



28/06/2023

DE: Organización Nacional de Trasplantes

A: Coordinadores Autonómicos de Trasplante; Coordinaciones Hospitalarias de trasplante; Equipos de Trasplante; Equipos de TPH; Establecimientos de Tejidos; Subcomisión Nacional de Seguridad de Órganos, Tejidos y Células

ASUNTO: STRONGYLOIDES STERCORALIS

REFERENCIA: BV-ES-20230629

Este documento tiene la finalidad de informar sobre los aspectos más relevantes de la infección por *S. stercoralis* y recordar las recomendaciones de actuación ante este parásito dirigidas a la Red de Coordinación y Trasplantes en relación con la donación de órganos, tejidos y células dada la alta frecuencia en la comunicación de casos de los últimos 6 meses.

ASPECTOS GENERALES DE LA INFECCIÓN POR STRONGYLOIDES STERCORALIS

La estrongiloidiasis está causada por la infección con el helminto transmitido por el suelo *S. stercoralis*. Este parásito se distribuye a nivel mundial en los trópicos y en algunas partes de los subtrópicos, aunque también se ha encontrado en climas más templados, como el sur de Europa y América del Norte. La prevalencia mundial puede llegar a los 600 millones de casos. En España se han descrito casos anecdóticos de estrongiloidiasis autóctona.

El modo más común de transmisión es a través del contacto de la piel con suelo contaminado. En áreas endémicas, la infección puede prevenirse usando zapatos para evitar el contacto de los pies descalzos con el suelo con larvas. La transmisión fecal-oral y la transmisión de persona a persona (a través del contacto con fómites que contienen larvas contaminados con heces o a través de contactos sexuales) son más excepcionales. También se ha descrito la transmisión nosocomial de estrongiloidiasis. Los receptores de trasplantes que reciben órganos o tejidos de donantes con riesgo epidemiológico de infección asintomática por *S. stercoralis*, tienen riesgo de estrongiloidiasis derivada del donante. Además, las personas inmunodeprimidas corren el riesgo de desarrollar un cuadro de hiperinfestación o enfermedad diseminada por *S. stercoralis*; esto puede ocurrir como consecuencia de ciclos acelerados de endo- y ecto-autoinfestación incluso en el contexto de un antecedente remoto de infección inicial.

Esto se debe a que, una vez en el organismo, el parásito es capaz de completar su ciclo de vida dentro del huésped, y porque presenta la capacidad única de persistir en el mismo durante décadas, sin necesidad de reinfección exógena. La infestación crónica es a menudo asintomática (puede serlo durante décadas) o acompañarse de clínica muy inespecífica, aunque pueden aparecer síntomas gastrointestinales, cutáneos y respiratorios incluso años después de la infección inicial. Es muy importante recordar que en pacientes con infestación subclínica sometidos a un proceso de inmunosupresión se puede producir un cuadro de hiperinfestación potencialmente mortal.

Si nos referimos a los trasplantes, dada la larga latencia de la infección y el riesgo bien documentado de transmisión, el cribado de la infección por *S. stercoralis* debería ser obligatorio en donantes que vienen o viajaron a áreas endémicas.



Por otro lado, los receptores de trasplantes que reciben órganos o tejidos de donantes con riesgo epidemiológico de infección asintomática por *S. stercoralis* tienen riesgo de estrongiloidiasis derivada del donante en forma de síndrome de hiperinfestación. Esto último podría producirse también en receptores portadores que provengan de áreas endémicas.

Se han descrito varios casos de transmisión asociados a trasplante de órganos sólidos, algunos de ellos de naturaleza multiorgánica (la infección en el donante no se confirmó serológicamente en todos los casos). Teóricamente el órgano de mayor riesgo es el intestino. Aunque generalmente los síntomas aparecen en las primeras seis semanas, en algunos casos las infecciones se presentaron de forma tardía hasta 9 meses post-trasplante.

En una revisión realizada en Estados Unidos se describen 11 casos de infección por *S. stercoralis* transmitidas del donante a receptores de órgano sólido. En ninguno de los donantes, se había realizado cribado para esta infección previa al trasplante (6 habían nacido en Latinoamérica). Dos de los receptores infectados fallecieron de complicaciones de la infección.

