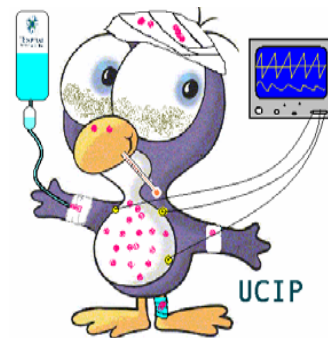


# Prevención de Infecciones Virales en el Trasplante Hepático en Pediatría

**Dr. Alejandro Cané**  
**Medico Pediatra Infectologo**  
**Departamento Materno Infantil**  
**Hospital Universitario Austral**



**HOSPITAL**  
UNIVERSITARIO **AUSTRAL**



UCIP  
Departamento  
Materno Infantil


# Introducción

- Los pacientes inmunodeprimidos a menudo presentan formas atípicas y/o con fases muy avanzadas de infección al momento de la evaluación.
- La fiebre es un hallazgo no específico, que puede atribuirse a medicamentos y rechazo agudo
- A menudo son necesarias pruebas invasivas para hacer un diagnóstico preciso y oportuno

# Epidemiología

- El riesgo, velocidad y tipo de infección varían con el tiempo de trasplante
- Actualmente, no hay ningún ensayos para medir el riesgo/susceptibilidad a la infección
- Riesgo de infección es una interacción entre
  - Historia de la exposición (de donantes y receptores)
  - intensidad y calidad de inmunosupresión.
  - uso de los medicamentos profilácticos

# Clasificación de las infecciones

1. Relacionadas con el donante
  2. Relacionadas con el receptor
  3. Nosocomial
  4. Adquiridas en la comunidad
- 

# Inmunizaciones

- Pacientes **deben ser /estar** vacunados con:
  - MMR
  - HBV
  - Influenza
  - Strep pneumoniae
  - Tetanos
  - Diphtheria
  - Pertussis
  - Polio
  - VZV
- Debe prestarse atención a los refuerzos para todos los mencionados **antes al trasplante**, especialmente vacunas vivas ya que son generalmente contraindicada post-transplante, y la respuesta será limitada por las deficiencias inmunológicas de memoria.

# Infecciones y tiempo de TOS

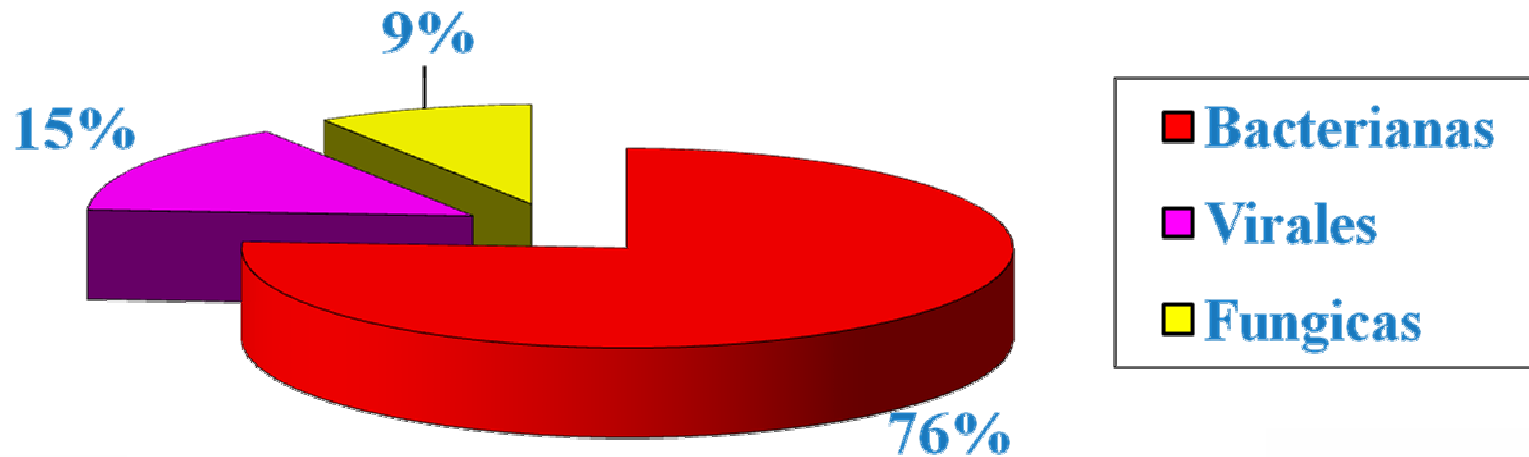
Inmediato TOS (<30 días)	Intermedio TOS (1-6 m)	Tardío TOS (> 6 meses)
Infecciones relacionadas al donante	Infecciones virales	Infecciones persistentes
Complicaciones Qx.	Infecciones oportunistas	CMV
Infecciones nosocomiales asociadas al cuidado en UCIP	Infecciones fungicas	EBV-----PTLD
	Infecciones parasitarias	Infecciones Bacterianas y micoticas
	Rechazo agudo	Rechazo Cronico y lesiones malignas

