en el período comprendido entre los años 2008 al 2012, la incidencia de micosis en pacientes trasplantados fue de 26,6% y la prevalencia 34,17%. Las micosis de mayor incidencia fueron las superficiales 11,4% y las de mayor prevalencia, las profundas localmente invasoras 13,9%.

El 51,28% de las micosis fueron superficiales donde el agente más frecuente fue *Trichophyton rubrum*. El 28,21% fueron profundas diseminadas con *Pneumocystis jirovecii* en primer lugar, seguido por *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans*. El 20,51% profundas localmente invasoras donde se observaron con mayor frecuencia infecciones por hongos pigmentados.

Al analizar los factores predisponentes entre los trasplantados que no desarrollaron micosis y los que si desarrollaron micosis, se observaron diferencias estadísticas significativas para los pacientes infectados aquellos que presentaron diabetes mellitus después del trasplante, infecciones por CMV, recuentos de glóbulos

blancos bajos, esquema de tratamiento con everolimus/ sirolimus, micofenolatos y corticoides y tratamientos con altas dosis de metilprednisolona.

Desde el punto de vista estadístico, la incidencia del total de las micosis fue menor que la prevalencia, especialmente en los casos de micosis profundas localmente invasoras y profundas diseminadas.

Las micosis superficiales fueron las de mayor incidencia y se observó que aumentaron en el periodo de estudio, junto con los casos de micosis profundas diseminadas. Las infecciones de mayor prevalencia fueron las profundas localmente invasoras luego las micosis superficiales y, por último, las profundas diseminadas. Dada la escasa población analizada, desde el punto de vista estadístico, la interpretación de la misma fue difícil llevar adelante y no permitió llegar a otro tipo de conclusiones.

La mayor cantidad de los pacientes trasplantados renales que desarrollaron infecciones fúngicas eran oriundos de la capital de la provincia de Formosa

Los factores como diabetes mellitus, infecciones por Citomegalovirus (CMV), recuentos de glóbulos blancos bajos, esquema de tratamiento de everolimus/sirolimus, micofenolatos, tratamientos con altas dosis de metilprednisolona, fueron factores que contribuyeron al desarrollo de las micosis superficiales y, a su vez, favorecieron a su gran extensión en algunos pacientes. Lo mismo ocurrió con las micosis profundas localmente invasoras.

Conclusiones:

- La mayor parte de los pacientes que desarrollaron infecciones fúngicas, provinieron de la capital de la provincia de Formosa y no de zonas rurales.
- La incidencia del total de micosis fue menor que la prevalencia.
- Las micosis superficiales fueron las de mayor incidencia, seguidas por las micosis profundas diseminadas y profundas localmente invasoras.
- La incidencia de los casos de micosis superficiales y profundas diseminadas, fueron aumentando a través de los años en el periodo estudiado.

- La incidencia de las micosis fue menor que la prevalencia en los casos de micosis profundas localmente invasoras y profundas diseminadas.
- Las infecciones de mayor prevalencia fueron las profundas localmente invasoras seguidas por las micosis superficiales y con baja prevalencia las profundas diseminadas
- La mayor parte de los casos de micosis localmente invasoras fueron producidos por hongos pigmentados.
- La mayor parte de los casos de micosis superficiales fueron producidas por *T. rubrum*, seguido por *C. albicans*.
- La mayor parte de los casos de micosis profundas diseminadas fueron producidos por *P. jiroveci* seguidos por *C. neoformans*.
- Los factores de favorecedores de las micosis superficiales fueron las terapias inmunosupresoras como micofenolatos y corticoides diferentes a metilprednisolona, la Diabetes Mellitus y los tratamientos con antibióticos.
- Los factores favorecedores de las micosis localmente invasoras fueron la Diabetes Mellitus y la inmunosupresión producida por las terapias inmunosupresoras específicamente everolimus o sirolimus, micofenolato, metilprednisolona y otros corticoides, como así también infección por CMV.
- Los factores de favorecedores de las micosis profundas diseminadas fueron las transfusiones sanguíneas, la disfunción renal y los tratamientos con antibióticos, micofenolato, everolimus y sirolimus.



## 2. Introducción

### 2.1 Historia del trasplante renal

El trasplante renal fue uno de los grandes avances de la medicina moderna y ha sido calificado como “el milagro del siglo XX”. Su comienzo clínico se produjo en la década del 50 de la pasada centuria precedido de experiencias en animales y en humanos que ya anunciaban la posibilidad de utilizar esta terapéutica en enfermos con insuficiencia renal terminal que necesitaban la diálisis para mantenerse con vida. A esta primera época pertenecieron los experimentos de Emerich Ullmann y Decastello, quienes hicieron los primeros trasplantes entre perros (Viena, 1902), Mathieu Jaboulay y Alexis Carrel, con xenotrasplantes entre animales (Lyons, 1906) y posteriormente con el hombre y los de Serge Voronoy, quien realizó el primer alotrasplante en humanos colocando el riñón de un cadáver en el muslo del paciente (Kiev, 1933) (1)

Hasta la década de los 50 se siguieron haciendo muchos alotrasplantes con riñón de cadáver en humanos y se destacaron en ello dos grupos de trabajo: uno en Paris (Hamburger- Küss) y otro en Boston (Merril – Hume). Los riñones se empezaban a colocar, como se hace actualmente, en la pelvis y los resultados continuaban siendo malos por la falta de inmunosupresión(1). En 1947, Jean Hamburger había publicado un artículo donde planteaba el modo de acción para lograr un trasplante renal con éxito y posteriormente se pudo comprobar todo lo que había anunciado. Efectivamente, en la Navidad de 1952, el grupo de Paris (Michon – Hamburger) realizó el primer trasplante de madre a hijo, que funcionó durante 22 días demostrando cómo el parentesco genético podía favorecer la tolerancia al injerto y, por tanto, su supervivencia (1) Con la idea asentada del beneficio de una posible tolerancia inmunológica entre donante y receptor, exactamente 2 años más tarde (1954)-Hartwell Harrison y Joseph Murray hicieron en Boston el primer trasplante entre gemelos univitelinos(1). Los intentos de trasplante efectuados con riñones de cadáver, en los que destacaron David Hume en EEUU y Roy Calne en Gran Bretaña, seguían

ofreciendo unos resultados decepcionantes por culpa del rechazo. Los primeros intentos de inmunosupresión se hicieron con irradiación corporal total del receptor con cobalto y, a veces, del bazo y del injerto. Otras técnicas fueron la esplenectomía, el drenaje del conducto torácico y la timectomía. Aunque ocasionalmente mejoró la supervivencia por los injertos, estas prácticas se demostraron inaceptables por sus complicaciones (aplasia medular e infecciones). Surgió entonces, en la segunda parte de la década de los 50, el descubrimiento de la 6-mercaptopurina, que después sería sustituida por su derivado imidazólico, la azatioprina. Esta droga, asociada a los esteroides, se utilizó como tratamiento inmunosupresor de rutina a principios de la década de los 60. En 1966 se incorporó al arsenal terapéutico la globulina anti linfocito (ALG)(1). En forma paralela se profundizaron los estudios para iniciar el proceso de selección de la pareja donante - receptora. Esto era válido tanto para donantes vivos como para cadavéricos. En primer término, se tuvo en cuenta el grupo sanguíneo - el factor Rh no era indispensable – que debía ser compatible. En segundo lugar los estudios de los antígenos de histocompatibilidad, el llamado sistema HL-A (antígenos leucocitario humano) a partir de 1966 posibilitando, de esta forma, su uso en clínica. En 1970, también se comienza a utilizar de rutina el test de cruce antigénica (linfocitos) del dador con anticuerpos (suero) del receptor; prueba conocida como Cross-match(2).

En el año 1978 se realiza el primer uso clínico de la ciclosporina, una nueva droga como esquema inmunosupresor (2).

Morten Simonsen en Dinamarca y Willams Dempsner en Londres, en 1953, consideran la pelvis como el mejor lugar para la colocación de los riñones trasplantados. Además concluyeron que los mecanismos inmunológicos son las causas de las fallas de los injertos. Los primeros trasplantes renales se realizan con éxito en Estados Unidos de Norteamérica y en Francia casi simultáneamente en el año 1954 (2).

En Argentina el primer trasplante de riñón en humanos se realizó el 11 de junio de 1957 en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires en la III Cátedra de Clínica Médica

a cargo del Dr. Alfredo Lanari. El injerto nunca funcionó y el paciente falleció a los pocos días, pues no existían aún estudios de histocompatibilidad ni riñón artificial (2). Se repitieron experiencias en diversas ciudades, en diferentes centros asistenciales en 1964, 1970, etc. (2).

En mayo de 1976, la Secretaría de Salud Pública de la Nación decidió prestar asistencia para pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. En ese contexto y ante la ausencia de una Ley adecuada de trasplantes, se convocó a los Dres. Jorge E. Rodo, Oscar Morelli, Luis Jost y Mario Turín para que, junto con los letrados del Ministerio, Dres. Tuero y Urrutia, se confeccionara un proyecto de Ley de trasplante de órganos para permitir el donante cadavérico. Se redactó en 1976 el cuerpo general y se concluyó, durante 1977, la parte reglamentaria con la colaboración de especialistas de otros órganos posibles de ser trasplantados. La Ley fue promulgada bajo el N° 21.541, entrando en vigencia en el año 1978. Se crea el CUCAI (Centro Único Coordinador de Ablación e Implantes) siendo su primer Director y organizador el Dr. Félix Cantarovich. Esta ley fue modificada en 1993, por la Ley N° 24.193 (2).

En el año 2007 el INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante), otorga autorización al Hospital de Alta Complejidad "Pte. Juan Domingo Perón" de la Provincia de Formosa para realizar trasplante renales, hepáticos y cardiacos. El 27 de Julio de 2007 se llevó a cabo el primer trasplante de órganos en la Provincia de Formosa (3)

## **2.2. Provincia de Formosa. Situación climática**

En rasgos generales, la Provincia de Formosa presenta características climáticas tropicales a subtropicales. La temperatura media es de 22° C con variaciones extremas en verano que llegan hasta los 45° C. La diferenciación climática es más marcada de este a oeste que de norte a sur, con incremento del grado de aridez (4). Tal es así que Formosa se debate entre la escasez y el exceso de humedad, variable según la época. Desde el punto de vista agroecológico se la divide en tres grandes

áreas: la zona este o húmeda, la zona centro o sub-húmeda, y la zona oeste semiárida. A su vez, de acuerdo con su posición geográfica, se pueden distinguir dos tipos climáticos a) Al oeste el clima es cálido con estación seca, temperaturas medias anuales superiores a 23° C, con moderadas amplitudes térmicas estacionales y balance hídrico marcadamente deficitario. b) Al este, zona donde se ubica la capital de la provincia, el clima es cálido subtropical húmedo, con temperaturas ligeramente inferiores y precipitaciones abundantes durante todo el año, superiores a los 1.000 milímetros anuales (4).

### **2.3. Clasificación de las micosis**

**Micosis superficiales:** Son las micosis que afectan la piel, sus anexos (pelos y uñas) y la capa superficial de las mucosas. El término dermatomicosis se refiere a cualquier proceso micótico de la piel, y el de dermatofitosis, al causado por hongos denominados dermatofitos (5).

**Micosis profundas localmente invasoras:** Estas infecciones fúngicas comprometen todas las capas de la piel y en algunas de ellas se evidencia la diseminación por contigüidad a los tejidos vecinos que incluyen a los músculos y el tejido óseo. Son causadas por la inoculación o implantación traumática de esporas de hongos del suelo o vegetales contaminados dentro del tejido del hospedador (6).

**Micosis profundas diseminadas oportunistas:** Se agrupan dentro de ellas a enfermedades fúngicas tanto por infección endógena o exógena producidas por hongos de la biota normal o ambiental. El agente causal puede residir normalmente en piel, mucosas o tracto digestivo incluyendo la boca y la orofaringe, el tracto respiratorio del hombre y de allí invadir al resto del organismo. Esto ocurre cuando se produce la ruptura de la integridad del revestimiento cutáneo mucoso del hospedador o disminuye la resistencia local y/o general permitiendo el ingreso a circulación. Pero también el agente causal puede provenir del medio ambiente y además de una puerta de entrada generalmente respiratoria, necesita de una disminución de las defensas del hospedador(6). Las manifestaciones cutáneas de las infecciones micóticas invasoras

pueden ser el primer signo de la presencia de las infecciones diseminadas. Los pacientes trasplantados en tratamiento inmunosupresor tienen gran riesgo de contraer infecciones oportunistas, sobre todo fúngicas. La piel puede presentar lesiones a partir de la diseminación hematológica secundariamente a una infección diseminada. El impacto es a nivel del tejido celular subcutáneo o más comúnmente a nivel de la dermis profunda y a partir de allí podrán desarrollar lesiones inflamatorias o lesiones necróticas (7).

