

CÁPSULA EDUCATIVA VIRUS ZIKA



CÁPSULA
EDUCATIVA
VIRUS ZIKA

Autor: Dr. Joel Rondón Carrasco
Especialista de primer grado en Medicina General Integral
Profesor Asistente.
Policlínico Guillermo González Polanco.
Guisa, Granma. E-mail: joelrondon@Infomed.sld.cu



Antecedentes



1. El virus del Zika es un flavivirus que se transmite fundamentalmente por la picadura de mosquitos *Aedes Aegypti*.
2. El mayor brote hasta la fecha es el que está ocurriendo actualmente en las Américas y algunas zonas del Sudeste de Asia y las Islas del Pacífico.
3. Los primeros casos de transmisión local del virus del Zika durante el presente brote fueron reportados en mayo de 2015 en Brasil, donde se estima que desde entonces se han infectado entre 500 000 y 1 millón 500 000 personas.
4. El brote se ha propagado por toda la América Central, América del Sur, México y el Caribe, incluidos Puerto Rico y las Islas Vírgenes de Estados Unidos.

Antecedentes



5. Se ha reportado transmisión local en la Florida, y más de 1 000 casos de infección por el virus del Zika entre viajeros que regresan al país procedentes de zonas afectadas.
6. También se ha reportado transmisión local del virus del Zika en Singapur, Tailandia y Cabo Verde
7. Alrededor de 75-80% de los casos son asintomáticos y generalmente la infección sintomática es leve. Los síntomas más frecuentes, cuando se presentan, son erupción cutánea, fiebre, artralgias y conjuntivitis o generalmente los síntomas aparecen alrededor de 3-12 días después de la exposición y son autolimitados, resolviéndose en alrededor de 5-7 días.

Antecedentes



8. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han llegado a la conclusión de que el virus del Zika es teratogénico a partir de las siguientes evidencias:
 - a. Aumento de la incidencia de microcefalia fetal durante el actual brote de Brasil y durante un brote anterior en la Polinesia Francesa
 - b. Definición de un síndrome específico en fetos y bebés cuyas madres contrajeron el virus del Zika durante el embarazo, caracterizado por microcefalia, calcificaciones intracraneales, malformación cerebral y lesiones oculares.
 - c. Detección mediante múltiples métodos de virus del Zika en tejido cerebral de fetos y bebés afectados.
 - d. Demostración de que el virus es neurotrópico in vitro y en modelos animales.
9. También se ha reportado un aumento en la incidencia de síndrome de Guillain- Barré durante el brote.

Evaluación



1. Valorar el diagnóstico de infección por el virus del Zika en pacientes que presenten los dos síntomas siguientes: enfermedad febril aguda con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea maculopapular, artralgias, conjuntivitis.
2. Antecedentes de exposición: residencia o antecedentes de viaje a una zona de transmisión activa durante las dos semanas anteriores al inicio de la enfermedad, contacto sexual no protegido con una persona que ha viajado recientemente a una zona de transmisión activa. En cada visita prenatal, indagar sobre posible exposición de la embarazada al virus del Zika.
3. Ofrecer evaluación serológica a las embarazadas asintomáticas con posible exposición que vivan en zonas sin transmisión activa de la siguiente forma:

Evaluación



- a) Para las que se presenten < 2 semanas después de la posible exposición, usar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) en suero u orina como examen inicial. Un resultado positivo confirma la infección. Un resultado negativo no descarta la infección y se deben realizar exámenes serológicos de inmunoglobulina M (IgM) del virus del Zika 2-12 semanas después de la posible exposición.
- b) Para las que se presenten 2-12 semanas después de la posible exposición, realizar pruebas de IgM del virus del Zika. Si los resultados de la prueba de anticuerpos IgM son positivos o dudosos, se debe realizar RT-PCR en suero y orina.

Evaluación



4. Evaluar a las embarazadas sintomáticas según los momentos de posible exposición que se indican anteriormente. Se deben realizar pruebas adicionales para descartar la infección por el virus del dengue.
5. Pesquisar a todas las embarazadas asintomáticas con riesgo de exposición mediante pruebas de anticuerpos IgM del virus del Zika en las visitas periódicas del primer y el segundo trimestres. Si los resultados son positivos o dudosos, realizar pruebas RT-PCR inmediatas.
6. Para las embarazadas con infección por el virus del Zika sospechosa o confirmada en laboratorio, valorar la realización de ultrasonidos seriados para monitorear la anatomía y el crecimiento del feto. La decisión de realizar la amniocentesis dependerá de las características específicas de cada caso.