# Experiencia en el Hospital Austral (2005-2007)

Confirmación etiológica Infecciones

46/64 (71,8%)

N=46



**HOSPITAL**  
UNIVERSITARIO AUSTRAL



# Experiencia en el Hospital Austral (2005-2007)

## Infecciones tempranas virales en TH (n=7)

<b>Rotavirus</b>	<b>1</b>	<b>Ag en Materia fecal</b>
<b>Epstein-Barr</b>	<b>1</b>	<b>PCR</b>
<b>VSR</b>	<b>1</b>	<b>IFI Secreciones nasofaríngeas</b>
<b>CMV</b>	<b>2</b>	<b>Antigenemia pp65</b>
<b>Varicela</b>	<b>1</b>	<b>IFI Vesículas</b>
<b>HSV</b>	<b>1</b>	<b>Citodiagnóstico Tzank Vesículas</b>

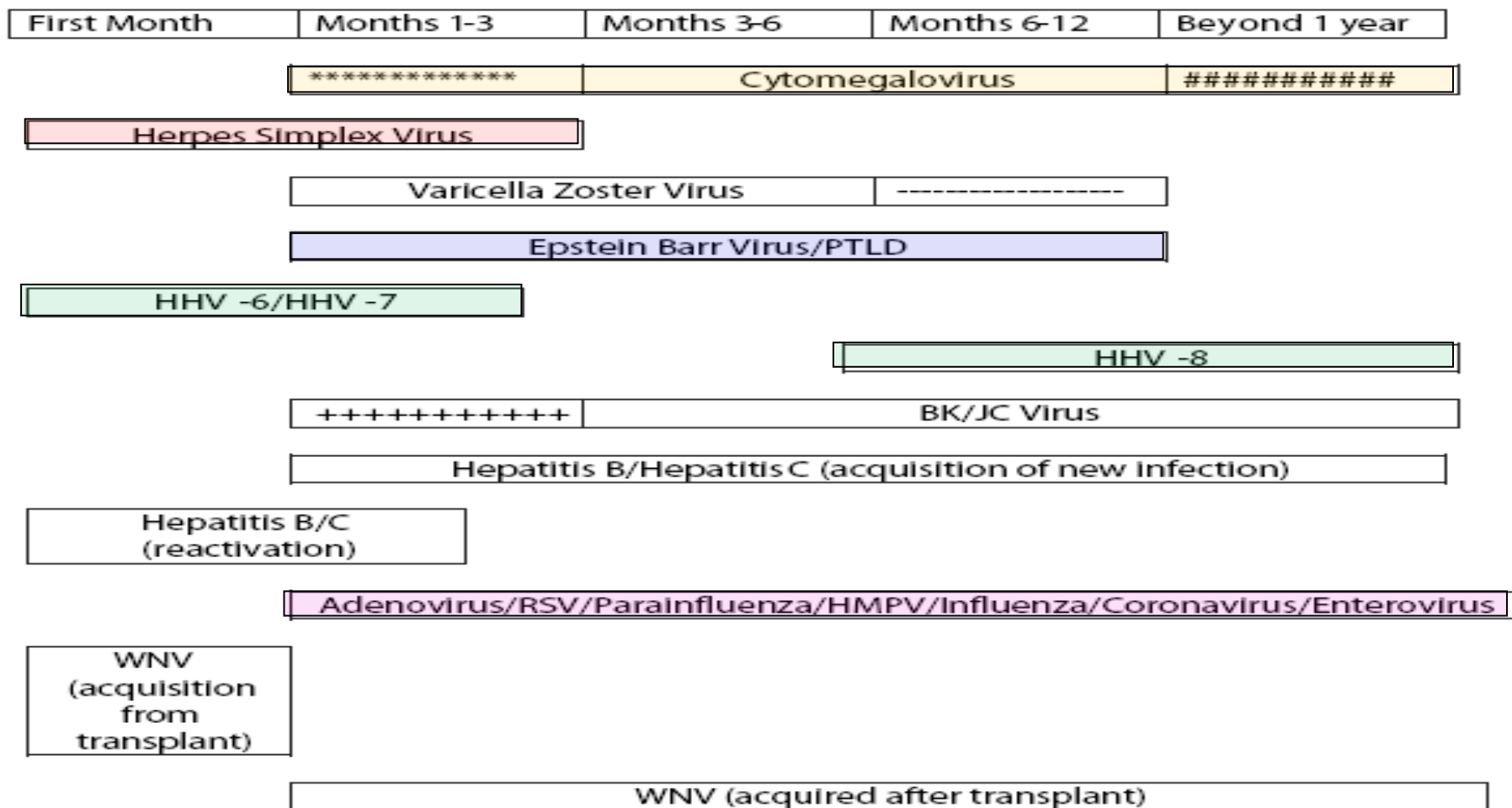


**HOSPITAL**  
UNIVERSITARIO AUSTRAL





# Tiempo de Presentación de enfermedades virales post-transplante

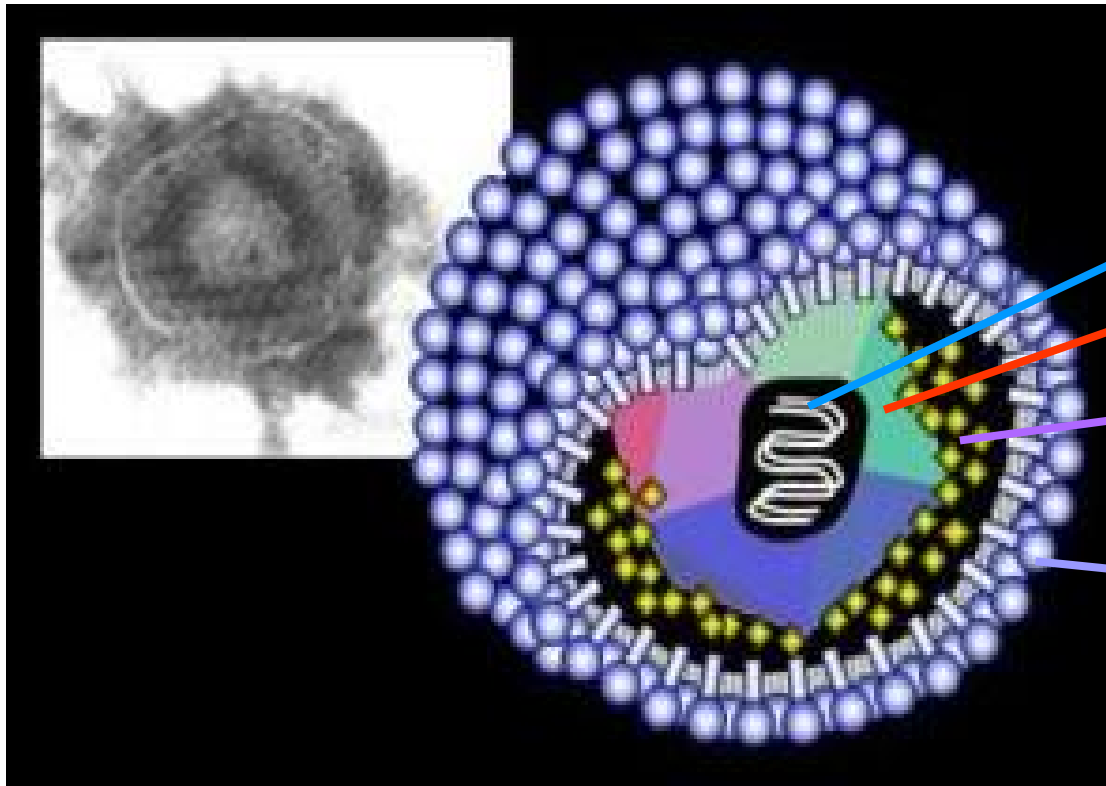


Abbreviations: PTLD = Post Transplant Lymphoproliferative Disorder, HHV = Human Herpes Virus, RSV = Respiratory Syncytial Virus, HMPV = Human Metapneumovirus, WNV = West Nile Virus