**Micosis sistémicas endémicas:** Estas micosis son producidas por hongos dimorfos cuya fase saprofítica vive en el ambiente de zonas determinadas del mundo. Sus agentes infectantes son los esporos y la vía de infección en la mayoría de los casos es por vía inhalatoria(6). Estas micosis son endémicas y no se contagian por contacto interhumano. Son producidas por hongos cuyo hábitat natural es el suelo y los vegetales y parasitan accidentalmente al hombre, son dimorfos, es decir que poseen distinta morfología en el tejido del hospedador. A 37°C se presentan como levaduras y a 24 - 28°C tiene morfología filamentosa (8).

#### **2.4 Factores de riesgo de infección**

A pesar de los progresos realizados, el rechazo agudo y crónico del injerto y las infecciones graves siguen siendo los problemas más importantes que pueden hacer fracasar los trasplantes de órganos sólidos. Los tratamientos inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo de los injertos son factores fundamentales en el desarrollo de infecciones en el paciente trasplantado. Además se ha demostrado que determinadas infecciones, pueden alterar el sistema inmunitario del receptor y promover el rechazo (9),(10),(11). Los trasplantados renales en pacientes con diabetes mellitus presentan un mayor número de infecciones (12). Por otro lado, se han descrito infecciones debidas a hongos como consecuencia del efecto inmunosupresor de la infección por CMV (13),(14).

A fin de utilizar en forma racional las profilaxis para evitar infecciones, los pacientes candidatos a trasplantes renales deben ser evaluados en la fase previa al mismo para establecer los factores de riesgo de infección que incluyen infecciones latentes que pudieran reactivarse una vez trasplantados. Estos datos permitirán la implementación adecuada de profilaxis con antimicrobianos en el post trasplante. También se deberá implementar la profilaxis a través de las vacunas recomendadas en estos huéspedes (15).

Los pacientes urémicos presentan alteraciones de la respuesta inmune (15).

La sobrecarga de hierro adquirida en diálisis en los pacientes trasplantados, no representan un alto riesgo para el desarrollo de eventos infecciosos después del trasplante (16).

Otro de los factores a evaluar es la transmisión de infecciones relacionadas con el donante, tanto agudas como latentes, que requieran prevención en el post trasplante inmediato o tardío(17).

Cuando se analiza el riesgo de mortalidad asociado a las infecciones en los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, las micosis son las que presentan el mayor índice, aunque la cantidad de casos sea menor que los que registran las bacterianas y virales (18),(19),(20),(21). Las posibles explicaciones a este hecho son: las dificultades para hacer un diagnóstico precoz, la carencia de tratamientos efectivos, los problemas relacionados con el uso de ciertos antifúngico por su toxicidad o por su interacción con fármacos inmunosupresores y la falta de consensos en las profilaxis adecuadas (22), (23).

## **2.5 Inmunosupresión**

De todos los factores analizados, el más importante como favorecedor de infecciones es la inmunosupresión. Los fármacos inmunosupresores afectan de manera predominante a la inmunidad adaptativa mediadas por células, en especial a la función linfocitaria (24). Los linfocitos T constituyen la piedra angular en la respuesta

halogénica. Éstos reconocen los antígenos intracelulares o extracelulares en las células presentadoras sobre las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Como resultado se produce una expansión linfocitaria que ocurre a varios niveles y que tiene como resultado final una respuesta de tipo humoral o celular (25). Las infecciones secundarias a la inmunodepresión, aparecen fundamentalmente a partir de la tercera semana a un mes del trasplante y pueden ser adquiridas en este periodo, o bien, haber sido transmitida por el donante o las transfusiones en el acto quirúrgico. En caso de las infecciones graves hay que considerar la posibilidad de disminuir la inmunosupresión además de instaurar el tratamiento con antimicrobianos adecuado (24).

Entre los inmunosupresores de los que se dispone en la actualidad se clasifican en seis grupos: 1) esteroides; 2) inhibidores de calcineurina (ICN) como son la ciclosporina (CsA) y el tacrolimus (FK-506); 3) los antiproliferativos: azatioprina, micofenolato mofetil (MMF) y el micofenolato sódico; 4) inhibidores de la mTOR inhibidores de la diana de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*): sirolimus (SRL) y everolimus; 5) anticuerpos policlonales: inmunoglobulinas antitimocítica y antilinfocítica; 6) anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL2: basiliximab y daclizumab. En la actualidad la terapia más utilizada se basa en la administración de tres agentes, un inhibidor de la calcineurina, un antiproliferativo y esteroides, con o sin inducción con anticuerpos poli o monoclonales (24).

Los regímenes de inmunosupresión varían en la inducción, en el mantenimiento o como rescate ante el rechazo (25).

## **Inmunosupresores:**

### **Corticosteroides**

Tienen una potente acción antiinflamatoria debido a sus efectos sobre diferentes estirpes celulares implicada en el proceso de inflamación, sobre las cuales bloquea la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes, inhibiendo la

proliferación y reclutamiento celular. Además tiene un potente efecto antiinflamatorio derivado de la inhibición de la síntesis de la prostaglandinas. Su acción inmunosupresora está relacionado con supresión de la respuesta de citoquinas tipo Th1 al bloquear la síntesis de IL2 y la activación celular antígeno independiente (24).

En particular, los corticosteroides están asociados con un riesgo mayor de infección criptocócica. Los estudios demostraron que 61 a 87% de los receptores de trasplante de órganos diagnosticado con criptococosis estaban recibiendo prednisona en el momento del diagnóstico de la infección(26).

### **Azatioprina**

Es un análogo de las purinas que ejerce su acción impidiendo la síntesis de ácidos nucleicos y obstaculizando la actividad proliferativa de los clones de linfocitos T y B, una vez activados por la IL-2. La combinación Azatioprina-esteroides fue la pauta de inmunosupresión usada desde comienzos de los 60' hasta principio de los 80' (24).

Los fármacos citotóxicos como Azatioprina son supresores de médula y producen leucopenia cuando se administran a dosis elevadas y conllevan a un aumento de las infecciones bacterianas y micóticas(27).

### **Micofenolato mofetilo (MMF)**

Este agente inmunosupresor derivado sintético del ácido micofenólico tiene actividad antiproliferativa dirigida de manera preferente hacia la población de linfocitos T y B gracias a su mecanismo de acción que inhibe la síntesis de las purinas y por lo tanto interfiere en la replicación del ADN (24).

Los pacientes que recibieron como esquema inmunosupresor dosis altas de MMF, presentaron mayor predisposición a desarrollar infecciones por CMV (28).

### **Inhibidores de la calcineurina. Ciclosporina (CsA) y tacrolimus (FK-506)**

Su mecanismo de acción fundamental se debe a la inhibición de la actividad de las células T-CD4 en respuesta a los estímulos antigénicos. Se utilizan en inmunosupresión primaria y de mantenimiento. En general la CsA y el FK-506 se han utilizado en el trasplante renal como parte de una terapia de asociación de distintos



inmunosupresores (24). El tacrolimus baja la inmunidad, pero tiene otras características. Los inhibidores de la calcineurina son antibióticos aislados desde hongos; la CsA es un péptido cíclico y el tacrolimus es un macrolido, ambos como muchos antibióticos aislados de hongos, ayudan a frenar una infección. Los inhibidores de la calcineurina tienen actividad natural contra *Aspergillus*. Además se ha comprobado que existe sinergismo entre tacrolimus y caspofungina; en cambio, entre ciclosporina y caspofungina ocurre inhibición; por tanto, el tacrolimus no competiría con el antifúngico sino, por el contrario, sus actividades se potencian (29)

### **Inhibidores de mTOR. Sirolimus y everolimus**

Una nueva familia de fármacos inmunosupresores, los inhibidores de la señal de proliferación también denominados inhibidores de la diana de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin* –mTOR-); sirolimus y everolimus parecen tener un potencial a este respecto. Los inhibidores de mTOR tienen un modo de acción diferente a los inhibidores de la calcineurina. Actúan bloqueando la señal de proliferación que proporcionan los factores de crecimiento de la célula T que impiden que las células entren en la fase S. Las acciones antiproliferativas de los mTOR no se limitan al sistema inmunitario, estos fármacos inhiben también la proliferación celular estimulada por factores de crecimiento de manera general, por ejemplo reduciendo la proliferación de células mesenquimales, células endoteliales y del músculo liso vascular. Estos efectos antiproliferativos sobre el músculo liso previene la remodelación vascular que es un componente clave en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad vascular oclusiva que pueden generar disfunción progresiva del aloinjerto (24).

### **Anticuerpos monoclonales y policlonales**

Los anticuerpos antilinfocitarios mono o policlonales son productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficies de la membrana linfocitaria, para bloquear de manera potente y temporal la respuesta inmunológica. Su principal indicación es la prevención del rechazo agudo en inmunosupresión de inducción y el tratamiento de

rechazo agudo corticoideorresistente. En 1998 fueron introducidos los anticuerpos antagonistas del receptor de IL-2 (Basiliximab y Daclizumab) y desde entonces su uso ha ido extendiéndose. La globulina antitimocítica de conejo (Timoglobulina) fue introducida en 1999 y actualmente es el anticuerpo antilinfocítico policlonal más utilizado (24).

### **Protocolos de inmunosupresión:**

#### **Tratamiento de inducción**

Las terapias de inducción actúan fundamentalmente disminuyendo la proporción de precursores de células T y reduciendo la eficacia de presentación de antígenos (25). En esta fase de mayor actividad y respuesta inmunológica el tratamiento inmunosupresor debe ser más intenso y potente. En general, la inmunosupresión recomendada para un receptor estándar (aquel que no presenta un riesgo inmunológico alto o un riesgo aumentado del retraso en la función del injerto) se basa en una triple terapia con esteroides, un inhibidor de la calcineurina y un antiproliferativo (MMF o mTOR) (24).

#### **Tratamiento de mantenimiento**

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es lograr a largo plazo la máxima supervivencia del injerto y minimizar los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor con vista a mejorar la calidad de vida del paciente. En esta etapa existe un giro del objetivo y el rechazo agudo deja de ser el problema principal, aunque nunca hay que perderlo de vista y se desvían los esfuerzos a evitar la aparición y progresión de la nefropatía crónica del injerto, minimizar la morbilidad y mortalidad cardiovascular y la aparición de procesos neoplásicos. Por todos estos motivos, el tratamiento inmunosupresor debería ser lo menos agresivo posible y tener un perfil de seguridad (24).

El primer paso debería estar dirigido a plantear la supresión a medio plazo del tratamiento de esteroides, en pacientes con triple terapia, utilizando fundamentalmente

un anticalcineurínico más MMF. La ventaja de esta estrategia es eliminar los efectos adversos de los esteroides (24).

En un segundo lugar se debería valorar la minimización o incluso la posibilidad de suspender anticalcineurínicos, debido a que estos contribuyen a la pérdida del injerto a largo plazo por sus efectos neurotóxicos. La disponibilidad de nuevos fármacos inmunosupresores como el MMF y el SRL ha incrementado la posibilidad de secundar esta estrategia (24).

En tercer lugar se puede ejecutar conversión a los anti-mTOR, ya que es posible que el empleo aislado de estos fármacos, sin anticalcineurínicos, puede ser una buena opción para minimizar la nefrotoxicidad (24).

Como consecuencia de la inmunosupresión los microorganismos oportunistas aparecen como reactivación endógena de infecciones latentes o desde un origen exógeno. Su prevención, mediante el adecuado conocimiento de factores de riesgo, su rápido diagnóstico y su correcto manejo son fundamentales para garantizar la supervivencia del paciente (25).

### **Tratamiento del rechazo o terapia de rescate**

Los rechazos agudos, aunque con una incidencia máxima en la etapa precoz post trasplante, pueden aparecer en cualquier momento evolutivo, incluso tras años de función normal del injerto, lo que puede verse favorecido o desencadenado por reducción de la inmunosupresión, en ocasiones por procesos intercurrentes o en un intento de prevenir sus efectos tóxicos, como el retiro de ciclosporina o esteroides. Esto obliga a una necesaria individualización en los ajustes del tratamiento inmunosupresor sopesando los factores de riesgos de rechazos presentes en los pacientes y los potenciales beneficios (30).

Los episodios de rechazo agudo pueden ser únicos en la etapa precoz y, si la respuesta al tratamiento es favorable, recuperando la creatinina basal, no condicionan la evolución del trasplante a largo plazo. Los avances en la inmunosupresión, fundamentalmente a raíz de la introducción de la CsA y más recientemente el MMF y

el tacrolimus, han reducido de manera progresiva tanto la incidencia como la gravedad de los episodios de rechazos (30).

Los bolos de esteroides constituyen la primera opción en el tratamiento del rechazo agudo. Paralelamente se analiza si las dosis de inmunosupresores de base son adecuadas. La respuesta suele acontecer en los días siguientes a recibir los bolos de esteroides, de no producirse, se interpreta que el rechazo agudo es corticoideorresistente y suelen requerir la administración de globulinas antilinfocítico o, más infrecuente, de anticuerpos monoclonales (30).

El tratamiento del rechazo agudo humoral se basa en la eliminación de los anticuerpos circulantes reactivos frente a antígenos específicos del donante junto con otros mediadores de la inflamación, en especial el complemento, sea mediante la plasmaferésis o la inmunoabsorción. Algunos asocian la administración de inmunoglobulinas humana intravenosa después de las sesiones de plasmaferesis para frenar el rebote en la formación de anticuerpos. En los pacientes tratados con ciclosporina procede su sustitución por tacrolimus, dada su probada eficacia en el control de rechazos corticoideorresistentes y en los rechazos con afectación vascular. En pacientes refractarios a los anteriores tratamientos se ha señalado la eficacia de añadir globulinas antilinfocitarias policlonales junto a la plasmaferesis (30).