Evaluación



7. Los pacientes con sospecha de infección por el virus del Zika también deben ser evaluados para el dengue y el Chikungunya, ya que los síntomas, el mosquito vector y la distribución geográfica de las tres enfermedades se sobrelapan.
8. Otras enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son: Covid-19, fiebre amarilla, Chikungunya, malaria, rubéola, sarampión, infección por el parvovirus B19, leptospirosis, gripe, enfermedades enterovirales, enfermedades rickettsiales, infección aguda con VIH e infección estreptocócica grupo A.



Etiología y patogénesis

Virus del Zika.

1. Virus ARN monocatenario de la familia Flaviviridae, género Flavivirus.
2. Existen dos linajes, según análisis filogenético de secuencias genéticas de la envoltura vírica:
 - linaje africano, en gran medida limitado a países de África, entre ellos Uganda, Kenia, la República Centroafricana, Senegal y Nigeria.
 - linaje asiático: circulante en países del Sudeste de Asia desde mediados del siglo XX, en la Polinesia Francesa en 2013 y en las Américas en 2015. Las cepas que circulan en las Américas parecen estar más estrechamente relacionadas con las de la Polinesia Francesa, con 99,7% de homología de los nucleótidos y 99,9% de homología de los aminoácidos. Las cepas que circulan en Salvador de Bahía, Brasil, parecen constituir un linaje distinto de las que circulan en otras regiones de Brasil o de las Américas.

Patogénesis

La patogénesis no ha sido bien estudiada, pero los datos iniciales indican que el virus infecta y se replica en células cutáneas, entre ellas fibroblastos dérmicos, queratinocitos epidérmicos y células dendríticas inmaduras, los queratinocitos epidérmicos infectados rápidamente sufren muerte celular apoptótica, la replicación viral induce una respuesta inmunológica innata y la producción de interferones tipo I en las células infectadas.

Es probable que el virus se disemine a través de la sangre y las personas infectadas sean virémicas durante unos días. El virus ha mostrado neurotropismo in vitro y en modelos animales.



Transmisión



Transmitido fundamentalmente por la picadura de mosquitos *Aedes* infectados. Los principales reservorios son probablemente los seres humanos y primates no humanos. Durante los brotes ocurre transmisión antroponótica (de humano a vector a humano)

Período de incubación: estimado de 3-14 días

Vías de transmisión: de la madre al feto durante el embarazo (se ha detectado ARN viral en la leche de mujeres infectadas), Sexual, que incluye hombre a hombre por coito anal receptivo, transmisión de mujer a hombre por coito vaginal no protegido. Transfusiones de sangre o hemoderivados. Se reporta que el virus del Zika se transmite sexualmente.

Detección de ARN del virus del Zika y duración de la permanencia del ARN en el semen y otros fluidos:

- Persiste en secreciones genitales masculinas Semen: **3 hasta 188 días** después del inicio de los síntomas.
- Secreciones vaginales: **3 días hasta 14 días** después del inicio de los síntomas.

Transmisión



- Sangre de donantes: **hasta 14 días.**
- Leche materna: esta vía de transmisión aún no ha sido bien evaluada.
- Medios en que se ha detectado virus pero su transmisión no ha sido demostrada: saliva y orina, líquido conjuntival,



Evaluación

1. Valorar el diagnóstico de infección por el virus del Zika en pacientes que presenten los dos síntomas siguientes:

1. Enfermedad febril aguda con uno o más de los siguientes síntomas:

- Erupción cutánea maculopapular.
- Mialgias y Artralgias.
- Conjuntivitis.



2. Antecedentes de exposición

- Residencia o antecedentes de viaje a una zona de transmisión activa durante las dos semanas anteriores al inicio de la enfermedad.
- Contacto sexual no protegido con una persona que ha viajado recientemente a una zona de transmisión activa.
- Exposición a mosquitos.