- Key:
- \*\*\* = onset of Cytomegalovirus disease in absence of prophylaxis
  - ### = onset of Cytomegalovirus disease in setting of extended prophylaxis
  - = less commonly, Varicella Zoster infection can present beyond 6 months
  - +++ = less commonly, BK virus infection can present in months 1

# CMV (Citomegalovirus)

- Herpes virus Humano tipo 5 (HHV-5)
- El más grande de los Herpesvirus



## Estructura CMV

DNA doble cadena

Nucleocapside

Icosahexaedrica

Tegumento

(Matriz proteinacea )

Capsula bicapa lipidica  
con Glicoproteinas

# Epidemiología

- Seroprevalencia de CMV en la población:  
30~90% en países desarrollados (aumenta con edad)
- Transmisión:
  - Saliva
  - Contacto Sexual
  - Pasaje Placentario
  - Amamantamiento
  - Transfusión de sangre
  - Transplante de órganos sólidos
  - TAMO

# Control Inmunológico

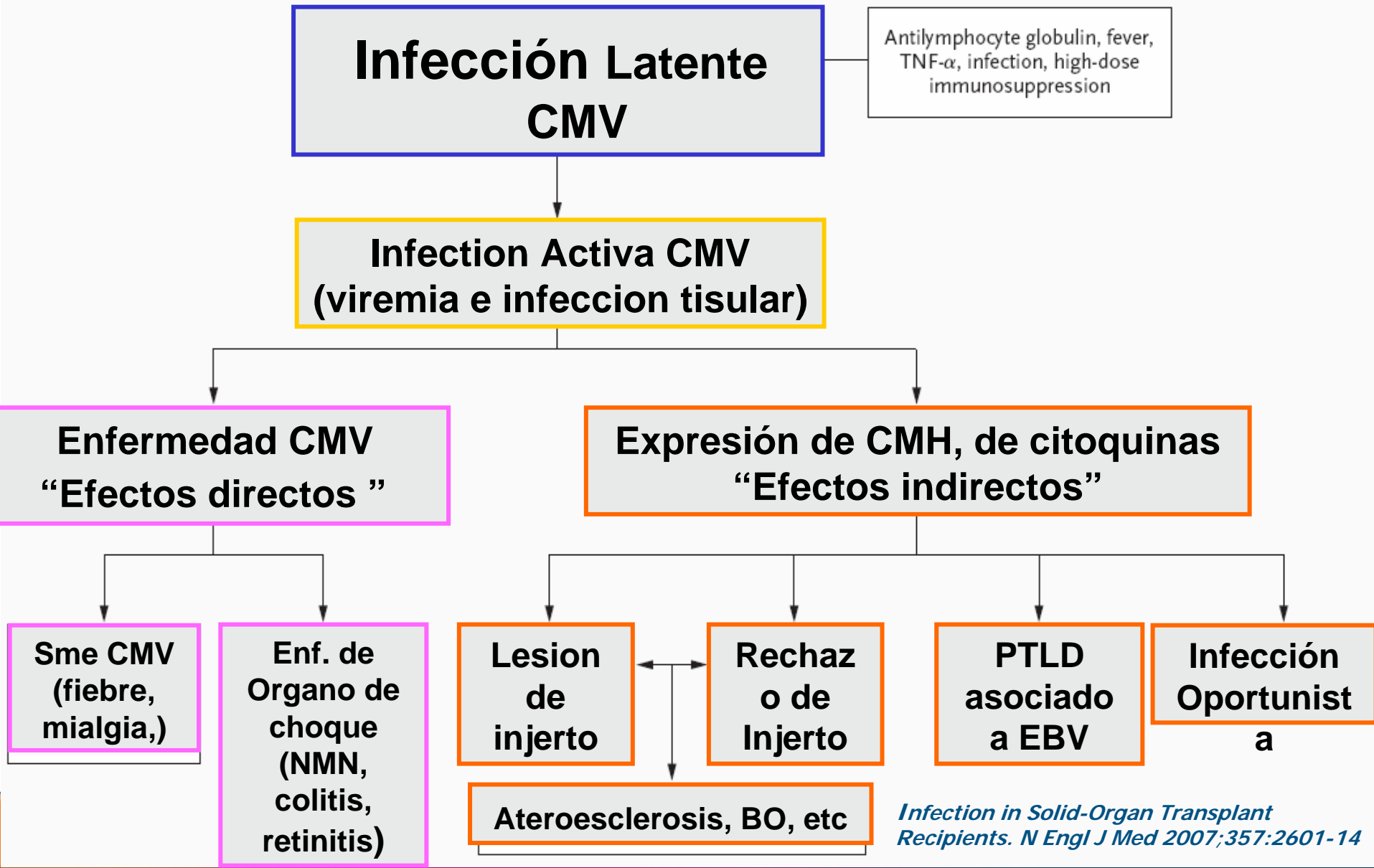
- Infección Primaria por CMV en huéspedes inmunocompetentes es asintomática.  
→ Enfermedad por CMV está generalmente restringida a los huéspedes inmunocomprometidos.
- CMV tiene la capacidad de persistir largos períodos, generar infección latente y puede reactivarse ante ciertas circunstancias.  
→ En receptores de trasplantes, la infección con CMV se contrae desde el donante o como una reactivación de CMV en el receptor.