El factor de riesgo más importante que contribuye a la criptococosis en pacientes con trasplante de órganos sólidos es probablemente los medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto, en particular, los esteroides (26).

## **2.6 Cronología de las infecciones en el trasplante de órganos sólidos**

La frecuencia y tipos de infecciones de estos pacientes dependerán del tiempo desde la colocación del injerto. El post trasplante se divide en 3 periodos, de acuerdo con los tipos de infecciones que se presentan en cada uno de ellos (11).

**Primer período:** Abarca el primer mes después de realizado el implante. Se deben considerar:

A) Infecciones asintomáticas presentes en el receptor que se exacerban por el acto quirúrgico o se hacen evidentes en el momento de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

B) Infecciones transmitidas a partir de un injerto contaminado. La transmisión de infecciones bacterianas y fúngicas pueden inducir infecciones graves en el receptor.

C) Infecciones relacionadas con la intervención quirúrgica y el postoperatorio. Las infecciones por *Candida* sp. tienen su máxima incidencia en este periodo declinando posteriormente, mientras que las producidas por *Aspergillus* sp. aparecen algo más tarde (11).

Las complicaciones de la herida quirúrgica dependen también del tipo de inmunosupresor que recibe el paciente. El uso de SRL y corticosteroides aumenta las complicaciones infecciosas (31).

A pesar de que el paciente recibe las dosis más altas de inmunosupresores, durante este primer mes no suelen aparecer infecciones por gérmenes no habituales; esto se explica porque el factor determinante para padecer este tipo de infecciones es la duración de la inmunosupresión más que la dosis diaria (7).

**Segundo período:** Es aquel que abarca del segundo al sexto mes. Se caracteriza por una intensa inmunosupresión y es la que se asocia a la aparición de *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*), *Aspergillus* sp., CMV y otras infecciones virales, bacterianas y micóticas. La aparición de estas complicaciones dependerá de numerosos factores, incluyendo la utilización de medidas profilácticas (31).

**Tercer período:** Este se considera a partir de los 6 meses del trasplante. La gran mayoría de los pacientes tienen una buena función del injerto con un nivel de inmunosupresión bajo y son susceptibles de sufrir el mismo tipo de infecciones adquiridas en la comunidad que un huésped inmunocompetente. De todos modos

éstas pueden tener una presentación y evolución atípica. El 15 % de los pacientes pueden padecer una disfunción crónica del injerto por rechazo crónico, lo que requiere tratamiento inmunosupresor más intenso y, a menudo, están infectados en forma crónica por uno o más de los virus inmunomoduladores. Este grupo de pacientes tiene un riesgo elevado de padecer infecciones por microorganismos oportunistas como *P. jirovecii*, *Cryptococcus neoformans complex (C. neoformans)*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc. El 10 % de los pacientes presentan infección crónica por CMV, hepatitis virales de diversas etiologías, Epstein-Bar o incluso virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que los lleva de forma inequívoca a la destrucción del órgano afectado (11). La mayor parte de las infecciones fúngicas invasoras (IFI) ocurren después de los 90 días del trasplante. La mediana del tiempo de presentación fue de 103 días en la CI, 184 días en la AI, 312 en los casos de mucormicosis, 343 en las IFI endémicas (en su mayoría causadas por *Histoplasma capsulatum*), 467 días en mohos no *Aspergillus* y 575 en la criptococosis (32), (33).

## **2.7 Epidemiología**

La incidencia de micosis en los pacientes trasplantados en México es del 19%, con rangos que van del 5 al 42%, dependiendo del órgano trasplantado. Comparadas con las infecciones bacterianas o virales, ocupan un tercer y cuarto lugar según las series. De este grupo, un bajo porcentaje es causa de muerte o rechazo (34).

En nuestro país, las dermatomicosis son subdiagnosticadas. Sin embargo, en estudios extranjeros, la frecuencia de micosis superficiales oscila entre 7 y 75%, con reportes de lesiones muy extensas que pueden incluir agentes etiológicos mixtos, lo que sin duda limita o dificulta la terapéutica (34).

En un estudio caso-control de infecciones fúngicas superficiales, realizado sobre 102 receptores de trasplante renal revelaron una mayor prevalencia (63,7%) de infecciones fúngicas en estos pacientes, que en los pacientes inmunocompetentes

controles (30,7%). En estos estudios se observó que la pitiriasis versicolor fue la infección más común (36,3%), candidiasis oral (25,5%), onicomicosis (12,7%), micosis en los dedos del pie (11,8%). Entre los dermatofitos el más frecuente fue *T. rubrum* (35). Por otro lado, algunos estudios demostraron que *T. mentagrophytes* fue el dermatofito aislado con mayor asiduidad (36), (37).

En un estudio realizado en Estados Unidos (38), donde se analizó la epidemiología de las infecciones fúngicas en TOS, la infección fúngica invasora más común fue la candidiasis invasoras (CI), seguida de la aspergilosis invasora (AI), la criptococosis, hialohifomicosis, feohifomicosis y las micosis sistémicas endémicas. Las neumocistosis y las mucormicosis ocurrieron en menos del 3 % de los casos independientemente del tipo de trasplante. Las IFI más frecuentes en todos los tipos de trasplantes, excepto en el pulmonar, fueron las CI. Se observó que el 64% de los pacientes con CI presentaron candidemias, el 11% infección del tracto urinario y el 9 % peritonitis. A diferencia de otros estudios, la proporción de *Candida albicans* (*C. albicans*) respecto a otras especies del género no cambia de forma significativa, correspondiendo a ésta y *C. glabrata* los primeros lugares. En frecuencia después se ubicaron, las aspergilosis y tercera la criptococosis comprometiendo al sistema nervioso central y los pulmones el 45% y el 39% respectivamente. Las micosis sistémicas endémicas por su carácter invasor, afectaron a múltiples órganos y la histoplasmosis fue la más frecuente 75%. En este estudio, fusariosis, mucormicosis, feohifomicosis y otras micosis por mohos constituyeron el 10% de los casos (38).

Según Bodro, M *et al.* (2012), en receptores de trasplantes de órganos sólidos, el 2,7 % de los trasplantados desarrollaron IFI, siendo las más comunes la aspergilosis seguidas por las candidiasis (39).

Quindos, G, observó muy pocas AI en los trasplantes de riñón y páncreas (0,4 – 5 %), siendo más frecuentes en los trasplantes de corazón e hígado y, más aún, en trasplantados de pulmón (40).

### **3. JUSTIFICACION**

En nuestra región no se cuenta con datos epidemiológicos sobre las infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales. En el Hospital de Alta Complejidad “Presidente Juan Domingo Perón” de la provincia de Formosa se observan infecciones micóticas en este tipo de pacientes.

El conocimiento de la epidemiología de las infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales, como así también, cuáles son los principales factores de riesgos puede generar conductas para prevenir complicaciones posteriores, evitando fracasos en los trasplantes. Esta información puede servir para todos los trasplantes de órganos sólidos.



#### **4. HIPOTESIS**

La incidencia de infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales en la provincia de Formosa y la prevalencia de los agentes etiológicos involucrados es diferente a las informadas por otros centros del país.

Las micosis profundas localmente invasoras y superficiales en pacientes trasplantados renales tienen una mayor incidencia que las micosis profundas diseminadas. Esto se ve favorecido por la combinación de terapias inmunosupresoras sumadas al nivel socioeconómico de estos pacientes.

## **5. OBJETIVOS**

### Generales

Conocer la incidencia de las infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales, los factores de riesgo y la prevalencia de los agentes que las producen.

### Específicos

- Determinar la incidencia de las micosis en pacientes trasplantados renales.
- Estudiar la frecuencia con que se presentan micosis profundas, localmente invasoras y superficiales en estos pacientes.
- Determinar la prevalencia de los hongos productores de estas micosis en pacientes trasplantados renales.
- Analizar las relaciones entre el desarrollo de infecciones fúngicas con: la aplicación de diversas terapias inmunosupresoras, las transfusiones, los rechazos y la función del órgano trasplantado.
- Analizar si las condiciones habitacionales de los pacientes favorecen al desarrollo de infecciones fúngicas.

## **6. MATERIALES Y METODOS**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes, ambulatorios e internados, que fueron sometidos a trasplantes de riñón realizados en el Hospital de Alta complejidad de la ciudad de Formosa. Los mismos fueron identificados desde la base de datos del hospital. Se seleccionaron para el análisis todos los que recibieron trasplantes renales y renopancreáticos desde el año 2008 al 2012. El seguimiento de estos pacientes se consideró hasta el mes de marzo del año 2014.

Para el estudio, los pacientes, se dividieron en 2 grupos, el primero incluyó los trasplantados que desarrollaron algún tipo de infección fúngica y el segundo aquellos que no presentaron infecciones debidas a hongos.

Utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20 (SPSS Inc., Chicago Ill, Estados Unidos) se evaluaron las siguientes variables con todos los pacientes que fueron afectados por las infecciones fúngicas

- Edad: agrupados de acuerdo al siguiente esquema: menores de 30, entre 30 y 60 y mayores de 60 años.
- Sexo
- Condiciones habitacionales
- Ocupación
- Procedencia: zona rural o urbana
- Nivel educativo

- Tipo de trasplante: donante cadavérico o donante vivo.
- El tiempo transcurrido desde el trasplante del órgano al tiempo del suceso.
- Causas de la insuficiencia renal por la que el paciente llegó al trasplante renal.

### **6.1 Análisis de Indicadores de morbilidad**

Micosis correspondientes al período de estudio (2008- 2012). Incidencia anual y prevalencia. Se consideró:

Incidencia: Relación entre los casos nuevos detectados en un periodo de tiempo, con relación a la población expuesta.

- Población expuesta: total de pacientes trasplantados renales en el periodo de estudio.
- Micosis nuevas: Se consideró caso nuevo a todo aquel paciente trasplantado que por primera vez se diagnostica la micosis por análisis de laboratorio.

Prevalencia: Relación entre la totalidad de casos detectados en un periodo de tiempo, con relación a la población expuesta.

- Población expuesta: total de pacientes trasplantados renales.
- Micosis detectadas: total de micosis diagnosticadas por análisis de laboratorio, en ese periodo.

### **6.2 Análisis de los factores de riesgos**

Utilizando el programa Excel se confeccionaron tablas con los datos de cada paciente considerando diversas variables. Para el análisis se aplicó el método estadístico chi- cuadrado de Pearson con el nivel de significación del 0.05. En aquellas donde no se pudo aplicar este modelo estadístico, se aplicó el Test Exacto de Fisher.

Las variables analizadas para los dos grupos de pacientes incluyeron diferentes parámetros:

Factores demográficos:

- a- Sexo de los pacientes.
- b- Edad

Condiciones habitacionales y de instrucción:

- a- Características de los materiales de construcción de la casa donde habita.
- b- Servicios públicos con los que cuenta (electricidad, agua corriente, cloacas)

(Se consideró como buena condición habitacional cuando el paciente contaba en su vivienda con los servicios básicos necesarios como agua corriente, luz eléctrica, piso de cemento o baldosas, baño instalado)

- c- Procedencia del paciente (se consideró zona rural cuando el lugar de residencia habitual fue en el interior de la provincia y zona urbana en Formosa capital).
- d- Nivel educativo. Se clasificó como de buen nivel cuando habían cursado estudios secundarios completos, estudios terciarios o universitarios y de mal nivel cuando solo accedieron al nivel de estudios primarios o no poseían escolaridad.

Tipo de donante del órgano,

- a- Cadavérico
- b- Vivo.

Complicaciones clínicas, quirúrgicas o intercurrentes infecciosas relacionadas con el trasplante:

- a- Diabetes mellitus después del trasplante.
- b- Disfunción renal (cuando los valores de creatinina sérica fueron > de 2,0 mg/dl)
- c- Necesidad de hemodiálisis después del trasplante.
- d- Rechazos del órgano trasplantado.
- e- Transfusiones sanguíneas posteriores al trasplante.
- f- Infecciones por Citomegalovirus (CMV) posterior al trasplante.

- g- Otras infecciones virales: por agentes del grupo Herpes virus (Varicela-zóster, Herpes simplex), Polyoma virus humano BK.
- h- Recuentos de glóbulos blancos por debajo de 4000/mm<sup>3</sup>

Drogas inmunosupresoras utilizadas:

- a- Esteroides
- b- Inhibidores de la calcineurina como tacrolimus y ciclosporina,
- c- Antiproliferativos como micofenolato mofetil y micofenolato sódico,
- d- Inhibidores de la mTOR como sirolimus y everolimus.
- e- Anticuerpos policlonales e inmunoglobulinas antitimocítica equina como timoglobulinas.
- f- Anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL2 como basiliximab.