Diagnóstico:

En general, ninguna técnica diagnóstica disponible en la actualidad aún cumple todos los requisitos para ser la prueba de elección y quizás, sea necesario utilizar varias de ellas para realizar un correcto diagnóstico.

Técnicas directas

- Examen microscópico: se basa en la detección de las formas larvianas a partir de diferentes muestras (heces o aspirado duodenal, esputo o líquido cefalorraquídeo si estamos ante cuadros de hiperinfestación). La muestra emitida ha de fijarse inmediatamente si no se procede a su observación microscópica inmediata. El examen microscópico puede ser mejorado si se aplica previamente la técnica de Baermann que se basa en el hidrotropismo de las larvas vivas.
- Cultivo larvario: esta técnica presenta mayor sensibilidad que el examen microscópico directo. La condición para realizarlo es que se tienen que hacer a partir de heces frescas no fijadas. Los resultados se demoran varios días.
- Técnicas moleculares: han experimentado un gran desarrollo en el diagnóstico de la estrongiloidiasis. Son más específicas, rápidas y flexibles ya que permiten usar diferentes tipos de muestras o heces tanto refrigeradas o congeladas como fijadas. Entre ellas, están las técnicas moleculares isotérmicas, como la técnica de LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) que podrían usarse como POCT (*Point-of Care test*) pero aún no están comercializadas. En general, las técnicas moleculares, se desarrollan en base a procedimientos internos en lugar de ensayos estandarizados, lo que dificulta su elección como “*gold standard*” debido a la falta de estandarización tanto en los procedimientos de extracción del ADN como en las dianas utilizadas.

Técnicas indirectas

- La mayoría de las pruebas de detección de anticuerpos emplean antígenos derivados de larvas filariformes de *S. stercoralis*, *S. ratti* o *S. venezuelensis*.



Aunque se dispone de diferentes tecnologías para el estudio de IgG frente a *S. stercoralis*, se recomienda el enzoinmunoensayo (EIA) debido a su mayor sensibilidad y especificidad, si bien estos valores son variables y dependen de la metodología empleada, los antígenos utilizados, las poblaciones de estudio y los métodos de referencia con los que se ha comparado el ensayo. Ninguna de las pruebas comercializadas presenta una especificidad o sensibilidad del 100%.

Debido a su disponibilidad, rapidez y razonable sensibilidad y valor predictivo negativo, la serología debe ser considerada como la técnica de despistaje (*screening*) de primera elección, particularmente en el donante fallecido. No obstante, es importante remarcar algunas limitaciones de la serología, como son la presencia de reactividad cruzada con otras infecciones por nematodos, fenómeno que puede implicar una sobreestimación de los casos de estrongiloidiasis, y la posibilidad (baja) de falsos negativos en el contexto de la inmunosupresión. En el despistaje del paciente en lista de espera o del donante vivo es recomendable complementar el despistaje serológico mediante una técnica de detección directa en heces.

La negativización de la serología es poco frecuente, aunque los niveles de anticuerpos disminuyen tras 6 meses de tratamiento, por tanto, la monitorización serológica podría resultar útil en el seguimiento a largo plazo.

Tratamiento de la estrongiloidiasis:

Aunque se han evaluado diferentes antiparasitarios, en el momento actual las opciones son:

- Tratamiento de elección: Ivermectina, 200 mcg/Kg/24 h durante dos días consecutivos. El tratamiento debe realizarse preferentemente antes del trasplante (si se trata de un paciente en lista de espera con serología y/o examen de heces positivos); en caso del receptor de un donante con diagnóstico de infección subclínica el tratamiento debe administrarse lo antes posible. En el hipotético caso de un donante con diagnóstico o elevada sospecha de síndrome de hiperinfestación el trasplante estaría contraindicado.
- Tratamiento alternativo: Albendazol, en dosis de 400 mg /12 h durante 7 días.

Seguimiento:

Se recomienda combinación de pruebas parasitológicas y serológicas. En general se acepta que un paciente está curado si a los 6-12 meses se ha normalizado la eosinofilia, no se detectan larvas en los estudios parasitológicos y la serología ha negativizado o descendido significativamente respecto al valor basal (diminución del índice de densidad óptica de al menos un 50% respecto del basal).