Evaluación

- II. En cada visita prenatal, indagar sobre posible exposición de la embarazada al virus del Zika.
- III. Ofrecer evaluación serológica a las embarazadas asintomáticas con posible exposición que vivan en zonas sin transmisión activa.
 - Para las que se presenten < 2 semanas después de la posible exposición, usar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) en suero u orina como examen inicial. Un resultado positivo confirma la infección. Un resultado negativo no descarta la infección y se deben realizar exámenes serológicos de inmunoglobulina M (IgM) del virus del Zika 2-12 semanas después de la posible exposición.
 - Para las que se presenten 2-12 semanas después de la posible exposición, realizar pruebas de IgM del virus del Zika. Si los resultados de la prueba de anticuerpos IgM son positivos o dudosos, se debe realizar RT-PCR en suero y orina

Evaluación

- V. Evaluar a las embarazadas sintomáticas según los momentos de posible exposición que se indican anteriormente. Se deben realizar pruebas adicionales para descartar la infección por el virus del dengue.
- VI. Pesquisar a todas las embarazadas asintomáticas con riesgo de exposición mediante pruebas de anticuerpos IgM del virus del Zika en las visitas periódicas del primer y el segundo trimestres. Si los resultados son positivos o dudosos, realizar pruebas RT-PCR inmediatas.
- VII. Para las embarazadas con infección por el virus del Zika sospechosa o confirmada en laboratorio, valorar la realización de ultrasonidos seriados para monitorear la anatomía y el crecimiento del feto. La decisión de realizar la amniocentesis dependerá de las características específicas de cada caso.

Evaluación

- IX. Los pacientes con sospecha de infección por el virus del Zika también deben ser evaluados para el dengue y el Chikungunya, ya que los síntomas, el mosquito vector y la distribución geográfica de las tres enfermedades se sobrelapan.

- X. Otras enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son: Covid-19, fiebre amarilla, Chikungunya, malaria, rubéola, sarampión, infección por el parvovirus B19, leptospirosis, gripe, enfermedades enterovirales, enfermedades rickettsiales, infección aguda con VIH e infección estreptocócica grupo A.



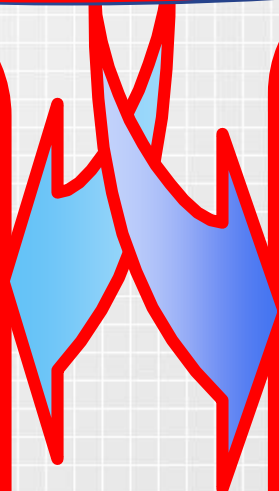
Manejo



No existe ningún tratamiento antiviral específico para la infección por el virus del Zika

Generalmente el tratamiento es de apoyo y está centrado en el reposo, la hidratación y el control del dolor y la fiebre:

- Debe evitarse el uso de aspirina u otros fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) hasta tanto se descarte el dengue, para reducir el riesgo de hemorragia.
- Las embarazadas con fiebre deben tratarse con acetaminofeno.



Se debe aconsejar a los pacientes infectados que eviten la exposición a los mosquitos durante la primera semana de la enfermedad para reducir el riesgo de transmisión.



Prevención

1

La protección contra los mosquitos es el principal medio de prevención. No existe ninguna vacuna o medicamento preventivo.

2

Directrices provisionales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades o aconsejar a las embarazadas que valoren no viajar a zonas de transmisión activa o analizar con cada una de las mujeres residentes en zonas de transmisión activa los riesgos y beneficios de programar el embarazo

3

Según los CDC, la transmisión sexual es posible. Para evitar la transmisión sexual, los hombres que viven o han viajado a una zona de transmisión activa deben abstenerse de tener actividad sexual o bien usar el condón correcta y sistemáticamente durante toda la actividad sexual, sobre todo si su pareja sexual está embarazada-



Cuadro Clínico

1. Alrededor de 20-50% de las personas infectadas presentan síntomas. Cuando se presentan, los síntomas más frecuentes son:
 - Erupción cutánea, generalmente maculopapular
 - Artralgias y mialgias
 - Conjuntivitis
 - Dolor de cabeza
 - Fiebre (generalmente febrícula de corta duración) en el inicio de la fase aguda
2. Frecuencia de los síntomas en los primeros 4 días de la enfermedad:
 - Erupción cutánea macular o popular en 97% (duración media 5,5 días)
 - Prurito en 79%
 - Postración en 73%
 - Dolor de cabeza en 66%
 - Artralgia en 63%
 - Mialgia en 61%
 - Conjuntivitis no purulenta en 56%
 - Dolor retro-orbital en 45%
 - Nódulos linfáticos agrandados en 41%
 - Escalofríos en 37%