Esquemas de tratamiento:

- a- Inducción: tacrolimus, micofenolato, timoglobulina, basiliximab.
- b- Mantenimiento: 1- tacrolimus o ciclosporina, micofenolato, corticosteroides- 2- sirolimus o everolimus, micofenolato, corticosteroides.
- c- En caso de rechazo, pulsos de metilprednisolona intravenosos. Inmunoglobulinas humanas intravenosas y plasmaferesis como tratamientos por rechazos humorales.

Se realizó un estudio descriptivo con las infecciones fúngicas que afectaron a los pacientes trasplantados y se las dividió en tres grupos de acuerdo al tipo de micosis que presentaron: micosis superficiales, micosis profundas localmente invasoras, micosis profundas diseminadas.

Se evaluaron las siguientes variables analizando los porcentajes para cada caso:

- Tiempo del suceso: definido como el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de las infecciones fúngicas.

En los casos de micosis superficiales y micosis profundas localmente invasoras, se analizaron las siguientes variables teniendo en cuenta el tiempo del suceso:

- Diabetes mellitus después del trasplante
- Antibioticoterapia, tanto para profilaxis como para tratamiento.
- Drogas inmunosupresoras everolimus y sirolimus, micofenolato, corticosteroides (metilprednisolona o meprednisona) desde los 6 meses previos y al momento del suceso.

La razón por el cual tanto las micosis superficiales como las micosis localmente invasoras se evaluaron con los mismos parámetros fue debido a que estas infecciones no ponen en riesgo la vida de las personas, se desarrollan de manera lenta y generalmente el paciente acude a la consulta en un tiempo variable y prolongado en relación con la aparición de las primeras manifestaciones. En muchos casos se desconocía el momento de la infección. Por ese motivo, se han considerado estas variables desde 6 meses antes incluyendo el momento del suceso, considerándose un tiempo prudencial dentro del cual con mayor probabilidad podría haberse producido la infección.

Las micosis profundas diseminadas son infecciones que se desarrollan de manera rápida y ponen en riesgo la vida del paciente, por lo que ha sido necesario evaluarlas con un tiempo retrospectivo menor, como de 3 meses.

En el caso de las micosis profundas diseminadas, se analizaron las siguientes variables:

- El tiempo transcurrido desde el trasplante del órgano al tiempo del suceso,
- Aparición de Diabetes mellitus posterior al trasplante.
- Tratamiento con antifúngico durante los 3 meses previos al diagnóstico micológico.

- Drogas inmunosupresoras como everolimus y sirolimus. Metilprednisolona, micofenolato, y otros corticosteroides como meprednisona, suministradas en los 6 meses previos y al momento del suceso.
- Antibioticoterapia, tanto para profilaxis como para tratamiento en los 3 meses previos y al momento del suceso.
- Transfusiones sanguíneas en los 3 meses previos y al momento del suceso.
- Disfunción renal. Se consideró el valor de la creatinina sérica a partir de 2,0 mg/dl durante los 3 meses previos y en el momento del diagnóstico.

### **6.3 Técnicas de diagnóstico micológico**

#### **Toma y procesamiento de las muestras**

Muestras de micosis superficiales:

##### A) Piel y faneras:

- Toma de muestra: se realizó por raspado de la zona afectada teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las escamas se transportaron en placas de Petri o entre dos porta objetos estériles.
- Examen directo al estado fresco: sobre portaobjeto con hidróxido de potasio al 20%.
- Cultivos: el resto de la muestra se sembró en agar lactrimel y Sabouraud-miel con el agregado de cloranfenicol (250mg/l). Los mismos fueron incubados a 28°C durante 21 días y se descartaron como negativos después de las 3 semanas (41), (5).

##### B) Mucosas:

- Toma de muestra: se tomaron con hisopo estéril y luego se resuspendieron en solución fisiológica.
- Examen directo: se colocaron unas gotas de la suspensión en el portaobjeto para el examen en fresco.



- Cultivos: en medios de agar Sabouraud-miel y medio cromogénico CHROMagar *Candida* y se incubaron a 28° y 37°C (41), (5).

Muestras de micosis profundas:

A) Lavado bronquioalveolar (BAL):

- Toma de muestra: fueron tomadas por fibrobroncoscopia y colocadas en frascos estériles para su transporte hasta el laboratorio.
- Procesamiento: en primer lugar se centrifugó durante 10 min a 3000 rpm, luego se separó el sobrenadante con pipeta estéril. Con el sedimento se realizaron exámenes directos en fresco y con tinta china, coloraciones de Gram, Giemsa, Grocott, Ziehl-Neelsen y Kinyoun (6), (5).
- Cultivos: En todos los casos se sembraron 8 tubos con los medios de agar Sabouraud-miel, agar girasol, agar Infusión Cerebro Corazón (ICC) y Dixon Todos los cultivos se incubaron a 28°C y 37°C durante 4 semanas (6),(5).

B) Esputo:

- Toma de muestra: por expectoración espontánea y recolección en frasco estéril. Se procesaron 3 muestras seriadas, recogidas en días sucesivos y en recipientes distintos y fueron enviadas al laboratorio inmediatamente después de su recolección (6), (5).
- Procesamiento: se volcó el esputo sobre una placa de Petri estéril y a los que fueron muy densos se les agregó solución fisiológica para facilitar su homogenización. Se realizaron preparaciones para examen en fresco y con tinta china y extendidos para las coloraciones habituales (6),(5).

C) Cultivos: Se utilizaron los mismos medios de cultivo y metodología que en el caso anterior

D) Biopsias y punción de nódulos:

- Toma de muestra: fueron realizadas por el médico en el quirófano o en el consultorio y luego enviados al laboratorio en recipientes estériles. Si se trató de una punción se tomó con jeringa y aguja estéril, se trasvasó a un recipiente y se envió inmediatamente al laboratorio.
- Procesamiento: una vez recibido el material, se colocó en placa de Petri y con el agregado de unas gotas de solución fisiológica, se procedió a triturarla con bisturí N° 24. Se realizaron extendidos con los cuales se hicieron las coloraciones habituales y se cultivó en los mismos medios ya descriptos (6),(5)

E) Ulceras y escarificación de lesiones:

- Toma de muestras: previo a la extracción se limpió la lesión con gasa estéril, luego utilizando bisturí N°15 se descartó la costra o las capas más superficiales para raspar las partes más profundas de la lesión y así poder realizar extendidos. Para los cultivos, se tomaron muestras con hisopo del fondo de la lesión al cual se colocó en solución fisiológica estéril y a continuación se sembró en los distintos medios. En los casos en que fue posible se realizaron biopsias.
- Las técnicas utilizadas para el examen micológico directo y cultivos fueron las mismas ya expuestas.

F) Hemocultivos:

- Toma de muestras: En primer lugar se preparó la piel limpiándola con alcohol etílico al 70% y posteriormente se extendió sobre el mismo yodo povidona, se esperó que seque y luego se procedió a la punción. Se tomaron 3 muestras las cuales fueron procesadas por la técnica de lisis centrifugación (6)
- Hemocultivos automatizados: fueron realizadas en el equipo BactAlert 3D 60 Biomerieux®. Fueron realizadas en el laboratorio de bacteriología. En

el caso de detección de hongos fueron remitidos al área de micología para su estudio.

- Cultivos: Se utilizaron los mismos medios y metodología que en los casos anteriores.

G) Líquido cefalorraquídeo (LCR):

- Toma de muestra: la recolección fue realizada asépticamente por el médico en tubo estéril y enviado al laboratorio.
- Procesamiento: Se centrifugó durante 10 min a 3000 rpm, luego se separó con pipeta estéril el sobrenadante y con el sedimento se realizaron los exámenes directos en fresco y con tinta china, coloración de Gram y May Grunwald Giemsa. El resto del sedimento y el sobrenadante se cultivó en agar Sabouraud-miel y agar girasol a 28° y 37° C (6), (5).

G) Orinas:

- Toma de muestra: se recogió mediante la técnica del chorro medio, en un recipiente estéril, con previa higiene de los genitales. Las muestras fueron conservadas y transportadas de acuerdo a las recomendaciones establecidas (5)
- Procesamiento: Se realizó examen directo del sedimento obtenido por centrifugación de 10 ml de orina, a 1.500 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 min. Los cultivos se realizaron utilizando un ansa calibrada de 10 µl y sembrando la orina (sin centrifugar) en placa de Petri, una con agar Sabouraud-miel con antibiótico y otra con agar cromogénico CHROMagar *Candida*. Se incubaron a 37°C durante 48 a 72 hs y cada colonia que desarrollo se consideró 100 UFC/ml (6),(5).

### **Identificación de los agentes fúngicos**

**Levaduras.** Una vez obtenido el desarrollo de las colonias en los cultivos se realizó:

- examen microscópico
- siembra en medio cromogénico CHROMagar *Candida*
- siembra en agar harina maíz para determinar su micromorfología
- siembras en agar semilla de girasol
- identificación por medio del sistema comercial Api ID 32C (Biomérieux Marcy l'Étoile, France).

En los casos de que se obtuvo desarrollo de *Cryptococcus* spp., se realizaron las pruebas de ureasa y de producción de fenoloxidasa (6). Posteriormente, las cepas fueron enviadas al centro de referencia, Departamento de Micología, Instituto de Medicina Regional de la Universidad Nacional del Nordeste, para su identificación definitiva mediante técnicas moleculares.

**Dermatofitos:** su identificación se realizó en base a la observación macroscópica de las colonias y de su micromorfología habiendo realizado microcultivos previamente. En caso de presentarse dudas frente a la diferenciación entre el *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*, se realizaron ensayos de perforación del pelo *in vitro* y prueba de la ureasa (41)(42).

**Hongos miceliales no dermatofitos:** se realizó en base a la observación macroscópica de las colonias y su micromorfología habiendo realizado microcultivos previamente. En base a las principales claves de identificación basadas en criterios morfológicos, los aislamientos fueron identificados a nivel de género y especie y posteriormente se enviaron las cepas al centro de referencia Departamento de Micología, Instituto de Medicina Regional de la Universidad Nacional del Nordeste, para su identificación definitiva (43),(42).

## **7. RESULTADOS**

Se estudió una población de 79 pacientes que recibieron trasplante de riñón. De estos, 74 recibieron trasplante sólo de riñón y 5 fueron renopancreáticos.

Del total 38 (48 %) fueron hombres y 41 (51,9 %) mujeres. La edad promedio fue de  $46,2 \pm 13,9$  años.

Los que recibieron órganos de donantes cadavéricos fueron 55 (69,62%) y de donantes vivos fueron 24 (30,38%).

Los pacientes que desarrollaron micosis posterior al trasplante fueron 30 (38%), de los cuales 14 (46,7 %) fueron mujeres y 16 (53,3 %) hombres. La edad promedio de los trasplantados afectados con micosis fue de  $50 \pm 13,7$  años.

Los pacientes que no desarrollaron micosis fueron 49 (62,0 %) y su edad promedio fue  $43,9 \pm 13,7$  años.

Del total de la población estudiada, los que desempeñaron algún tipo de trabajo fueron 23 (29,1 %) destacando que sólo 3 de ellos trabajaban como albañil, agricultor y empleado en vialidad provincial.

Las condiciones habitacionales fueron buenas en 72 (91,1 %) casos y malas en 7 (8,9 %).

Provinieron de zonas rurales 23 (29,11%) y de zonas urbanas 56 (70,9%).

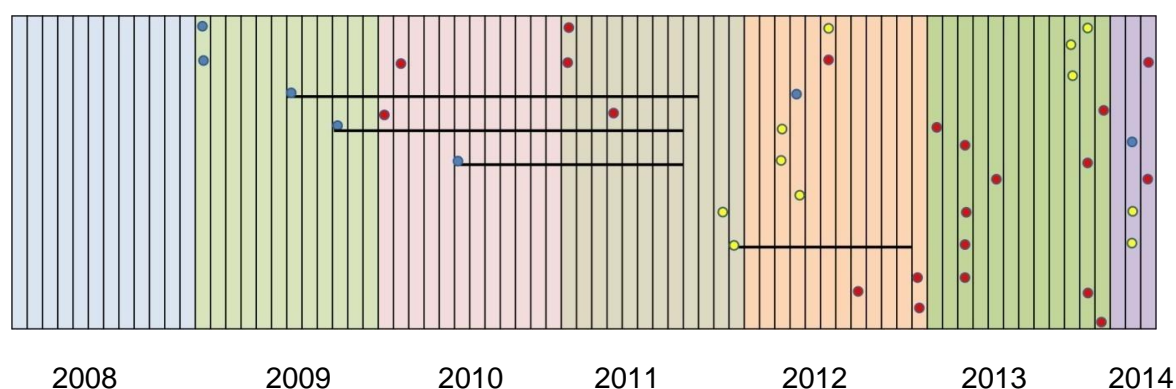
El tiempo promedio que transcurrió desde la fecha del trasplante hasta el día del diagnóstico de las micosis fue de  $23 \pm 18,4$  meses. Para las micosis profundas fue  $24,9 \pm 19,9$  (intervalo de confianza (IC)= 95%) (Rango 11,6 – 38,3), para las localmente invasoras fue  $14,0 \pm 13,1$  (IC= 95%) (Rango 3,0 – 24,9) y para las micosis superficiales fue  $25,6 \pm 19,1$  (IC= 95%) (Rango 16,6- 34,5).

