

# PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED E INFECCIONES ASOCIADAS AL RECHAZO DE TRASPLANTE

## *Patients with graft-versus-host disease and infections associated with transplant rejection*

Sara Martínez Jaramillo<sup>a</sup>

Recibido: 6 de junio, 2022 • Aprobado: 12 de agosto, 2022

**Cómo citar:** Martínez Jaramillo S. Pacientes con enfermedad injerto contra huésped e infecciones asociadas al rechazo de trasplante. *cysa* [Internet]. 9 de marzo de 2023 [citado 9 de marzo de 2023];7(1):55-63. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2773>

### Resumen

**Introducción:** durante muchos años las células madre hematopoyéticas han sido el tratamiento para muchos trastornos hematológicos, pero su eficacia está limitada por la enfermedad injerto contra huésped (EICH); una de las principales complicaciones del trasplante alogénico se encuentra asociado con morbilidad y mortalidad, por lo tanto, la prevención es importante para el éxito del trasplante alogénico.

**Objetivo:** realizar una revisión acerca del reconocimiento clínico de una EICH para brindar el tratamiento correcto y evitar ciertas complicaciones, como infecciones que llevan al rechazo del injerto y ponen en riesgo la calidad de vida del paciente. En la mayoría de los casos las pruebas de laboratorio como biomarcadores y biopsias, son buenos predictores para procesos biológicos o patológicos que confirmen el diagnóstico y establezcan el estadio de la enfermedad.

**Metodología:** se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos, tales como Pubmed y ClinicalKey, con base en los siguientes términos MeSH: cirugía, mortalidad, patología, complicaciones, virología.

**Conclusión:** la prevención y tratamiento de esta enfermedad predispone a infecciones y diferentes complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente.

**Palabras clave:** cirugía; mortalidad; patología; complicaciones; virología.

### Abstract

**Introduction:** For many years hematopoietic stem cells have been the treatment for many hematological disorders, but their efficacy is limited by graft-versus-host disease (GVHD), one of the main complications of allogeneic transplantation associated with morbidity and mortality; therefore, prevention is important for the success of allogeneic transplantation.

**Objective:** To review the clinical recognition of GVHD in order to provide the correct treatment and avoid certain complications, such as infections that lead to graft rejection and jeopardize the patient's quality of life. In most cases laboratory tests such as biomarkers and biopsies are good predictors of biological or pathological processes that confirm the diagnosis and establish the stage of the disease.

**Methodology:** A bibliographic review was carried out in databases such as Pubmed and ClinicalKey based on the following MeSH terms: surgery, mortality, pathology, complications, virology.

**Conclusion:** The prevention and treatment of this disease predisposes to infections and different complications that put the patient's life at risk.

**Keywords:** Surgery; Mortality; Pathology; Complications; Virology.

<sup>a</sup> Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia, ORCID: 0000-0002-3148-2394  
Correo-e: [Sara.martinezj@upb.edu.co](mailto:Sara.martinezj@upb.edu.co)



## Introducción

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación potencialmente mortal, posterior a un trasplante de células hematopoyéticas, en la cual las células del donante reconocen a las células del huésped como extrañas, debido a diferencias en el antígeno leucocitario humano, causando una reacción inmunitaria en muchos órganos, lo que genera una amplia gama de manifestaciones clínicas, que afecta, principalmente, la piel, tracto gastrointestinal e hígado, además de volverse resistente o dependiente a glucocorticoides<sup>1,2</sup>.

La EICH ocurre en un 20 % de los pacientes por procesos autoinmunes, aloinmunes y de inmunodeficiencia, después de haber recibido un trasplante, dividiéndose en dos: la primera es la aguda durante los primeros 100 días posteriores al trasplante, en los cuales las principales células involucradas son las T, transferidas con el producto de las células madre del donante u originadas del mismo; y la segunda es la crónica, capaz de afectar múltiples órganos, presentándose después de los primeros 100 días e incluyendo principalmente células T y B<sup>3,4</sup>.