Cuadro Clínico (continuación)

- Fiebre en 36%
- Anorexia en 35%
- Fotofobia en 34%
- Dolor orofaríngeo en 32%
- Edema en 29%
- Alteración del gusto en 27%
- Náuseas en 24%
- Petequias o hemorragia en 21%
- Congestión nasal en 20%
- Sudoración en 19%
- Diarreas en 19%
- Dolor abdominal en 17%
- Tos en 16%
- Coriza en 15%

Historial social (HS) o (Encuesta Epidemiológica)

Preguntar a todos los pacientes si han viajado a zonas de transmisión activa

Concepto

Anotar el lugar y la fecha del viaje (el período de incubación oscila entre 3 y 12 días)

Indagar sobre factores de riesgo de transmisión, entre ellos:

1. Exposición a mosquitos.
2. Contacto sexual no protegido con una persona que ha viajado recientemente a una zona de transmisión activa.

Examen físico

HEENT (cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta)

Examen de la Piel

Características físicas generales

Comprobar si hay fiebre

Examinar la conjuntiva para ver si hay enrojecimiento, que es un síntoma frecuente

La mayoría de los pacientes sintomáticos presentan erupción cutánea maculopapular



Diagnóstico



≥ 1 de los siguientes síntomas:

1. Erupción cutánea macular o popular
2. Artralgias
3. Conjuntivitis
4. Fiebre (puede ser febrícula)

1

Factores de riesgo tales como antecedentes de viaje o residencia en una zona de transmisión activa durante las 2 semanas anteriores al inicio de la enfermedad

2

Valorar el diagnóstico de infección por el virus del Zika en pacientes con:

Diagnóstico



Conteo de sangre total, exámenes químicos de rutina generalmente Normales con reportes de leucopenia leve, trombocitopenia y encimas hepática elevadas.

3

A los pacientes con sospecha de infección por el virus del Zika se les deben realizar las pruebas del dengue y el Chikungunya, ya que los síntomas y la distribución geográfica de las tres enfermedades se sobrelapan

4

Valorar el diagnóstico de infección por el virus del Zika en pacientes con:

Consideraciones específicas para embarazadas asintomáticas de zonas sin transmisión activa

1

Indagar sobre
posible
exposición al
virus del Zika en
cada visita
Prenatal.

2

Indagar sobre
antecedentes de
viaje o
residencia en
zona de
transmisión
activa del virus
del Zika

3

Contacto sexual
no protegido con
una persona que
vive o ha
viajado a una
zona de
transmisión
activa del virus
del Zika



Consideraciones específicas para embarazadas asintomáticas con posible exposición



1

Realizar RT-PCR a todas las muestras (preferiblemente de suero u orina) de mujeres que acudan a consulta < 2 semanas después de la posible exposición

2

Un resultado positivo confirma la infección

3

Un resultado negativo no descarta la infección, se deben realizar pruebas serológicas de IgM del virus del Zika % 2-12 semanas después de la posible exposición al virus del Zika

Realizar pruebas de IgM del virus del Zika a las mujeres que acudan a consulta 2-12 semanas después de la posible exposición; si los resultados de la prueba de anticuerpos son positivos o dudosos, realizar RT-PCR a todas las muestras apropiadas disponibles (preferiblemente de suero u orina)

Consideraciones específicas para embarazadas de zonas de riesgo de exposición

1

Pesquisar la infección mediante pruebas de anticuerpos IgM del virus del Zika en las visitas periódicas del primer y el segundo trimestres

2

Realizar pruebas RT-PCR inmediatas si los resultados de las pruebas de anticuerpos son positivos o dudosos



Consideraciones específicas para embarazadas que acuden a consulta < 2 semanas después del inicio de los síntomas

1

Realizar pruebas RT-PCR para virus del Zika en suero y orina



2

Si los resultados de la RT-PCR son negativos, realizar pruebas de inmunoglobulina (IgM) del virus del Zika y el dengue

Si los resultados de las pruebas de IgM del virus del Zika y el dengue son positivos o dudosos, realizar prueba de reducción de placas por neutralización (PRNT)

Consideraciones específicas para mujeres sintomáticas que acuden a consulta % 2-12 semanas después del inicio de los síntomas.