La causa de la insuficiencia renal fue:

- desconocida en 20 (25,3 %)
- nefropatía hipertensiva en 19 (24%)
- diabetes 16 (20,3 %)
- litiasis renal 6 (7,6 %)
- poliquistosis renal 6 (7,6 %)
- infecciones urinarias a repetición 3 (3,8 %)
- otras patologías 9 (11,4%).

### 7.1. Indicadores de morbilidad:

Figura 1: Distribución de los casos en el tiempo.



**Referencias:**

● Micosis profunda localmente invasora

● Micosis profunda diseminada

● Micosis superficial

Tabla 1: Incidencia de las micosis.

	Total de micosis (%)	Micosis profundas Localmente invasoras (%)	Micosis Profundas diseminadas (%)	Micosis Superficiales (%)
2008	(0/13) * 0 %	(0/13) * 0%	(0/13) * 0%	(0/13) * 0%
2009	(4/9) * 44,4%	(4/9) * 44,4%	(0/9) * 0%	(0/9) * 0%
2010	(3/27) * 11,1%	(1/27) * 3,7%	(0/27) * 0%	(2/27) * 7,4%
2011	(5/21) * 23,8%	(0/21) * 0%	(2/21) * 9,5%	(3/21) * 14,3%
2012	(9/9) * 100%	(1/9) * 11,1%	(4/9) * 44,4%	(4/9) * 44,4%
2008-2012	(21/79) * 26,6%	(6/79) * 7,6%	(6/79) * 7,6%	(9/79) * 11,4%

Ref.:\* (Micosis nuevas / Población expuesta)

Tabla 2: prevalencias de las micosis.

	Total de micosis (%)	Micosis profundas localmente invasoras (%)	Micosis Profundas diseminadas (%)	Micosis Superficiales (%)
2008-2012	(27/79) * 34,17%	(11/79) * 13,9%	(7/79) * 8,9%	(9/79) * 11,4%

Ref.: \*(Micosis detectadas/ Población expuesta)

## 7.2 Análisis de los factores de riesgos

En la Tabla 3, se compararon los factores de riesgo en pacientes trasplantados que no desarrollaron ninguna micosis con los que sí.

En aquellos que desarrollaron micosis, los parámetros que resultaron con diferencias estadísticamente significativas se establecieron como factores predisponentes. Estos fueron:

- diabetes después del trasplante: P (p-value) =0,00085; OR (Odds ratio): 5,26
- infecciones por CMV (P =0,004; OR: 5,63)
- recuentos de glóbulos blancos bajos (P= 0,005; OR: 3,07)
- esquema de tratamiento de Everolimus / Sirolimus, Micofenolatos y corticosteroides (P = 0.005; OR: 8.5)
- tratamientos con altas dosis de metilprednisolona (P = 0,047; OR: 2,52)

No se encontraron diferencias significativas con el resto de las variables estudiadas.

Tabla 3: Factores de riesgos para receptores de trasplantes renales

VARIABLES	Todos los pacientes: n (%)	Pacientes trasplantados con micosis: n (%)	Pacientes trasplantados sin micosis: n (%)	P	OR
Edad (mayor o igual a 50 años)	79	17(21,52)	21(26,58)	0,23	NS
Sexo masculino/ femenino	79 (100)	16(20,25) / 14 (17,72)	25 ( 31,65) / 24 (30,38)	0,84	NS
El paciente proveniente de zona rural	23 (29,11)	5 (6,33)	18 (22,78)	0,056	NS



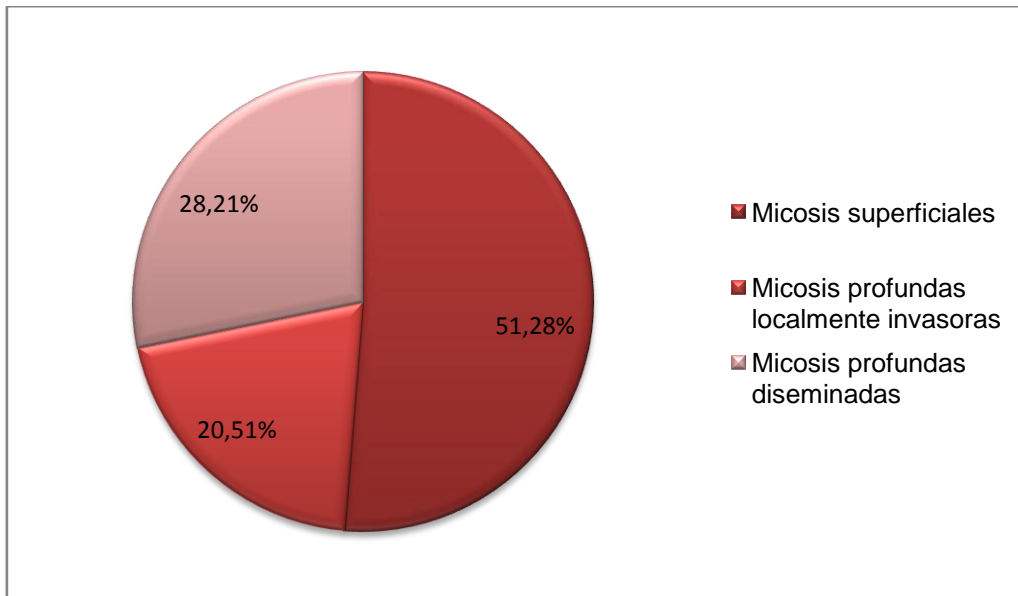
Condiciones habitacionales inadecuadas	6 (7,59)	2 ( 2,53)	4 ( 5,06)	0,58	NS
Donantes de órganos cadavéricos / vivo	79 (100)	22 ( 27,85)/8 (10,13)	33 (41,77)/ 16 (20,25)	0,47	NS
Nivel educativo insuficiente	38 (48,10)	12 (15,19)	26 (32,91)	0,26	NS
Rechazo del órgano trasplantado	33 (41,77)	13 ( 16,45)	20 (25,32)	0,83	NS
Disfunción renal	46 (58,23)	19 (24,05)	27 (34,18)	0,40	NS
Tratamiento de inducción con Basiliximab o timoglobulina	55 (69,62)	24 (30,38)	31 (39,24)	0,11	NS
Tratamiento con Tacrolimus/ Ciclosporina, Micofenolato, corticoides	73 (92,41)	29 (36,71)	44 (55,70)	0,26	NS
Tratamientos con Inmunoglobulinas G humanas y plasmaferesis	16 (20,25)	6 (7,59)	10 (12,66)	0,96	NS
Diálisis pos trasplante	38 (48,10)	15 (18,99)	23 (29,11)	0,79	NS
transfusiones sanguíneas	42 (53,16)	19 ( 24,05)	23 (29,11)	0,21	NS
infecciones virales por virus distinto al Citomegalovirus	18 (22,78)	8 (10,12)	10 (12,66)	0,52	NS
Diabetes posterior al trasplante	26 (32,91)	16 (20,25)	10 (12,66)	0,00085	5,26
Infecciones por CMV	14 (17,72)	10 (12,66)	4 ( 5,06 )	0,004	5,63
Recuentos de glóbulos blancos bajos	15 (18,99)	9 (11,39)	6 (7,60 )	0,005	3,07
Tratamiento con Everolimus / Sirolimus con Micofenolato y corticosteroides	10 (12,66)	8 ( 10,13 )	2 ( 2,53 )	0,005	8,5
Tratamientos con altas dosis de metilprednisolona	65 (82,28)	24 ( 30,38 )	41 ( 51,90 )	0,047	2,52

### **7.3. Micosis diagnosticadas**

El número total de micosis que se diagnosticaron en los 30 pacientes afectados con infecciones fúngicas fue de 39 (49,4 %). La disociación entre el número de pacientes y de enfermedades fúngicas observadas se justifica porque en 5 pacientes se evidenciaron 2 agentes fúngicos diferentes y en 1 caso se aislaron e identificaron 5 hongos. El resto presentó solo una infección.

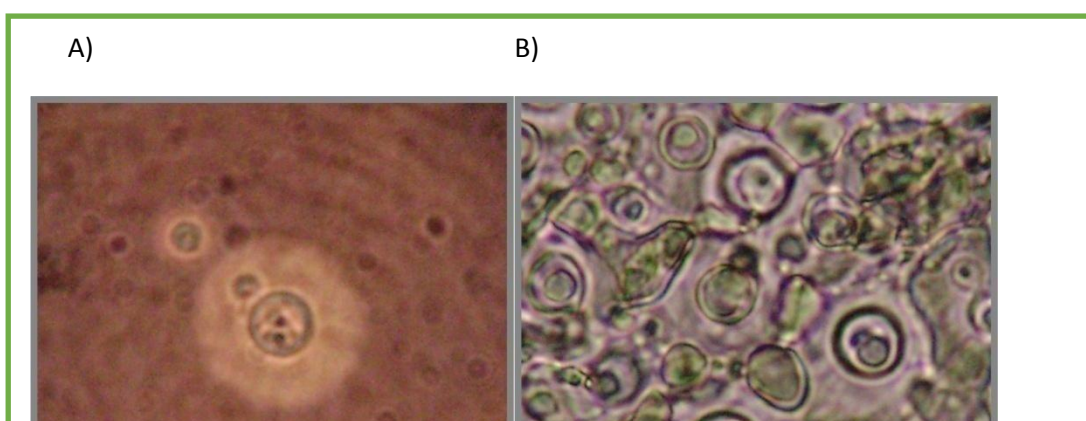
En la Figura 2 se presenta la distribución porcentual de las infecciones fúngicas.

**Figura 2: Distribución porcentual de infecciones fúngicas**

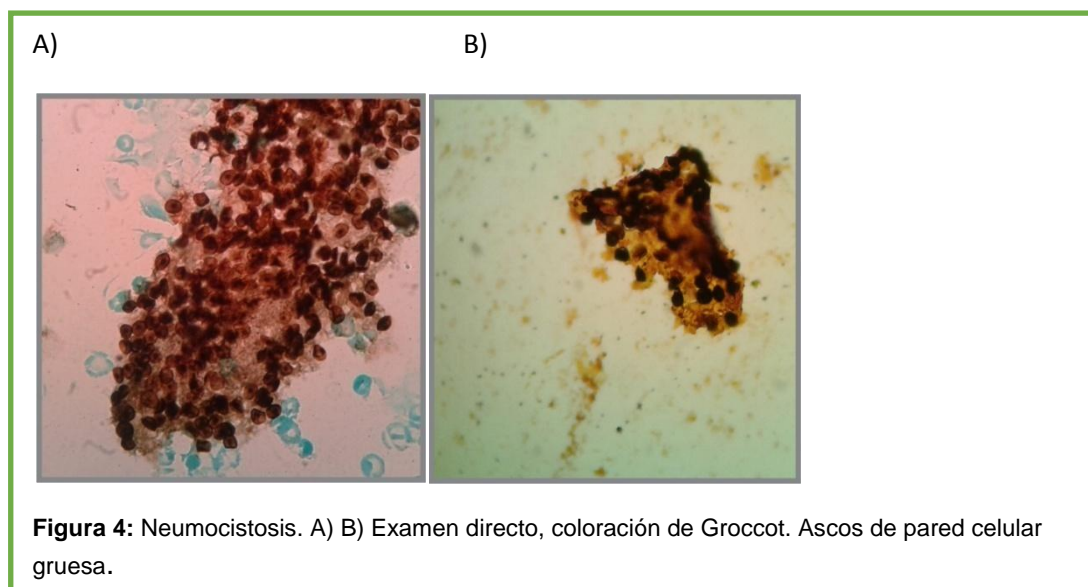


**Micosis profundas diseminadas: Total 11 casos**

- Criptococosis (4): 2 casos de localización sólo en SNC; 1 caso donde el agente etiológico fue aislado en hemocultivos y en piel como nódulos subcutáneos en el miembro superior derecho; 1 caso aislado solo en BAL. Figura 3