El seguimiento debería realizarse durante un mínimo de 6 meses postrasplante, tanto para receptores con serología y/o examen de heces positivos antes del trasplante como para aquellos que han recibido un órgano de un donante con diagnóstico de infección latente. Es recomendable contactar con un especialista en Enfermedades Infecciosas o Medicina Tropical.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ESPAÑA

Los estudios publicados en España acerca de *S. stercoralis* se refieren a casos aislados, generalmente parasitosis graves, excepto en las comarcas de La Safor y la Marina Alta



en el litoral valenciano, en las que se han alcanzado prevalencias que oscilan entre el 0,3% en población general y el 12,4% en grupos de alto riesgo. En el Servicio de Microbiología del Hospital Francesc de Borja de Gandía, centro de referencia de la zona, se realiza una búsqueda activa del parásito desde hace años, lo que ha llevado a la descripción de más de 1.000 casos, lo que confirma que se trata de una zona endémica. La singular forma de vida de este nematodo, capaz de hacer persistir la parasitación durante décadas en el mismo hospedador, ha permitido diagnosticar pacientes que resultaron infectados en su juventud y que son diagnosticados muchos años después de la primoinfección.

En un estudio desarrollado por la Red de Investigación Colaborativa en Enfermedades Tropicales, se incluyeron 1245 casos importados; la mayoría de ellos eran inmigrantes (66,9%) y Sudamérica fue el área de origen más frecuente. Las larvas fueron detectadas en las muestras de heces del 21,9% de los pacientes y las pruebas serológicas permitieron hacer el diagnóstico en el resto de los casos. La eosinofilia estuvo presente en el 82,2% de los casos. El tratamiento con ivermectina (en comparación con albendazol) fue un factor claramente asociado con la curación.

En otros estudios realizados en España *S. stercoralis* fue diagnosticado en casi el 1% de los viajeros, el 6% de los inmigrantes y el 9,7% de los “visiting friends and relatives”.

ASPECTOS A CONSIDERAR EN RELACIÓN CON LA DONACIÓN Y EL TRASPLANTE

La proporción de donantes fallecidos no nacidos en España se sitúa en los últimos años entre el 10-12%, lo que supone unos valores absolutos de más de 200 donantes cada año. Según los datos disponibles en el Registro de Donación y Trasplante, cerca del 50% de estos donantes proceden de países endémicos.

Sin embargo, los resultados del cribado figuran en una proporción reducida de los donantes en los que estaría indicado.

En estos casos, la recomendación es realizar el cribado de forma diferida, sin que sea necesario disponer del resultado antes de la extracción y trasplante de los órganos, siendo imprescindible estar pendientes del resultado para comunicarlo a los centros trasplantadores a la mayor brevedad posible en el caso de que sea positivo.

CASOS DE BIOVIGILANCIA NOTIFICADOS

En la ONT, desde diciembre de 2022 a mayo de 2023 se han recibido 6 notificaciones de biovigilancia en relación con estrogiloidiasis.

En todos los casos, el donante provenía de África o Sudamérica. Dos han sido reacciones adversas, es decir, el receptor del órgano (trasplantes de corazón y riñón) ha presentado una infección sintomática grave por *S. stercoralis* transmitido desde el donante. En un caso la serología había sido negativa y en el otro, indeterminada.

Los cuatro restantes han sido eventos, es decir, infecciones detectadas en el donante sin que se hayan transmitido al receptor. Tres de ellos se comunicaron desde el hospital donante que recibió la serología diferida, con un intervalo de alerta entre 1-30 días postrasplante. En el caso restante, la comunicación la realizó el hospital receptor del órgano, que había realizado serología del donante al proceder de una zona de riesgo y no se había hecho la determinación en el hospital donante.

Se contactó con todos los hospitales receptores para recomendar tratamiento profiláctico con ivermectina.