Es importante a la hora de hacer transfusiones y trasplantar, contar con un grupo sanguíneo en el que haya compatibilidad y supervivencia de los órganos; no obstante, la presencia de anticuerpos contra antígenos de grupos sanguíneos como Rh, Kell, Duffy y Kidd complican la terapia transfusional, generando reacciones hemolíticas. Es por esto que se implementan pruebas pretransfusionales para medir las concentraciones bajas de anticuerpos y evitar complicaciones<sup>5</sup>.

Durante un estado de inmunosupresión, es frecuente que las infecciones o reactivaciones de virus en estado latente predispongan a un rechazo de trasplante con el uso de instrumentos hospitalarios, iatrogenia y enfermedades, obligándonos a realizar una valoración exhaustiva del donante, en busca de patógenos para la realización de cualquier procedimiento<sup>6</sup>.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos, tales como Pubmed y ClinicalKey, con base en los siguientes términos MeSH: cirugía, mortalidad, patología, complicaciones, virología.

## Discusión

La EICH es un fenómeno inmunológico multisistémico, con presentaciones agudas y crónicas, observado después de algún trasplante de células madre hematopoyéticas, manifestándose como una inflamación, en donde los linfocitos del donante interactúan con antígenos extraños<sup>7</sup>.

La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICH-a) se desarrolla entre el 50 % y el 70 % de los casos, siendo una barrera para el éxito del trasplante. Existen tres procesos que inducen a la enfermedad: el primero, es la quimioterapia y la radioterapia, desencadenantes del daño tisular y liberación de activadores moleculares, llevando a un aumento del complejo mayor de histocompatibilidad, antígenos y moléculas de adhesión, para, posteriormente, reconocer los aloantígenos del huésped por células T del donante; el segundo paso se basa en la interacción de células T con células presentadores de antígenos del huésped para facilitar la activación y expansión de células T del donante; y el último o tercero, consiste en causar daño tisular por medio de atrayentes moleculares, haciendo que las células T lleguen a los órganos diana<sup>7,8</sup>.

La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICH-c) también tiene tres fases: en la fase 1 hay lesión tisular y la EICH-a activa las células inmunitarias innatas y las no hematopoyéticas; en la fase 2 hay hiperreactividad del sistema inmunitario adaptativo y reducción de células inmunitarias; por último, la reparación anormal del tejido, guiado por activación de macrófagos y factor de crecimiento derivado de las plaquetas, hacen parte de la fase 3; sin embargo, causa daños irre-

versibles en los órganos, siendo uno de los factores de riesgo para EICH-c tener antecedentes de una EICH-a y recibir un injerto de células madre<sup>7-11</sup>.

### *Características clínicas*

La EICH puede afectar a uno o varios órganos de manera simultánea, los más afectados son: piel, ojos, hígado, boca, tracto gastrointestinal, pulmón, uñas, sistema hematopoyético y musculoesquelético. Además de la triada de exantema, diarrea y niveles elevados de bilirrubina que sugiere un fuerte diagnóstico<sup>7</sup>.

### *Manifestaciones agudas*

Las manifestaciones cutáneas son las más comunes (75 %), siendo el signo de presentación de la enfermedad, y ayudando al diagnóstico y posible tratamiento. Los cambios en la piel se evidencian después de haber realizado el trasplante y se describen como erupciones morbiliformes maculopapulares eritematosas, que comienzan en las orejas, palmas de manos y pies, además de presentar epidermólisis y prurito, evolucionando a eritrodermia y extendiéndose al tronco. Las manifestaciones de la cavidad oral no son tan frecuentes, pero se presentan en forma de úlceras, lesiones liquenoides, xerostomía, dolor y eritema<sup>7</sup>.

### *Manifestaciones crónicas*

La EICH-c complica al 70 % de los trasplantes hematopoyéticos, las lesiones en la piel siguen siendo las más comunes, entre ellas está la poiquilodermia, liquen plano y esclerosis, sin embargo, la más importante es la lesión de despigmentación papuloescamosa, estas manifestaciones se presentan con muchos fenotipos escleróticos y no escleróticos. La no esclerótica es de un inicio temprano y puede llegar a proceder a las formas escleróticas. Las escleróticas se caracterizan por fibrosis, simulando liquen escamoso o esclerodermia sistémica<sup>12, 13</sup>.