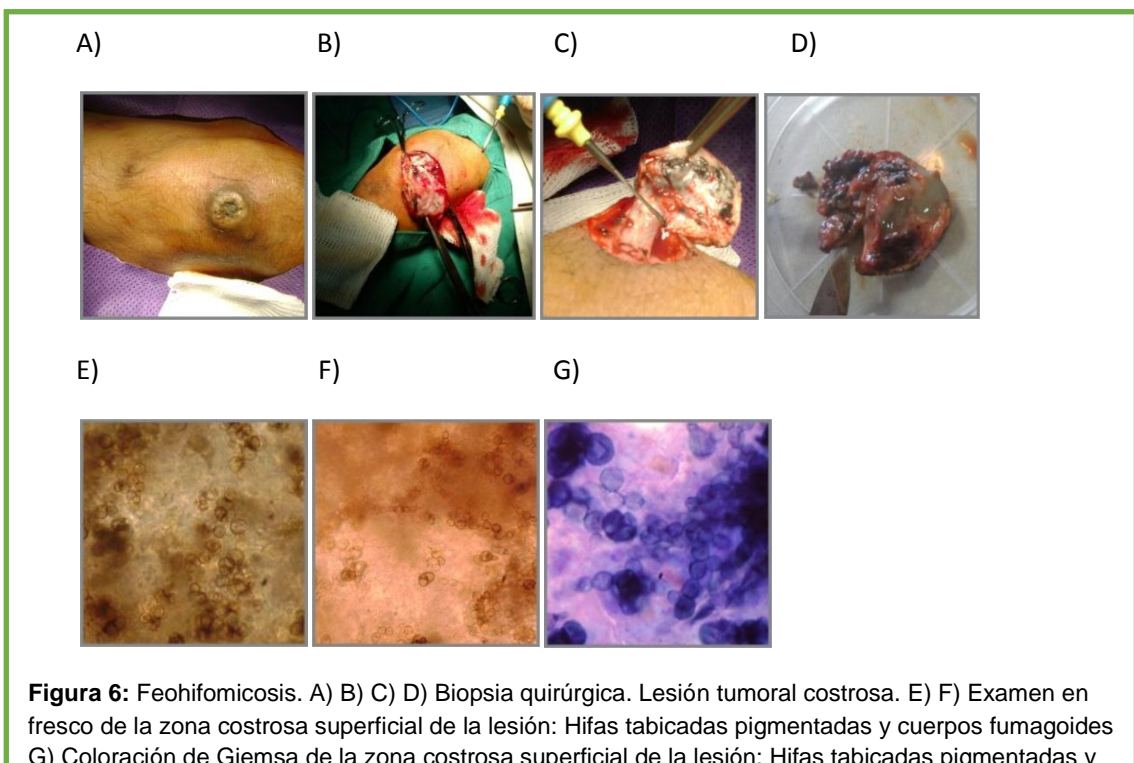
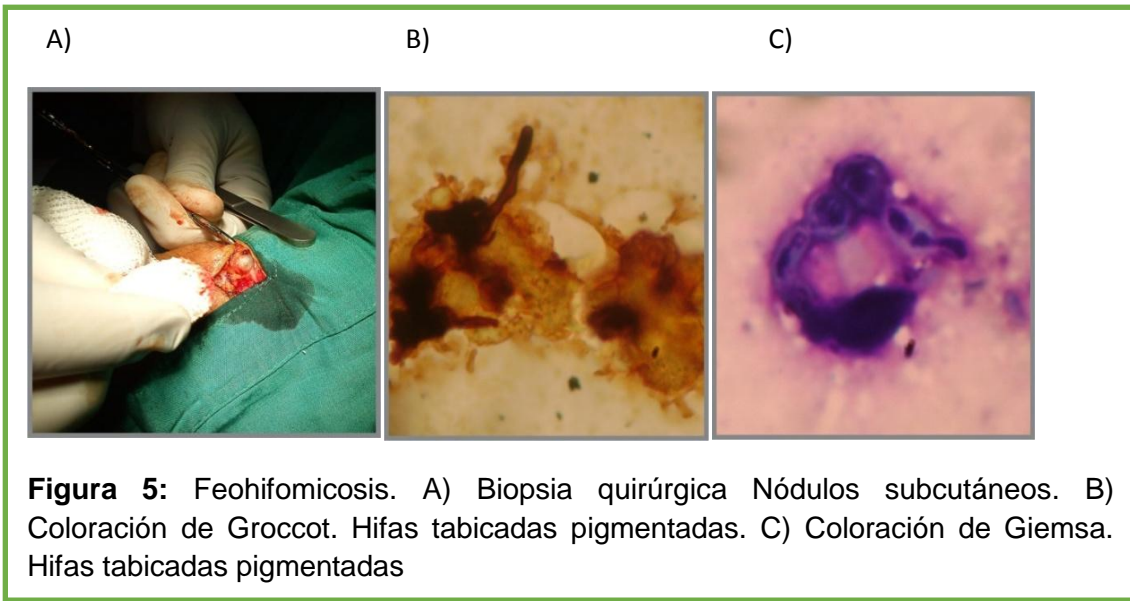
- Candidiasis profundas: 2 casos aislados.
- Neumocistosis: 5 casos diagnosticados en BAL. Figura 4

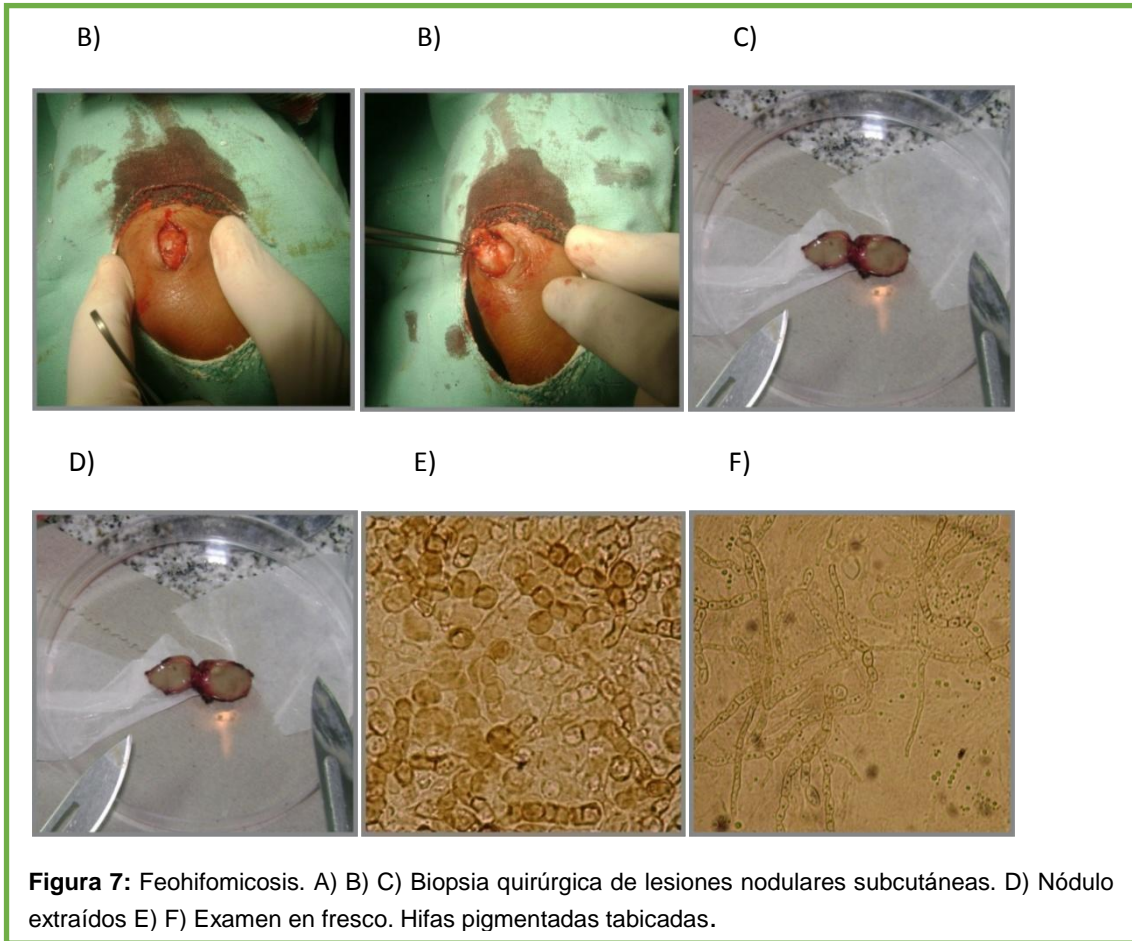


#### **Micosis Profundas localmente invasoras: Total 8 casos**

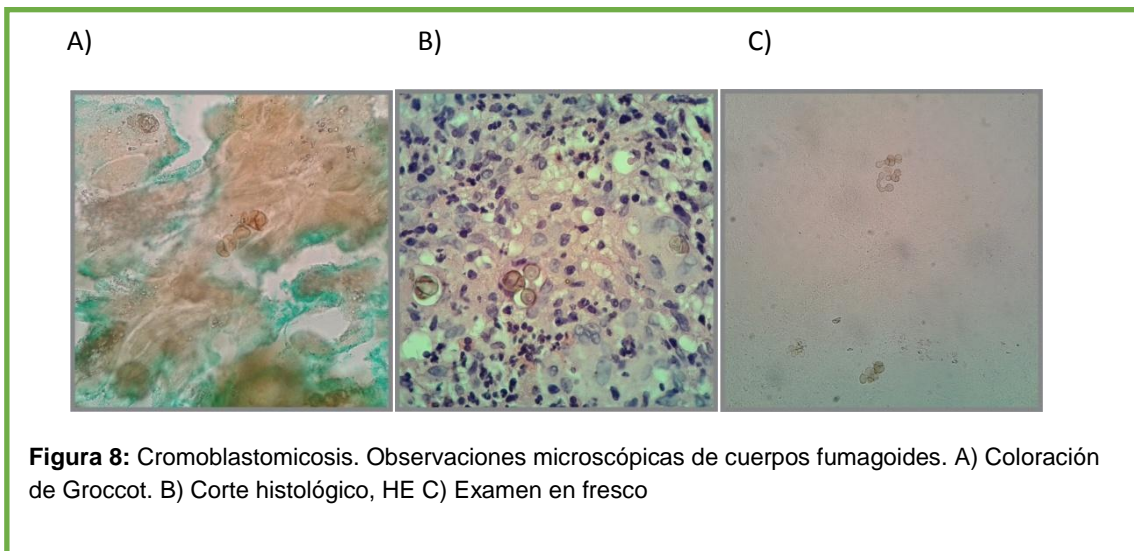
- Aspergilosis: 1 caso aislado de lesión nodular eritematosa, dolorosa, pardusca, localizada en el antebrazo.
- Hialohifomicosis: 1 caso de lesión nodular eritematosa, dolorosa, pardusca, localizadas en el antebrazo.
- Feohifomicosis: 3 casos: 1) Nódulos subcutáneos duro- elásticos, no dolorosos en región del muslo derecho. 2) Lesión tumoral costrosa en rodilla derecha, cara interna del muslo derecho y en el tobillo izquierdo. 3) Tumoración sin signos de

flogosis, con dolor a la palpación, nódulo profundo poco fluctuante con líquido en su interior, en zona plantar de pie derecho, por debajo del tercer metatarsiano. Lesiones nodulares subcutáneas en el brazo izquierdo y en el dedo índice de la mano derecha. Figuras 5, 6, 7





**Figura 7:** Feohifomicosis. A) B) C) Biopsia quirúrgica de lesiones nodulares subcutáneas. D) Nódulo extraídos E) F) Examen en fresco. Hifas pigmentadas tabicadas.



**Figura 8:** Cromoblastomicosis. Observaciones microscópicas de cuerpos fumagoides. A) Coloración de Grocott. B) Corte histológico, HE C) Examen en fresco



- Esofagitis: 1 caso. El paciente presentó lesiones observadas en una endoscopia.
- Mucormicosis probable: 1 caso. En un paciente se observó micelio cenocítico hialino en el contexto de una infección del tabique nasal. Aunque la muestra fue representativa y se tomó por punción de una colección en la localización antes citada, el hongo no pudo ser recuperado en los cultivos.

### **Micosis superficiales: Total 20 casos**

- Tiñas: 10 casos. De los cuales, 5 fueron observados como única localización en uñas de los pies, lesión en la zona glútea, lesión en miembro inferior, lesión en zona axilar. En un caso se observaron lesiones en más de una zona, en uñas de los pies y las planta de los pies. En 4 casos hubo compromiso de varias áreas, tiñas diseminadas, donde se observaron: Lesiones papulopustulosas en la región frontal, múltiples placas eritematosa pruriginosas en la región axilar derecha región lumbar y glútea y supra púbica.

Lesiones eritematosas de bordes irregulares con descamación periférica en dorso, pliegues inguinales y muslos. Figura 9.



Lesiones en espalda, empeine del pie, uñas de los pies.

Lesiones en las uñas de las manos, hallux y planta del pie.

- Infecciones producidas por hongos levaduriformes: 8 casos: de los cuales 5 fueron onicomicosis en las manos y pies, y otros 2 se presentaron en pliegues submamarios, axilar e inguinal. Un caso fue aislado de la mucosa oral.
- Pitiriasis versicolor: 2 casos, en los miembros superiores y tronco.

Todos los hongos aislados se resumen en la Tabla N° 4. Todos fueron aislados de muestras representativas.

Los tiempos de evolución de las diferentes lesiones fueron muy variables y en más de la mitad de los casos el paciente no pudo brindarnos la información al respecto.

Tabla 4: Agentes etiológicos identificados en los 39 casos de micosis.