RECOMENDACIONES ACTUALES RESPECTO A LA DONACIÓN Y EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS, TEJIDOS Y CÉLULAS EN RELACIÓN CON *STRONGYLOIDES STERCORALIS*

El Documento de Consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la ONT sobre los Criterios de Selección del Donante de Órganos Sólidos en Relación a las Enfermedades Infecciosas, aprobado en la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del CIT el 3 de julio de 2019 establece, en el epígrafe X. 15, una serie de recomendaciones en relación con la estrongiloidiasis:

Recomendaciones para órganos:

- Se realizará un cribado dirigido (serología y estudio de heces) a donantes con factores de riesgo (estancia en zonas tropicales y subtropicales incluso años antes). **Figura 1.**
- Si se han aceptado órganos de un donante seropositivo para *Strongyloides*, se debería plantear el tratamiento con ivermectina del receptor y una monitorización clínica estrecha en el periodo post-trasplante.

Estas recomendaciones están alineadas con las especificadas en la Guía del Consejo de Europa sobre la Calidad y la Seguridad de los Órganos Humanos para Trasplante, en su 8ª Edición, del año 2022.

Recomendaciones para tejidos:

En el caso de los tejidos hay que hacer varias consideraciones previas:

- Los receptores de tejido no se someten a inmunosupresión, salvo excepciones como en el caso de los progenitores hematopoyéticos
- Los parásitos se pueden inactivar o altas temperaturas o a bajas temperaturas durante periodos determinados de tiempo
- La existencia en el donante, de un cuadro clínico y epidemiológico compatible con hiperinfestación/enfermedad diseminada por *S. stercoralis* contraindica la donación de todos los tejidos (infección activa no controlada en el momento de la donación).
- Se recomienda realizar un cribado dirigido (serología), que puede realizarse en diferido, a donantes con factores de riesgo (originario o estancia en zonas tropicales y subtropicales incluso años antes). En el caso de los donantes vivos se podría plantear el análisis fresco de heces. **Figura 1.**
 - Ante un resultado serológico positivo, sin clínica compatible:
 - Se recomienda descartar los tejidos blandos como piel, válvulas cardíacas, segmentos arteriales y vasculares.
 - Córnea: es un tejido avascular, por tanto, puede aceptarse.
 - Tejido musculoesquelético: dependiendo del tipo de procesamiento que pueda realizarse, se recomienda realizar un exhaustivo análisis de riesgo para aceptar este tejido.

RECOMENDACIONES CLAVE

1. Se debe realizar cribado en donantes y receptores procedentes de zonas endémicas (Figura 1).
2. En presencia de un cuadro clínico y epidemiológico compatible con síndrome de hiperinfestación/enfermedad diseminada por *S. stercoralis* en el donante se debe considerar la posibilidad de falsos negativos en la serología. El diagnóstico o elevada sospecha de síndrome de hiperinfestación en el donante contraindica el trasplante.
3. Es preciso estar pendiente de resultados tras la extracción y trasplante de los órganos, dado que se trata de un cribado en el donante diferido, no pretrasplante.
4. Comunicación inmediata de resultado positivo a la ONT y centros trasplantadores.
5. Si un receptor desarrolla síntomas compatibles, no descartar el diagnóstico si el donante procede de un área de riesgo dado que pueden existir falsos negativos.
6. Tratamiento con ivermectina en pacientes en lista de espera con diagnóstico de infección latente o lo antes posible en el periodo postrasplante en receptores de un donante con diagnóstico de infección latente.