La afectación de la mucosa oral puede parecerse al liquen plano idiopático y presentarse con manifestaciones

erosivas, incluyendo úlceras, eritema, dolor, atrofia de la mucosa, xerostomía y síntomas del síndrome sicca, que interfieren con la ingesta de alimentos. En las uñas se encuentran estrías longitudinales, onicólisis, pterigión unguis y pérdida de uñas<sup>12</sup>.

Por último, las manifestaciones en el cuero cabelludo generan alopecia, pérdida de vello corporal, cambios en la textura del cabello y encanecimiento prematuro<sup>12</sup>.

### *Tratamiento de EICH*

El manejo de la EICH-c en cuanto a la afectación de las mucosas, incluye inhibidores de calcineurina, combinado con metrotexato, un medicamento de primera línea, utilizado para profilaxis en el cordón umbilical, aunque su dosis óptima no está clara, el metotrexato, además, sirve para aliviar los síntomas de artritis reumatoide, como daños articulares causados por la EICH, utilizando dosis de 10 a 25 mg/semana. También es utilizado en otras enfermedades como artritis psoriásica, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico. El metrotexato tiene un buen uso clínico, pero se ha asociado a una gran variedad de toxicidades hematológicas, malignidades gastrointestinales, mucocutáneas, renales, pulmonares, neuropsiquiátricas y musculoesqueléticas, como anemia, trombocitopenia y leucopenia<sup>14, 15</sup>.

Se usan corticoesteroides tópicos de altas dosis, menos en cara, ingle y axilas, con o sin ciclosporina, antihistamínicos y humectantes, que contienen urea y glicerol para aliviar picazón y prevenir ruptura de la piel. Se debe tener especial preocupación con los corticoesteroides, debido a un mayor riesgo de efectos secundarios e infecciones<sup>14</sup>.

Se demostró que el tratamiento que recibieron los pacientes de los sistemas de fotorexis UVAR-XTS o CELLEX, los cuales son procedimientos en los que se recolecta la sangre en una máquina, separando los glóbulos blancos de los otros componentes de la sangre, son totalmente eficaces y seguros para EICH-a y EICH-c<sup>16</sup>.

La fotorexis extracorpórea (FEC) es una terapia inmunomoduladora atractiva que evita la inmunosupresión generalizada, siendo este el tratamiento de segunda línea refractario a esteroides. Es por esto que la FEC consiste en infundir linfocitos irradiados con radiación ultravioleta e incubarlos con 8 – metoxipsoraleno, para regular los clones de células T activos y aumentar las células T reguladoras; aunque el número de estudios publicados es limitado, se demuestra eficacia<sup>17, 18</sup>.

El ruxolitinib, inicialmente desarrollado para pacientes con mielofibrosis, es una buena opción para el tratamiento de EICH-a, actúa inhibiendo la quinasa 1/2 de janus, desempeñando un papel en las células T, la vía de transducción de señales y activación de la transcripción, haciendo que se reduzca de forma potente la producción de citoquinas plasmáticas proinflamatorias y expansión de células T después de un trasplante. Luego de recibir este tratamiento, se observó un aumento de IL-10 y disminución en los niveles de tumorigenicidad, confirmando su efectividad. Dentro de los principales efectos secundarios del tratamiento con ruxolitinib está la pancitopenia prolongada, infecciones y complicaciones hemorrágicas<sup>19-21</sup>.

La dosis inicial de ruxolitinib fue de 5 mg dos veces al día, pero, según la tolerancia hematológica, se aumentó a 25 mg dos veces al día para el 40 % de los pacientes que toleraban la dosis completa. El 40 % solo toleró la dosis de 10 mg dos veces al día y solo el 20 % de los pacientes no toleró el aumento de la dosis del tratamiento.

Dentro de las principales reacciones adversas a este medicamento fue la citopenia, una implicación clínica con riesgo de accidente cerebrovascular, leucopenia seguida de trombocitopenia, reactivación del citomegalovirus e infecciones respiratorias agudas<sup>21, 22</sup>.