ESPECIE	Micosis superficiales n (%)	Micosis profundas localmente invasoras n (%)	Micosis profundas diseminadas n (%)
<i>Cryptococcus neoformans var grubbi</i> VN1 y VN2	0	0	4 (10,2)
<i>Cándida albicans</i>	6 (15,4)	1 (2,6)	2 (5,1)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	0	0	5 (12,8)
<i>Aspergillus flavus</i>	0	1 (2,6)	0
<i>Scedosporium apiospermum</i>	0	1 (2,6)	0
<i>Phoma minutella</i>	0	1 (2,6)	0
<i>Exophiala dermatitidis</i>	0	1 (2,6)	0
<i>Trematosphaeria grisea</i>	0	1 (2,6)	0
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	0	1 (2,6)	0
Hifas hialinas sin tabiques	0	1 (2,6)	0
<i>Trichophyton rubrum</i>	8 (20,5)	0	0

<i>Malassezia sp</i>	2 (5,1)	0	0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	2 (5,1)	0	0
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (2,5)	0	0
<i>Trichosporon asahii</i>	1 (2,5)	0	0
TOTAL	20 (51,1)	8 (20,8)	11 (28,1)

#### 7.4 Análisis descriptivo de los factores de riesgos para las micosis

Los factores predisponentes se expresan en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5: Factores de riesgos en micosis profundas diseminadas (n=11)

Factor de riesgo	Micosis profundas diseminadas diagnosticadas (n)
DIABETES	5
TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICO ( 3 meses previos y durante el diagnostico)	11
TRATAMIENTO CON ANTIFUNGICOS ( 3 meses previos y durante el diagnostico)	4
TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO ( 6 meses previos y durante el diagnostico)	9
TRATAMIENTOS CON METILPREDNISOLONA ( 6 meses previos y durante el diagnostico)	5
TRATAMINETOS CON EVEROLIMUS Y SIROLIMUS ( 6 meses previos y durante el diagnostico)	8
TRANSFUSIONES SANGUINEAS	10
DISFUNCION RENAL ( 3 meses previos y durante el diagnostico)	9

Tabla 6: Factores de riesgos en micosis profundas localmente invasoras (n=8) y micosis superficiales (n=20)

Factores de riesgo	Micosis superficiales (n)	Micosis profunda localmente invasoras(n)
DIABETES	10	8
TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICO	10	6
TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO	16	8
TRATAMIENTOS CON METILPREDNISOLONA	7	4
TRATAMIENTOS CON EVEROLIMUS Y SIROLIMUS	6	4
TRATAMIENTOS CON CORTICOIDES DIFERENTES A METILPREDNISOLONA	18	7



## **8. DISCUSIÓN**

En este trabajo el principal interés fue analizar las infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales, determinando cuales fueron los agentes infectantes más frecuentes y cuáles los factores de riesgo que predispusieron a padecerlas.

En nuestro estudio la incidencia de infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales fue de 26,6%, semejante a la observada en México para pacientes trasplantados, quienes informan un rango que va de 5 a 42%, dependiendo del órgano trasplantado (34).

En un estudio realizado en Argentina en pacientes con trasplantes de órganos sólidos donde se informa una prevalencia del 5-50 % (44) . En el presente trabajo, la

prevalencia de infecciones fúngicas en los pacientes incluidos en el periodo estudiado presentó una variabilidad semejante 34,17%.

En informes extranjeros, la frecuencia de micosis superficiales oscila entre 7 y 75%, con reportes de lesiones muy extensas que pueden incluir agentes etiológicos mixtos, lo que sin duda limita o dificulta la terapéutica (34). En este trabajo la frecuencia de las micosis superficiales también fue alta y con varios casos donde se presentaron lesiones extensas que afectaron varias zonas del cuerpo, pero siempre tratándose del mismo agente etiológico.

En Argentina la prevalencia de IFI en trasplantes de riñón es del 5% (45). Hay semejanza en la prevalencia de las infecciones fúngicas invasoras observada en este estudio. No tuvimos ningún caso de micosis sistémica endémica.

Entre los motivos por los cuales pueden presentarse fallas terapéuticas se cuenta que varios de los inmunosupresores de uso en la primera línea del TOS presentan importantes interacciones con los antifúngicos, sumado a la escases de drogas antifúngicas eficaces y seguras disponibles para su uso (46),(47). En este estudio se observó que la prevalencia de las micosis en el periodo estudiado resultó mayor que la incidencia, especialmente en los casos de micosis profundas localmente invasoras y profundas diseminadas, indicándonos que pudo ser una consecuencia de fallas terapéuticas. Además, la incidencia de los casos de micosis superficiales y profundas diseminadas, fueron aumentando al pasar los años, probablemente se debió al tiempo prolongado de tratamientos con inmunosupresores con lo que aumentó la posibilidad de infecciones. Aquí se ve reflejada la afirmación de *Gorrochategui et al.* de que el factor determinante para padecer este tipo de infecciones es la duración de la inmunosupresión más que de la dosis diaria (7).

Según los informes proporcionados por una Red de Vigilancia conformada por 23 centros de trasplantes en Estados Unidos, donde se analizó la epidemiología de las infecciones fúngicas en trasplantes de órganos sólidos, la IFI más común fue la CI, seguida de la AI, criptococosis, hialohifomicosis, feohifomicosis y las micosis

sistémicas endémicas. Las neumocistosis y las mucormicosis fueron poco frecuentes y ocurrieron en menos de 3 % de los casos en cada tipo de trasplante (38). En este estudio, a diferencia de lo reportado por los centros de trasplantes en Estados Unidos, entre los casos de micosis profundas diseminadas, las infecciones se presentaron en el siguiente orden de frecuencia: neumocistosis, criptococosis, candidiasis. Para las micosis profundas localmente invasoras, también en discordancia con lo informado por los trabajos reportados, las de mayor frecuencia fueron las feohifomicosis seguida por las hialohifomicosis.

En el presente estudio, los dermatofitos fueron los agentes más frecuentes entre las micosis superficiales, en segundo lugar *C. albicans* y en tercer lugar *Malassezia* sp. causando la pitiriasis versicolor. Esto se diferencia de lo visto en un estudio caso-control de infecciones fúngicas superficiales, realizado sobre 102 receptores de trasplante renal donde se encontró que pitiriasis versicolor fue la infección más común (35). En ese mismo estudio el dermatofito más común fue *T. rubrum*, como también pudimos observar en nuestro trabajo.

En cuanto a la influencia de las variables socio-demográficas, hay autores que sostienen que varios factores, como la condición de higiene y factores socioeconómicos, influyen en el desarrollo de las infecciones en pacientes trasplantados renales (48). En nuestro estudio también se observó la influencia de las condiciones de higiene, como fue el caso de un paciente, sin hábitos de higiene adecuados y, a pesar de que habitaba en vivienda de material con los servicios básicos necesarios, presentó distintas micosis en diferentes períodos de tiempo post trasplante.

Según los datos obtenidos en esta tesis no fue relevante la influencia de factores como la edad, la ocupación laboral y las condiciones habitacionales. Así como también se comprobó en un análisis de correlación que no existió efecto significativo de la edad y sexo sobre la prevalencia de las infecciones fúngicas superficiales en el grupo de trasplantados renales estudiados (35). Sin embargo, en algunos estudios se

demuestra que la edad del receptor de más de 50 años es un factor de riesgo para padecer un mayor número de infecciones (49).

Teniendo en cuenta el tiempo en el cual se presentaron las infecciones, por lo expuesto en la bibliografía, el segundo periodo es aquel que abarca del segundo al sexto mes y se caracteriza por una intensa inmunosupresión (31). En el tercer periodo, pasados los 6 meses del trasplante, la gran mayoría de los pacientes tienen una buena función del injerto con un nivel de inmunosupresión bajo y son susceptibles de sufrir el mismo tipo de infecciones adquiridas en la comunidad que un huésped inmunocompetente (11). Además también en un informe realizado por *Montejo en 2011*, afirma que la mayor parte de las IFI ocurren después de los 90 días del trasplante (33). La criptococosis suele ser una infección tardía que generalmente se produce a partir del cuarto mes pos trasplante, con una media de 35 meses en el trasplante renal. Más del 70% de los casos en trasplantados renales se producen después del primer año del trasplante. (7). En este estudio se observó que la mayor parte de las infecciones se presentaron en el tercer periodo post trasplante. Entre las micosis profundas diseminadas, los casos de criptococosis y neumocistosis se presentaron después de los seis meses posteriores al trasplante. Además se comprobó que entre las micosis localmente invasoras hubo casos que se dieron durante el segundo periodo posterior al trasplante y podría estar relacionado a infecciones latentes previas a la cirugía y que por la inmunosupresión a la que se lo sometió, se vio favorecido su desarrollo. Es así, como también se aclara en la bibliografía, que los pacientes candidatos a trasplantes renales deben ser evaluados en la fase pre trasplante, con el fin de establecer los factores de riesgo de infección que incluyen infecciones latentes que pudieran reactivarse una vez trasplantado, para así tomar las medidas de profilaxis adecuadas en el post trasplante (15).

Por otro lado, los tratamientos inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo de los injertos producen déficit permanente de la inmunidad celular, que es un factor fundamental en el desarrollo de infecciones en el paciente trasplantado

(9),(10),(11). El uso de Sirolimus y corticoides aumenta las complicaciones infecciosas (31). Sumado a esto, se ha demostrado que determinadas infecciones, pueden alterar el sistema inmunitario del receptor y acabar en rechazo del injerto (9),(10),(11). Esta descrito sobreinfección con hongos, protozoos y bacterias como consecuencia del efecto inmunosupresor directo de la infección por CMV, que se superpone secundariamente a los disturbios inducidos por la terapia inmunosupresora, tanto en la inmunidad humoral como en la inmunidad mediada por células (13),(14),(50). Los trasplantados renales con diabetes mellitus presentan un mayor número de infecciones (12). Se pudo demostrar que la asociación de hiperglucemias y corticoides en altas dosis constituían factores determinantes de infecciones, frecuentemente micóticas, que causaron la muerte en pacientes con trasplante renal (27). En esta investigación se vio reflejado, en coincidencia con lo anteriormente mencionado, que existe relación entre el desarrollo de las infecciones fúngicas y la presencia de diabetes mellitus después del trasplante, infecciones por CMV, recuentos de glóbulos blancos bajos, esquema de tratamiento inmunosupresor compuesto por: everolimus / sirolimus, micofenolatos y corticoides, y tratamientos con altas dosis de metilprednisolona.

En otros estudios se vio que entre los factores que favorecen las infecciones fúngicas invasoras se encuentran: el rechazo del órgano y su tratamiento, especialmente las dosis elevadas de corticoides, la diabetes mellitus, el uso prolongado de antibacterianos, la leucopenia y la edad avanzada(15),(51),(52). Además también, en pacientes urémicos se producen defectos inmunitarios muy importantes que son: depresión de la inmunidad adaptativa, una respuesta atenuada en la formación de anticuerpos frente a las vacunas, una disminución en la formación de granulocitos y de la migración de leucocitos al sitio de inflamación, deficiencias nutricionales (proteínas, zinc y piridoxina), movilización del hierro por la deferoxamina que provoca un riesgo aumentado de mucormicosis, listeriosis y otras infecciones (15). En el caso particular de las criptococosis, el factor de riesgo más importante que

contribuye en pacientes con trasplante de órganos sólidos es probablemente los medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto. Las fuentes o vías de infección ambientales pueden afectar a la tasa local de la criptococosis (26). En los casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en el trasplante renal, los factores de riesgo relacionados con su desarrollo son la existencia de rechazos y sus tratamientos con bolos de corticosteroides y la infección por CMV (53). En concordancia con la información que nos aportó la bibliografía y analizando los casos de micosis profundas diseminadas diagnosticadas, se observó que los factores de riesgos que se presentaron en la mayor parte de éstos son: tratamientos con antibióticos, Micofenolato, Everolimus y Sirolimus; transfusiones sanguíneas y disfunción renal. Teniendo en cuenta un periodo de tiempo que comprende desde los tres meses previos y durante el diagnóstico.

En cuanto a las micosis superficiales en los casos de pitiriasis versicolor producidas por *Malassezia sp*, que es una infección más frecuente en lugares tropicales, se consideran factores predisponentes aumento de temperatura y humedad. También se ha relacionado con personas trasplantadas, los siguientes factores de riesgos para micosis superficiales: administración de glucocorticoides sistémicos, la desnutrición o el embarazo, uso de anticonceptivos, infecciones crónicas, aplicación de aceites o lubricantes en la piel y uso de prendas sintéticas (54). En el caso de las dermatofitosis se demostró que no existe efecto significativo de la edad, sexo, cualquier medio socioeconómico u ocupación y duración de la inmunosupresión sobre la prevalencia de las infecciones fúngicas superficiales en el grupo de trasplantados renales estudiados. En algunas localizaciones actúan como factores favorecedores: la humedad, la maceración, la oclusión, y el traumatismo. Estas dermatomicosis son más frecuentes en climas tropicales, sugieren que es necesario, no solo la administración de agentes inmunosupresores sino también la exposición ambiental al patógeno fúngico, para facilitar la infección en el paciente (35),(55). En el presente estudio, desarrollaron micosis superficiales un elevado

porcentaje de pacientes. La bibliografía (54)(55), establece al factor climático como uno de los factores predisponente y la zona donde se encontraron la mayor cantidad de los casos fue la capital de la provincia de Formosa, la cual posee clima cálido húmedo subtropical. Probablemente, la temperatura ambiente favoreció la maceración de la piel. Además, en la mayoría de los esquemas de inmunosupresión están los corticosteroides que producen disminución de la capa cornea de la piel y disminución de los factores que limitan el desarrollo de los dermatofitos y, por lo tanto, se producen micosis superficiales diseminadas.