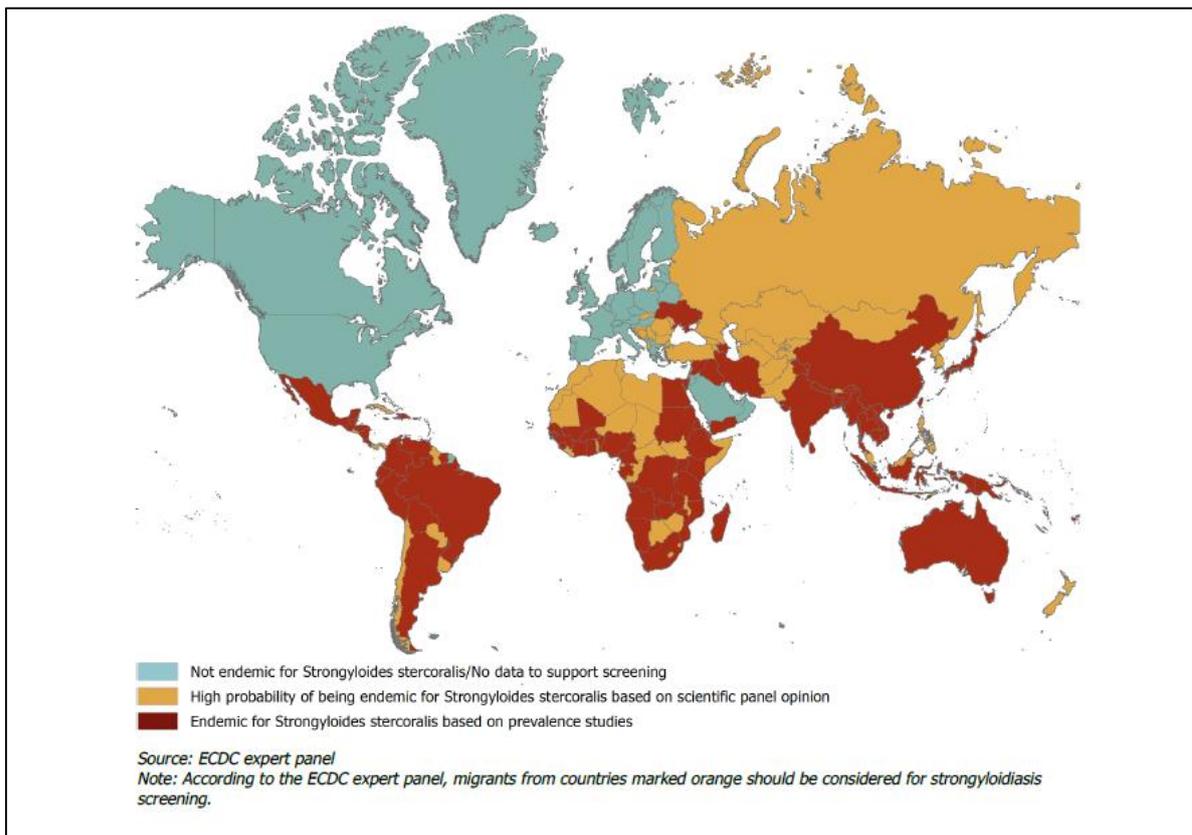


Figura 1. Países donde *S. stercoralis* es endémico (Fuente: ECDC)



DOCUMENTOS DE INTERÉS Y REFERENCIAS

- Documento de Consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) perteneciente a la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sobre los Criterios de Selección del Donante de Órganos Sólidos en relación a las Enfermedades Infecciosas. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx>.
- Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, et al. La prevalencia mundial de la infección por *Strongyloides stercoralis*. *Patógenos* 2020; 9.
- F. Salvador et al. Imported strongyloidiasis: Data from 1245 cases registered in the +REDIVI Spanish Collaborative Network (2009-2017). *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 May 16;13(5): e0007399. doi: 10.1371/journal.pntd.0007399.
- R. Igual Adella, V. Domínguez Márquez. *Estrongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25 Supl 3:38-44. *Strongyloidiasis. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/strongyloidiasis>*
- Council of Europe Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 8th Edition. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/guide-quality-and-safety-of-organs-for-transplantation>
- Council of Europe Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 5th Edition. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2018.
- Fabiani S, Fortunato S, Bruschi F. Solid Organ Transplant and Parasitic Diseases: A review of the Clinical Cases in the Last Two Decades. *Pathogens* 2018 Jul 31;7(3):65. doi: 10.3390/pathogens7030065
- Arifin N, Hanafiah KM, Ahmad H, Noordin R. Serodiagnosis and early detection of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2019 Jun;52(3):371-378. doi: 10.1016/j.jmii.2018.10.001. Epub 2018 Oct 11.
- Pecorella I, Okello TR, Ciardi G, Ogwang DM. Is Gastric Involvement by *Strongyloides stercoralis* in an Immunocompetent Patient a Common Finding? A Case Report and Review of the Literature. *Acta Parasitol*. 2022; 67(1): 94–101. Published online 2021 Jun 18. doi: 10.1007/s11686-021-00438-9
- Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global distribution and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Jul 11;7(7):e2288. doi: 10.1371/journal.pntd.0002288