# Importancia de la infección por CMV

- En ausencia de cualquier forma de profilaxis antiviral, la enfermedad por CMV ocurre en 20–30% de los receptores de trasplantes, la gran mayoría de los episodios se desarrollan dentro de los 90 días post-trasplante.
- Es la forma aislada más importante de complicaciones infecciosas después de un trasplante de órgano sólido (TOS).

⇒ *CMV es la mayor causa de morbilidad en receptores de TOS.*

# Hallazgos clínicos



# Hallazgos clínicos- Neumonía



A

Pequeñas opacidades centrolobulillares e Infiltrados irregulares y edema tabique

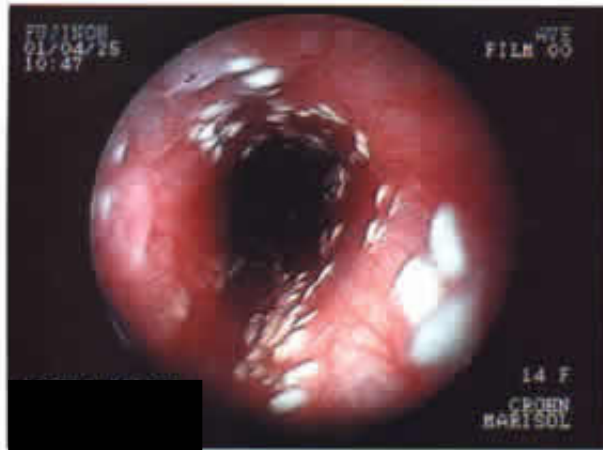


B



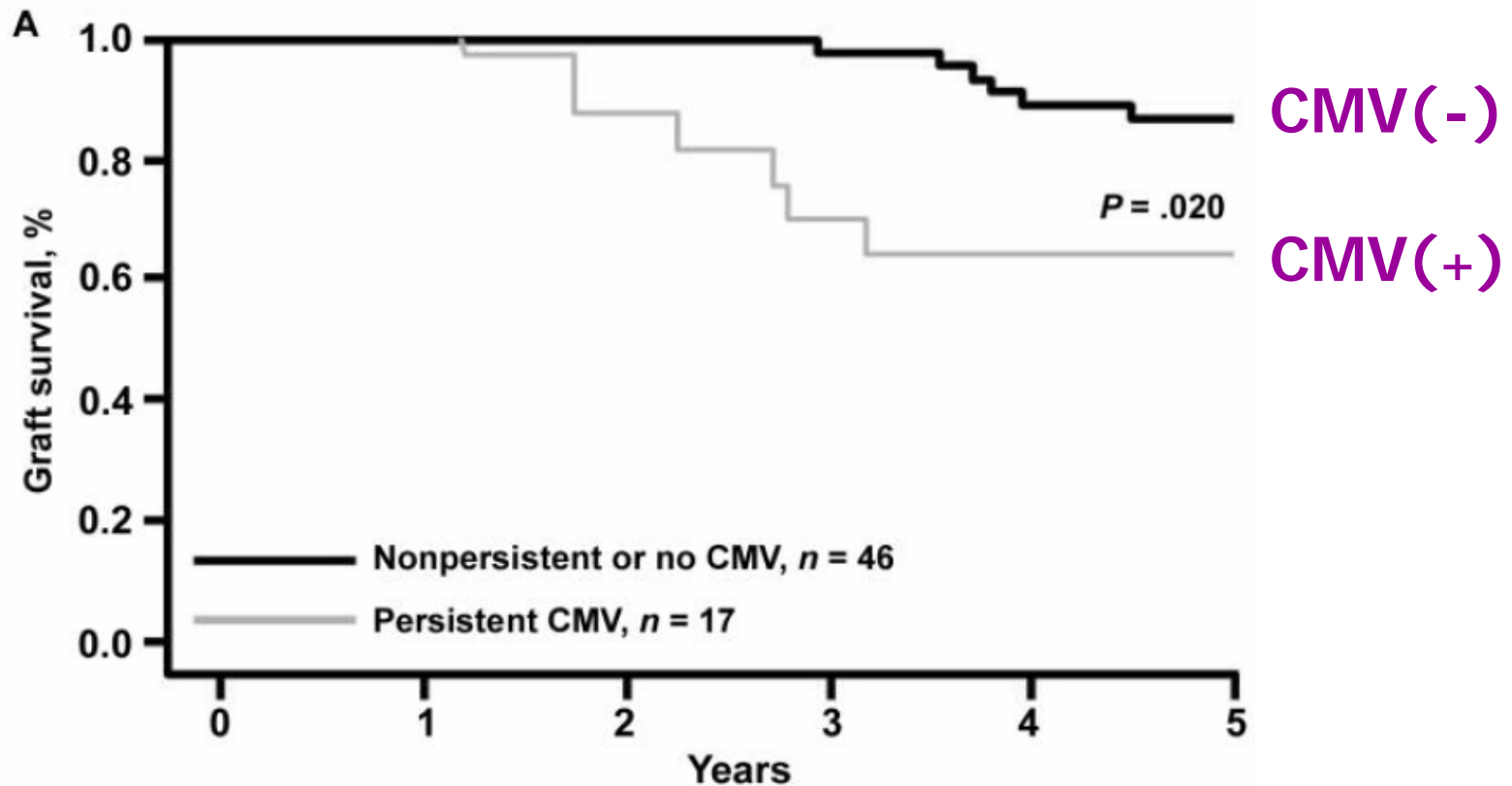
C

# Hallazgos clínicos- Colitis





# Hallazgos Clínicos– Sobrevida del injerto



Datos de seguimiento de cinco años para los pacientes con infección persistente citomegalovirus (CMV), mostrando la supervivencia del trasplante en pacientes con infección persistente, en comparación con los pacientes sin persistencia o no infección CMV