Los factores de riesgos que se dieron con mayor frecuencia entre los casos de micosis superficiales fueron: diabetes, tratamientos con antibióticos, inmunosupresores como micofenolatos y corticosteroides diferentes a metilprednisolona. Además es importante destacar el elevado porcentaje de casos de micosis localmente invasoras y la mayor parte producidas por hongos pigmentados, a diferencia de lo informado por la Red de Vigilancia formada por 23 centros de trasplantes en Estados Unidos, anteriormente mencionada, por el cual se analizó la epidemiología de las IF en trasplantes de órganos sólidos donde se vio que hialohifomicosis fue más común que feohifomicosis. (38). Los casos de las micosis localmente invasoras analizadas en este trabajo, probablemente fueron también favorecidas por las condiciones climáticas, pero está claramente demostrado la influencia que ejercen las condiciones especiales de estos pacientes, como la Diabetes Mellitus y la inmunosupresión producida por las terapias inmunosupresoras específicamente everolimus o sirolimus, micofenolato, metilprednisolona y otros corticosteroides, como así también los efectos del CMV sobre el sistema inmune

## 9. CONCLUSIONES

- La mayor parte de los pacientes que desarrollaron infecciones fúngicas, provinieron de la capital de la provincia de Formosa y no de zonas rurales
- La incidencia del total de micosis fue menor que la prevalencia.



- Las micosis superficiales son las de mayor incidencia, seguidas por las micosis profundas diseminadas y profundas localmente invasoras.
- La incidencia de los casos de micosis superficiales y profundas diseminadas, fueron aumentando a través de los años en el periodo estudiado.
- La incidencia de las micosis fue menor que la prevalencia en los casos de micosis profundas localmente invasoras y profundas diseminadas.
- Las infecciones de mayor prevalencia fueron las profundas localmente invasoras seguidas por las micosis superficiales en tanto que las micosis profundas diseminadas presentaron una prevalencia baja.
- Entre los casos de micosis profundas localmente invasoras, la mayor parte fueron producidas por hongos pigmentados.
- Entre los casos de micosis superficiales, la mayor parte fueron producidas por *T. rubrum*, seguido por *C. albicans*.
- Entre los casos de micosis profundas diseminadas, la mayor parte fueron producidas por *P. jirovecii* seguidas por *C. neoformans*.
- El desarrollo de las micosis superficiales, fue favorecido por las terapias inmunosupresoras como micofenolatos y corticosteroides diferentes a metilprednisolona, diabetes, tratamientos con antibióticos, inmunosupresores
- Las micosis localmente invasoras fueron favorecidas por factores de riesgos como la Diabetes Mellitus y la inmunosupresión producida por las terapias inmunosupresoras específicamente everolimus o sirolimus, micofenolato, metilprednisolona y otros corticosteroides, como así también infección por CMV.
- Los tratamientos con antibióticos, micofenolato, everolimus y sirolimus; transfusiones sanguíneas y disfunción renal fueron los factores de riesgos que impulsaron el desarrollo de las micosis profundas diseminadas.

Dada la escasa población analizada, desde el punto de vista estadístico, la interpretación de la misma fue difícil llevar adelante y no permitió llegar a otro tipo de conclusiones.

#### **10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

1. Grande A. Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo. Historia del trasplante renal. In: Ortega, F. Arias, M. Campistol, J. Matesanz, R. Morales J, editor. Trasplante renal. Madrid España: Editorial Medica Panamericana.; 2007. p. 1.

2. Rodríguez R, Ferrari Ayarragaray J, Martínez J, Carreno C. Historia de los trasplantes de riñón en Argentina. *Rev Argentina Cirugía Cardiovasc.* 2009;VII(3):200–4.
3. HACfsa.gov.ar. Formosa: Hospital de Alta Complejidad “Pte. Juan Domingo Peron.” 2013.
4. Gobierno de la Provincia de Formosa. no de la Ubicación Geográfica. [Internet]. Ubicación Geográfica. Available from: <http://www.formosa.gob.ar/miprovincia>. Clima y temperatura.
5. Lopez C. Analisis Micologico. 1a. ed. Rosario: Editorial de la Universidad Nacional de Rosario; 2014.
6. Cantero C, Davel G, Tiraboschi I, Cordoba S. El Laboratorio y el Diagnostico de las Micosis Sistémicas. Buenos Aires: Departamento Micología INEI. ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán; 2006. p. 1–24.
7. Gorrochategui P, Belloso R, Díaz Pérez J. Infecciones cutáneas oportunistas en pacientes con trasplante renal. *Piel.* 2002;17((9)):114–22.
8. Benito N, García Vasquez E, A B, De Gorgolas M, Gadea I, Escalonilla P, et al. Histoplasmosis diseminada en pacientes con sida. Estudio de dos casos y rev.isión de la bibliografía española. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1998;16:316–21.
9. Ho M. Cytomegalovirus: Biology and Infection, . 2º edicion. New York: Plenum Medical Book Co; 1991.
10. Tolkoff-Rubin N, Rubin R. Infection in organ transplant recipients. In: Gorbach S, Bartlett J, Blacklow N, editors. *Infectious diseases.* Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 1040–7.
11. Gavalda J, Pahissa A. Factores De Riesgo y Cronología De La Infección En El Trasplante De Organos Solidos. In: Aguado J, editor. *Infecciones En Pacientes Trasplantados.* 2º edicion. Madrid España: Elsevier; 2004. p. 153–62.
12. Tolkoff-Rubin N, Rubin R. The infectious disease problems of the diabetic renal trasplant recipient. *Infect Dis Clin North Am.* 1995;9:117–30.
13. Rubin, R. cytomegalovirus disease and allograft loss after organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 1998;26:871–3.
14. Britt W, Alford C. Cytomegalovirus. In: Fields B, Knipe D, Howley P, editors. *Fields Virology.* 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 2493–523.
15. Altiparmak M, Apaydin S, Trablus S, Serdengecti K, Ataman R, Azturk R, et al. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:384–8.
16. Perez Fontan M, Moncalian J, Oliver J, Rivera C, Danza J, Valdes F. Influencia de la sobrecarga corporal de hierro adquirida en diálisis sobre la frecuencia de

- las infecciones después del trasplante renal. *Nefrologia* 1989.IX (2): 192-97.  
*Nefrologia*. 1989;IX(2):192-7.
17. Pumarola T, Moreno A, Blanes M. Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. (Documento de consenso español). *Med Clin*. 1999;112:711-5.
  18. Brown R, Lake J, Katzman B, Ascher N, Somberg K, Emond J, et al. Incidence and significance of *Aspergillus* cultures following liver and kidney transplantation. *Transplantation*. 1996;61:666-9.
  19. Gallis H, Berman R, Cate T. Fungal infection following renal transplantation. *Arch Intern Med*. 1975;135:1163.
  20. Nampoory M, Khan Z, Johny K, Costandi J, Gupta R. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *J Infect*. 1996;32:95-101.
  21. Scroggs M, Wolfe J, Bollinger R, Sanfilippo F. Causes of death in renal transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:983.
  22. Avery R. Fungal infections in the organ transplan recipient. *Curr opin Organ Transpl*. 2001;6:284-9.
  23. Vilchez R, Kwak E, Kusne S. Advances in diagnosis and management of invasive fungal infections in organ transplant recipients. *Curr opin Organ Transpl*. 2002;7:320-4.
  24. Belmonte A, Gonzalez M, Gutierrez Sanchez M, Morales Cerdan J. Clinica del Trasplante Renal. Protocolo de inmunosupresión. In: Ortega F, Arias M, Campistol J, Matesanz R, Morales J, editors. *Trasplante Renal*. Madrid. España: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 137-49.
  25. Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2).
  26. Regis A, Vilchez R, Johon F, Shimon K. Cryptococcosis in Organ Transplant Recipients: An Overview. *Am J Transplant*. 2002;2:575-80.
  27. Moreno A, Villardell J. Infecciones oportunistas en pacientes con trasplante renal. *Nefrologia*. 1996;XVI(4):291-306.
  28. Ramirez Alvarez E. Inmunosupresion con esquema triple de Micofenolato Mofetil combinado con Ciclosporina y Prednisona, para el tratamiento antirrechazo del trasplante renal y su relacion con la infeccion por Citomegalovirus. Universidad Nacional Mayor De San Marcos; 2003.
  29. Jaime L. Epidemiologia, prevención y manejo de las infecciones fúngicas en pacientes trasplantados (parte II). *Medwave*. 2005;5(5):1-5.
  30. Pallardo M. Las primeras semanas después del trasplante. Disfuncion inicial del injerto, diagnostico y manejo del rechazo agudo. Rechazo agudo humoral. In: Ortega F, Arias M, Campistol J, Matesanz R, Morales J, editors. *Trasplante Renal*. Madrid.España: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 152-61.

31. Meharabi A, Fonouni H, Wente M, Sadeghi M, Eisenbach C, Encke J. Wound complications following Kidney and liver transplantation. *Clin Transpl.* 2006;20(17):97–110.
32. Sun H, Alexander V, Lortholary O, Dromer F, Forrest G, Lyon G. Cryptococcal collaborative transplant study group. Unrecognized pretransplant and donor derived cryptococcal disease in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1062–9.
33. Montejo M. Epidemiología de la infección fúngica invasora en el trasplante de órganos sólidos. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(3):120–3.
34. Ancona G. Manifestaciones cutáneas en pacientes trasplantados. *An Med.* 2009;54(2):88–96.
35. Güleç Tünil A, Demirbilek M, Seckin D, Fusun C, Saray Y. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: A case-control study. *Jam Acad Dermatol.* 2003;49(2):187–92.
36. Virgili A, Zampino M, La Malfa V, Strumia R, Bedani P. Prevalence of superficial dermatomycosis in 73 renal transplant recipients. *Dermatology.* 1999;199:31–4.
37. Shuttleworth D, Philpot C, Salaman J. Cutaneous fungal infection following renal transplantation: a case control study. *Br J Dermatol.* 1987;117:585–90.
38. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman C a, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010 Apr;50(8):1101–11.
39. Bodro M, Sabé N, Gomila a, Ayats J, Baliellas C, Roca J, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc. Elsevier Inc.;* 2012 Nov;44(9):2682–5.
40. Quindós G. Candidiasis, aspergilosis y otras micosis invasoras en receptores de trasplantes de órgano sólido. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(3):110–9.
41. Davel G, Canteros C, Refojo N, Hevia A. Curso a Distancia y Taller “Diagnóstico de Micosis Superficiales. Buenos Aires: Departamento Micología INEI, ANLIS “Dr. C. G. Malbrán”; 2009. p. 1–41.
42. Piontelli Laforet E. Manual de microhongos filamentosos comunes. I. Piontelli Laforet E, editor. Viña del Mar. Chile; 2011. 1-462 p.
43. Davel G, Canteros C, Refojo N, Perrotta D. Curso a Distancia y Taller de Identificación de Hongos Miceliales Oportunistas de Interés Médico. Buenos Aires: Departamento Micología INEI, ANLIS Dr. C. G. Malbrán; 2010. p. 1–105.
44. Maiolo E, Arechavala A. Micosis en trasplante de organos solidos (TOS) [Internet]. Available from: [aam.oprg.ar/src/img\\_up/24072014.7.pdf](http://aam.oprg.ar/src/img_up/24072014.7.pdf)
45. Dictar M, Maiolo E, Alexander B, Jacob N, Veron M. Mycoses in the trasplanted patient. *Med Mycol.* 2000;38(1):251–8.

46. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar L, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. *Gac Méd Méx.* 2008;144(1):23–6.
47. Solé A, Salavert M. Voriconazol como terapia de las micosis en receptores de Trasplantes de Organos Solidos. *Rev Iberoam Micol.* 2007;24:217–22.
48. Ak O, Yildirim M, Kucuk HF, Gencer S, Demir T. Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents. *Transplant Proc.* 2013 Apr;45(3):944–8.
49. Konigsrainer, A, Wohlfahrter T, Spielberger M, Schmid T, Aigner F, Steiner E. Experiences with kidney transplantation in elderly patients. *Wien Klin Wochenschr.* 1988;100(10):318–21.
50. Peterson P, Ferguson R, Fryd D, Balfour H, Rynasiewicz J, Simmons R. Infectious diseases in hospitalized renal transplant recipients: A prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine (Baltimore).* 1982;61:360–72.
51. Groll A, Walsh T. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. *Clin Microbiol.* 2001;7(2):8–24.
52. Patel R. Infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:901–52.
53. Pedroche C, Lizasoain Hernandez M, Aguado Garcia J. Complicaciones médicas. Infecciones Fungicas y otras. In: Ortega F, Arias M, Campistol J, Matesanz R, Morales J, editors. *Trasplante Renal.* España: Medica Panamericana; 2007. p. 179–84.
54. Arenas R. Pitiriasis Versicolor. In: Arenas R, editor. *Micología Médica Ilustrada.* 2da. Edici. Mexico: Interamericana Mc Graw-Hill; 2003. p. 83–9.
55. Arenas R. Dermatofitosis. In: Arenas R, editor. *Micologia Medica Ilustrada.* 2da. Edici. Mexico: Interamericana Mc Graw-Hill; 2003. p. 61–99.