1^{ro}

Realizar pruebas de IgM del virus del Zika

2^{do}

Si los resultados serológicos son positivos o dudosos, realizar RT-PCR a todas las muestras (preferiblemente de suero u orina)

3^{ro}

Si la RT-PCR es negativa y las pruebas de IgM del virus del Zika y el dengue son positivas o dudosas, realizar la PRNT



4^{to}

Si se sospecha o se confirma la infección por el virus del Zika, valorar la realización de ultrasonidos seriados cada 3-4 semanas para monitorear la anatomía y el crecimiento del feto o la decisión de realizar la amniocentesis dependerá de las características específicas de cada caso

Diagnóstico diferencial

1. Dengue
2. Chikungunya
3. Malaria
4. Leptospirosis
5. Infecciones rickettsiales
6. Gripe
7. Mononucleosis infecciosa
8. Infección aguda con VIH
9. Enfermedad meningocócica
10. Sarampión
11. Rubéola
12. Infección por parvovirus B19
13. Infecciones enterovirales
14. Fiebre escarlata (ver *Streptococcus* del Grupo A)





Diagnóstico diferencial

15. Otras infecciones por alfavirus, que varían según la zona geográfica:

1. Infección por el virus del Río Ross (Australia y Oceanía)
2. Virus de Mayaro: la mayoría de los casos reportados son de América del Sur. Enfermedad febril aguda por virus de Mayaro reportada en un paciente de 8 años de edad en Haití en enero de 2015
3. Virus del bosque Barmah (Australia)
4. Virus o'nyong-nyong (África)
5. Virus de Sindbis (África, Asia, Escandinavia, Rusia)
6. Virus del bosque Semliki (África)



Comparación de la frecuencia de los síntomas reportados

No	Síntomas	Dengue	Chikungunya	Zika
1	Fiebre	Más frecuente	Frecuente	Frecuente
2	Mialgia / artralgia	Frecuente	Más frecuente	Menos Frecuente
3	Edema de las extremidades	Raro	Raro	Frecuente
4	Erupción cutánea maculopapular	Frecuente	Frecuente	Más Frecuente
5	Dolor retro-orbital	Frecuente	Menos Frecuente	Frecuente
6	Conjuntivitis	Raro	Menos Frecuente	Frecuente
7	Linfoadenopatía	Frecuente	Frecuente	Menos Frecuente

Comparación de la frecuencia de los síntomas reportados

No	Síntomas	Dengue	Chikungunya	Zika
1	Hepatomegalia	Raro	Frecuente	Raro
2	Leucopenia / trombocitopenia	Frecuente	Frecuente	Raro
3	Hemorragia	Frecuente	Raro	Raro



Manejo y tratamiento

No existe ningún tratamiento antiviral específico para el virus del Zika.

Se recomienda atención médica de apoyo basada en reposo, hidratación, y control del dolor y la fiebre o en general se prefiere el acetaminofeno, debe evitarse el uso de aspirina u otros fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) hasta tanto se descarte el dengue, para reducir el riesgo de hemorragia.

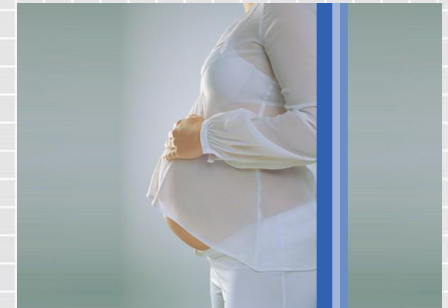
La mayoría de los pacientes se recuperan en alrededor de 5-7 días. En la enfermedad severa y la necesidad de hospitalización son poco frecuentes. Se debe aconsejar a los pacientes infectados que eviten la exposición a los mosquitos durante la primera semana de la enfermedad para reducir el riesgo de transmisión local.



Manejo y tratamiento recomendado para las embarazadas con infección por el virus del Zika

El tratamiento recomendado para las embarazadas con infección por el virus del Zika es la atención médica de apoyo, que incluye: reposo, líquidos, control de la fiebre, se prefiere el acetaminofeno.