# Factores de Riesgo

- Seropositividad, falta de inmunidad preexistente específica para CMV
  - (CMV D+/R- > CMV R+ > CMV D-/R-)
- Inmunodeficiencia inducida: inmunosupresión farmacológica muy potente
- Rechazo del injerto
- GVHD aguda o crónica
- Mismatch o Donantes no relacionados
- Interacción virus-virus; otras infecciones

# Factores de Riesgo

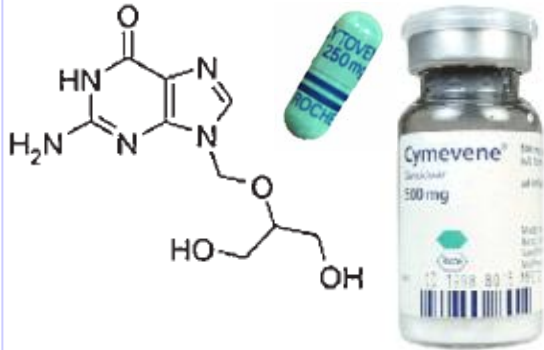
Table 2 Estimated incidence of CMV disease during the first 12 mo after liver transplantation

	Use of anti-CMV prophylaxis	
	Yes <sup>1</sup>	No
CMV D+/R-	12%-30%	44%-65%
CMV D+/R+	2.7%	18.2%
CMV D-/R+	3.9%	7.9%
CMV D-/R-	0	0
All patients	4.8%	18%-29%

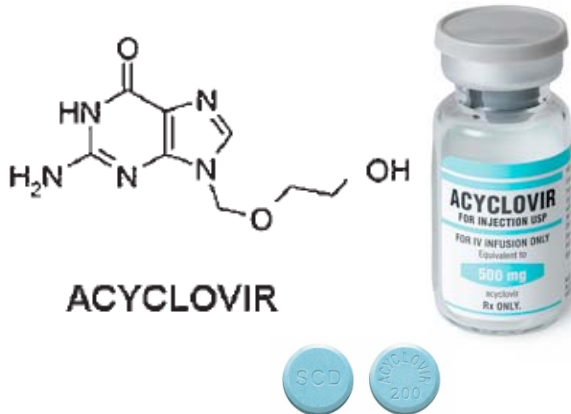
D: Donor; R: Recipient. <sup>1</sup>Most cases occur as delayed-onset CMV disease. CMV disease occurs rarely during prophylaxis with oral valganciclovir.