#### *Criterio diagnóstico de EICH*

El diagnóstico de EICH-a se realiza cuando tiene signos clínicos durante los primeros 100 días poste-

riores al trasplante, además de realizar pruebas de biopsia de piel o tracto gastrointestinal que confirmen el diagnóstico<sup>23</sup>.

En cuanto al diagnóstico de EICH-c, deben tenerse en cuenta características clínicas de la EICH-a con presencia de, al menos, una manifestación o una prueba de biopsia y laboratorio, 100 días después de realizar el trasplante.

Los biomarcadores son de ayuda para el diagnóstico clínico e histopatológico al predecir la lesión en los órganos diana, como la elafina, una proteína de defensa epitelial soluble, encontrada en gran variedad de secreciones mucosas, producida por los queratinocitos y secretada en respuesta a las citoquinas inflamatorias que median la EICH; se puede encontrar en la circulación sistémica y en la piel inflamada, siendo reconocida como un biomarcador para la lesión de órganos diana<sup>23-26</sup>.

Según estudios, el factor activador de células de B, la quimiocina de receptores CXL10 y CXCL 11, los biomarcadores ST2 y REG3a, junto con tres marcadores de ARN (IRS2, PLEKHF1, IL1R2) son predictivos para un diagnóstico de EICH, al igual que la cápsula endoscópica, una herramienta endoscópica no invasiva que permite ver el interior del cuerpo, demostrando la utilidad para identificar afectaciones de la enfermedad<sup>1</sup>.

#### *Infecciones asociadas a trasplante*

A la hora de trasplantar un paciente se debe tener en cuenta el tipo de trasplante y el riesgo a infecciones por instrumentaciones hospitalarias, debido a que pueden aparecer infecciones urinarias sintomáticas, relacionadas con manipulación del tracto urinario en el período postrasplante temprano, gracias al uso de sondas Foley o stents ureterales, siendo E. coli, el responsable de la mayoría de infecciones asociadas a vías urinarias, sin descartar otros microorganismos como *Klebsiella spp*,

*Enterococo faecalis*, *Enterobacter spp* y *Staphylococcus saprophyticus*, que, con menor incidencia, también aparecen en análisis realizados para determinar microorganismos presentes en la orina, por lo tanto, si hay presencia de bacteriuria, se debe erradicar para reducir el riesgo de reinfección, utilizando los antibióticos de manera adecuada para evitar resistencia<sup>27-32</sup>.

Las infecciones urinarias pueden presentarse desde las más leves como una cistitis, hasta presentar una de las mayores preocupaciones después de realizar un trasplante como la pielonefritis, por inmunosupresión o denervación, rechazando de esta manera al injerto<sup>33-35</sup>.

Las infecciones virales, como hepatitis C o hepatitis B, enfermedades autoinmunes o gammapatías monoclonales, se relacionan con la glomerulonefritis membranoproliferativa, que, con frecuencia, recurre tras el trasplante, generando hiper celularidad mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular. Estos cambios se producen como resultado del depósito de inmunoglobulinas y factores del complemento<sup>36</sup>.

La inmunosupresión que generan las infecciones de tipo viral bloquea la activación de los linfocitos T, células responsables de la detección y control de tumores malignos, infecciones virales y fúngicas. Es por esto que se presenta el citomegalovirus, una infección con cuadro clínico de diarrea, leucopenia, fiebre, malestar y, en algunos casos, síntomas pulmonares. Existe la posibilidad de que la infección sea resistente al tratamiento antiviral establecido (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir), estos antivirales actúan inhibiendo la polimerasa del ácido desoxirribonucleico, por lo tanto, la resistencia es causada por mutaciones que codifican la proteína quinasa UL97 o la ADN polimerasa UL54, siendo una de las principales causas de mortalidad entre los trasplantes<sup>37-40</sup>.

La nefritis lúpica es la afectación renal del lupus eritematoso, poco común y se presenta en el 2 % al 4 % de los receptores del trasplante; aunque, en ocasiones, los tratamientos convencionales como la ciclofosfa-

mida y el micofenolato no son muy eficaces, el trasplante de células madre mesenquimales obtuvo un resultado positivo, en términos de disminución de la proteinuria, y mejoró significativamente la tasa de filtración glomerular; no obstante, se recomienda reposo clínico de 6 a 9 meses antes de la cirugía para no perder el injerto<sup>41</sup>.