Se debe evitar el uso de aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) durante el embarazo, sobre todo cuando se valora la presencia de dengue, para reducir el riesgo de hemorragia.



Para los bebés de mujeres que tuvieron infección por el virus del Zika durante el embarazo o fetos diagnosticados con el virus del Zika durante el embarazo.

1. Obtener histopatología de la placenta y el cordón umbilical.
2. Examinar tejido congelado de la placenta y el cordón umbilical para detectar ARN del virus del Zika.



Complicaciones en el embarazo



Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han llegado a la conclusión de que el virus del Zika es causa de microcefalia y otros trastornos cerebrales fetales severos. La conclusión de los CDC se basa en varias evidencias:

1. Estudios epidemiológicos que muestran un aumento en el número de bebés nacidos con microcefalia durante los brotes de Brasil y la Polinesia Francesa.
2. Estudios de cohorte y series de casos que definen un síndrome específico de microcefalia, malformación cerebral, calcificaciones intracraneales, disfunción neurológica y anomalías oftalmológicas.
3. Detección de virus del Zika en tejido cerebral de fetos afectados y demostración de neurotropismo in vitro y en modelos animales.
4. Demostración de que el virus es neurotrópico in vitro y en modelos animales.

Complicaciones neurológicas

1. Síndrome de Guillain-Barré.
2. Hipoacusia neurosensorial transitoria.
3. Miocarditis.
4. Púrpura trombocitopénica.



Pronóstico

1. La mayoría de los pacientes se recuperan totalmente en 5-7 días
2. La enfermedad severa y la necesidad de hospitalización son poco frecuentes

Prevención

No existe ninguna vacuna o medicamento preventivo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan extremar las precauciones cuando se viaje a regiones con transmisión local del virus del Zika

Referencias Bibliográficas

1. Pan American Health Organization/World Health Organization (PAHO/WHO). Zika virus infección. PAHO/WHO 2016 Jan 27.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Zika virus. CDC 2018 Oct 31.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Zika virus infection. ECDC 2017 Oct.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Health Advisory: Recognizing, Managing, and Reporting Zika Virus Infections in Travelers Returning from Central América, South América, the Caribbean, and Mexico. CDC 2016 Jan 15
5. Waggoner JJ, Pinsky BA. Zika Virus: Diagnostics for and Emerging Pandemic Threat. J Clin Microbiol. 2016 Apr;54(4):860-7.



Referencias Bibliográficas



6. Recursos y noticias recientes sobre la infección por el virus del Zika publicadas por el ECDC en Euro Surveill 2016;21(5):32EBSCOhost Full Text.
7. Informe del 1er Taller Internacional sobre el virus del Zika en PLoS Negl Trop Dis 2016 Jun;10(6):e0004760EBSCOhost Full Text.
8. Guía útil sobre el virus del Zika en el embarazo en BJOG 2016 Jul;123(8):1256 full-text.
9. Guía práctica del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos / Sociedad de Medicina Materno-Fetal (ACOG / SMFM) con directrices provisionales para el cuidado de pacientes obstétricos y mujeres en edad reproductiva durante un brote del virus del Zika en ACOG 2016 Aug 3 full-text
10. declaración de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM) sobre pesquisaje ultrasonográfico de la microcefalia fetal tras exposición al virus del Zika en Am J Obste Gineco 2016 Jun;214(6):B2

Referencias Bibliográficas



11. Revisión en CMAJ 2016 Mar 15;188(5):367EBSCOhost Full Text full-text.
12. Revisión sobre el virus del Zika: preguntas y respuestas frecuentes en Am Fam Physician 2017 Apr 15;95(8):507EBSCOhost Full Text.
13. Revisión sobre enfermedades emergentes transmitidas por vectores en Am Fam Physician 2016 Oct 1;94(7):551EBSCOhost Full Text.
14. Revisión sobre virus del Zika y síndrome de Guillain-Barré en Front Neurol 2016 Sep. 30;7:170 full-text.
15. Revisión sobre infección por el virus del Zika y trasplantes en Am J Transplant 2017 Mar;17(3):599.
16. Revisión sobre infección por el virus del Zika y trasplante de órganos sólidos en Am J Transplant 2017 Mar;17(3):791.