Las infecciones fúngicas en los receptores de trasplante se asocian a un alto riesgo de mortalidad, aspergillus y mucormicosis son las más frecuentes, por lo tanto, se debe hacer una buena historia clínica, incluyendo condiciones geoclimáticas, como lo son la temperatura, precipitación y esporas en el aire, considerando, además, residencias del paciente e historias de viajes. La aspergilosis invasiva es una complicación común que ocurre en el 2,7 % al 23 % de los receptores de trasplante de células hematopoyéticas, siendo uno de los factores posteriores al trasplante la enfermedad por citomegalovirus, neutropenia secundaria, recaída de la enfermedad subyacente y EICH<sup>37, 42</sup>.

La neumonía producida por el hongo *Pneumocystis jirovecii* es una infección mortal, desarrollada en pacientes inmunocomprometidos, causando insuficiencia respiratoria y aumentando el fracaso del injerto, por esto se recomienda hacer profilaxis contra este hongo 6-12 meses después del trasplante y, para pacientes con antecedentes de *P. jirovecii* o enfermedad crónica por citomegalovirus, la profilaxis será indicada de por vida<sup>43, 44</sup>.

## Conclusiones

La EICH, tanto aguda como crónica, se encuentra entre las principales complicaciones del trasplante alogénico, a pesar de la gran variedad de avances científicos, causa mortalidad y morbilidad, siendo de suma importancia la prevención de EICH para el éxito del trasplante.

La identificación clínica, la implementación de biomarcadores y biopsias son importantes a la hora de confirmar el diagnóstico, por esta razón existe un gran interés

en el estudio de factores que permitan un pronóstico y evolución de la enfermedad.

A la hora de hacer un trasplante hay riesgo de infección, afectando el injerto y la calidad de vida del paciente; la alternativa sería el uso de glucocorticoides, en su mayoría, y una buena profilaxis.

### Conflicto de interés

La autora declara que no hay conflicto de interés para la publicación del artículo.

### Financiación

Ninguna fuente de financiación.

### Bibliografía

1. Blanco-Velasco G, Palos-Cuellar R, Domínguez-García MR, Solórzano-Pineda OM, Zamarripa-Mottú RA, et al. Utility of capsule endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2021;86(3):215-19. doi: 10.1016/j.rgmexen.2021.05.004
2. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(3):228-38. doi: 10.1056/NEJMoa2033122
3. Molés-Poveda P, Montesinos P, Sanz-Caballer J, de Unamuno B, Piñana JL, Sahuquillo A, et al. Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease Treated With Imatinib: A Dermatological Perspective. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109(3):241-7. doi: 10.1016/j.ad.2017.11.003
4. Divito SJ, Aasebø AT, Matos TR, Hsieh PC, Collin M, Elco CP, et al. Peripheral host T cells survive hematopoietic stem cell transplantation and promote graft-versus-host disease. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4624-36. doi: 10.1172/JCI129965
5. Bencomo HAA, Aquino RS, González DI, Chang MA, Morera BLM, Rodríguez LR. Caracterización de los antígenos y anticuerpos eritrocitarios en pacientes en espera de trasplante renal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2016;32(2):223-35
6. Roque-García W, Sarduy-Sáez S, Jaime-Fagundo J, Leiva-Perdomo Y. Cistitis hemorrágica por infección viral en receptores de trasplante hematopoyético haploidéntico: reporte de dos casos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]*. 2020;36(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1127>
7. Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):569-82. doi: 10.1016/j.det.2019.05.014
8. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen YB, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood*. 2020;135(20):1739-49. doi: 10.1182/blood.2020.004823
9. Dou L, Hou C, Ma C, Li F, Gao X, Huang W, et al. Reduced risk of chronic GVHD by low-dose rATG in adult matched sibling donor peripheral blood stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Ann Hematol*. 2020;99(1):167-79. doi: 10.1007/s00277-019-03884-8
10. Schultz KR, Kariminia A, Ng B, Abdossamadi S, Lauener M, Nemecek ER, et al. Immune profile differences between chronic GVHD and late acute GVHD: results of the ABLE/PBMTC 1202 studies. *Blood*. 2020;135(15):1287-98. doi: 10.1182/blood.2019003186

11. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadabaw B, Bubnoff NV. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy*. 2018;10(5):391-402. doi: 10.2217/imt-2017-0156
12. Barbara P, Vaquero P, Melamed M. Enfermedad de injerto contra huésped cutánea frente a necrólisis epidérmica tóxica en un receptor de trasplante de células madre hematopoyéticas. *Argent dermatol*. 2021;27(3):119-22. Disponible en: <https://doi.org/10.47196/da.v27i3.2120>
13. Xue E, Lorentino F, Pavesi F, Assanelli A, Peccatori J, Bernardi M, et al. Ruxolitinib for chronic steroid-refractory graft versus host disease: a single center experience. *Leuk Res*. 2021;109:106642. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106642
14. Adachi Y, Ozeki K, Ukai S, Sagou K, Fukushima N, Kohno A. Optimal dosage of methotrexate for GVHD prophylaxis in umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol*. 2019;109(4):440-50. doi: 10.1007/s12185-019-02598-x
15. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020; 172(6):369-80. doi: 10.7326/M19-3369.
16. Afzal A, Tarbunova M, Despotis G, Grossman BJ. The CELLEX is comparable to the UVAR-XTS for the treatment of acute and chronic graft versus host disease (GVHD). *Transfusion*. 2020;60(2):351-7. doi: 10.1111/trf.15653
17. Batgi H, Dal MS, Erkurt MA, Kuku I, Kurtoglu E, Hindilerden I, et al. Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(5):103242. doi: 10.1016/j.transci.2021.103242
18. Chang YJ, Xu LP, Wang Y, Zhang XH, Chen H, Chen YH, et al. Effects of Low-Dose Glucocorticoid Prophylaxis on Chronic Graft-versus-Host Disease and Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival after Haploidentical Transplantation: Long-Term Follow-Up of a Controlled, Randomized Open-Label Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):529-37. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.11.020
19. Meng G, Wang J, Wang X, Wang Y, Wang Z. Ruxolitinib treatment for SR-aGVHD in patients with EBV-HLH undergoing allo-HSCT. *Ann Hematol*. 2020;99(2):343-9. doi: 10.1007/s00277-019-03864-y
20. Wang D, Liu Y, Lai X, Chen J, Cheng Q, Ma X, et al. Efficiency and Toxicity of Ruxolitinib as a Salvage Treatment for Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol*. 2021; 12:673636. doi: 10.3389/fimmu.2021.673636
21. Sarmiento M, Jara V, Soto K, Uribe P, Ocqueteau M, Bertin P, et al. A real life use of ruxolitinib in patients with acute and chronic graft versus host disease refractory to corticosteroid treatment in Latin American patients. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(3):303-8. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.015
22. Gangaraju R, Koh I, Irvin MR, Lange L, Houghton DE, Herrera DA, et al. Peripheral Blood Cytopenia and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2021; 21;10(18):e020809. doi: 10.1161/JAHA.121.020809
23. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Enfermedad cutánea de injerto contra huésped: diagnóstico y tratamiento. *Soy J Clin Dermatol*. 2018;19:33-50. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0306-9>

24. Levine JE, Braun TM, Harris AC, Holler E, Taylor A, Miller H, et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol.* 2015;2(1):e21-9. doi: 10.1016/S2352-3026(14)00035-0
25. Zhang Y, Nester CM, Martin B, Skjoedt MO, Meyer NC, Shao D, et al. Defining the complement biomarker profile of C3 glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1876-82. doi: 10.2215/CJN.01820214
26. Shen MZ, Hong SD, Lou R, Chen RZ, Zhang XH, Xu LP, et al. A comprehensive model to predict severe acute graft-versus-host disease in acute leukemia patients after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):25. doi: 10.1186/s40164-022-00278-x
27. Losada I, Barbeito G, García-Garrote F, Fernández-Pérez B, Malvar A, Hervada X; Grupo de trabajo de la SOGAMIC para el estudio de las resistencias en Galicia; Grupo de trabajo de la SOGAMIC Sociedad Gallega de Microbiología para el estudio de las resistencias. Estudio de sensibilidad de *Escherichia coli* productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Período: 2016-2017 [Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* producers of community urinary tract infections in Galicia (Spain). Period: 2016-2017]. *Aten Primaria.* 2020;52(7):462-68. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2019.06.007
28. Coussement J, Kamar N, Matignon M, Weekers L, Scemla A, Giral M, et al; Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) study group. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial. *ClinMicrobiolInfect.* 2021;27(3):398-405. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.005
29. Bohn BC, Athans V, Kovacs CS, Stephany BR, Spinner ML. Impact of asymptomatic bacteriuria incidence and management post-kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(6):e13583. doi: 10.1111/ctr.13583
30. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND. Urinary Tract Infections in the First Year Post-Kidney Transplantation: Potential Benefits of Treating Asymptomatic Bacteriuria. *Transplant Proc.* 2017;49(9):2070-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.07.008
31. Coussement J, Kaminski H, Scemla A, Manuel O. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(6):419-25. doi: 10.1097/QCO.0000000000000678
32. Blanco M, Blanco JE, Alonso MP, Blanco J. Virulence factors and O groups of *Escherichia coli* isolates from patients with acute pyelonephritis, cystitis and asymptomatic bacteriuria. *Eur J Epidemiol.* 199;12(2):191-8. doi: 10.1007/BF00145506
33. Coussement J, Scemla A, Hougardy JM, Sberro-Soussan R, Amrouche L, Catalano C, et al. Prevalence of asymptomatic bacteriuria among kidney transplant recipients beyond two months post-transplant: A multicenter, prospective, cross-sectional study. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221820. doi: 10.1371/journal.pone.0221820
34. Pratt CL, Rehan Z, Xing L, Gilbert L, Fillier B, Barrett B, et al. Modified reporting of positive urine cultures to reduce inappropriate antibiotic treatment of catheter-associated asymptomatic bacteriuria (CA-ASB) among inpatients, a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(10):1221-7. doi: 10.1017/ice.2020.1397

35. Coussement J, Argudín MA, Heinrichs A, Racapé J, de Mendonça R, Nienhaus L, et al. Host and microbial factors in kidney transplant recipients with *Escherichia coli* acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: a prospective study using whole-genome sequencing. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(5):878-85. doi: 10.1093/ndt/gfy292
36. Kumar A, Ramachandran R, Rawat A, Das R, Rayat CS, Kenwar DB, et al. Poor allograft outcome in Indian patients with post-transplant C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J*. 2019; 4;14(1): 291-300. doi: 10.1093/ckj/sfz135
37. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6): 866-79. doi: 10.1053/j.ajkd.2019. 01.031
38. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(8):1255-64. doi: 10.1093/cid/ciy706
39. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poiré X, Uknis M, Wu J, et al. Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1136-47. doi: 10.1056/NEJMoa1714656
40. Chou S, Wu J, Song K, Bo T. Novel UL97 drug resistance mutations identified at baseline in a clinical trial of maribavir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Antiviral Res*. 2019;172:104616. doi: 10.1016/j.antiviral.2019. 104616
41. Ranjbar A, Hassanzadeh H, Jahandoust F, Miri R, Bidkhorri HR, Monzavi SM, et al. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cell transplantation for refractory lupus nephritis: Results of a phase I clinical trial. *Curr Res Transl Med*. 2022;70(2):103324. doi: 10.1016/j.retram. 2021.103324
42. Robin C, Cordonnier C, Sitbon K, Raus N, Lortholary O, Maury S, et al. Mainly Post-Transplant Factors Are Associated with Invasive Aspergillosis after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Study from the Surveillance des Aspergilloses Invasives en France and Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):354-61. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.028
43. Park SY, Jung JH, Kwon H, Shin S, Kim YH, Chong YP, et al. Epidemiology and risk factors associated with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients after 6-month trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis: A case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(2):e13245. doi: 10.1111/tid.13245
44. Park SY, Jung JH, Kwon H, Shin S, Kim YH, Chong YP, et al. Epidemiology and risk factors associated with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients after 6-month trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis: A case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(2):e13245. doi: 10.1111/tid.13245