# Antivirales disponibles

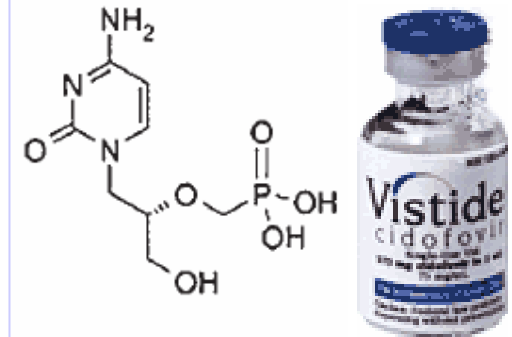
## Licensed anti-HCMV drugs



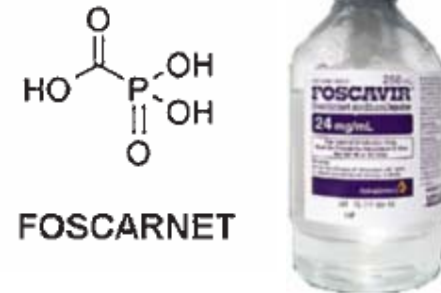
GANCICLOVIR



ACYCLOVIR



CIDOFOVIR



FOSCARNET

# Tratamiento

*Para la enfermedad por CMV establecida*

Droga de elección: **Ganciclovir EV**

# Prevención

## \* Estrategias Profilaxis vs Pre-emptive para CMV

---

### Estrategia Antiviral

---

#### **Profilaxis**

Droga es dada inmediatamente después del trasplante, antes de infección activa/reactivación

---

#### **Pre-emptive**

Drogas se da después de la detección de replicación activa de CMV

---

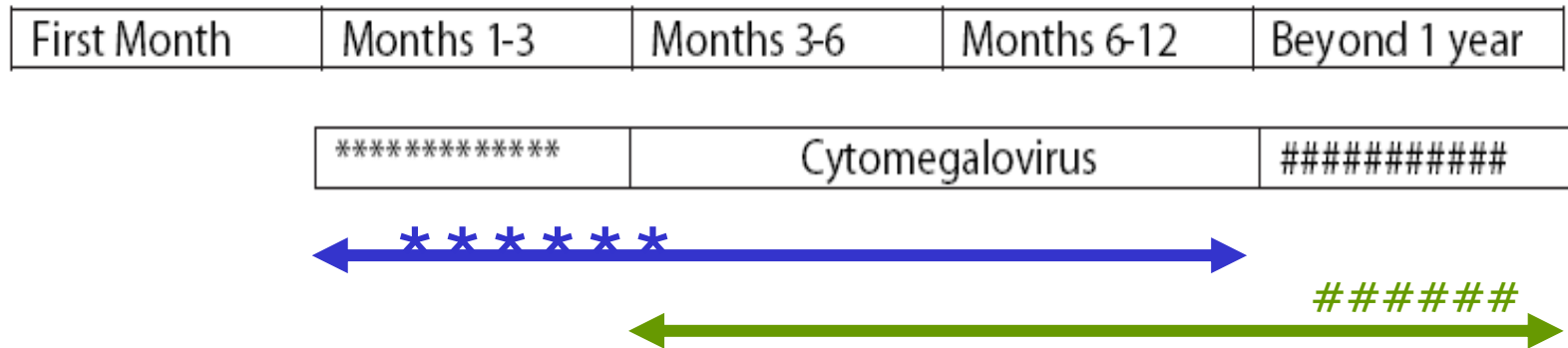
# Prevención

## Profilaxis

- **Profilaxis:** Medicamentos antivirales se administran a los pacientes en riesgo de enfermedad por CMV inmediatamente después del trasplante.
  - suprime la viremia
  - impide efectos directos de la infección por CMV
- La mayoría de las enfermedades se desarrollan dentro de **90 días post-trasplante**, sin profilaxis.
- Duración habitual de la profilaxis es **3 ~ 9 meses** después del trasplante.

# Prevención Profilaxis

## Tiempo de Presentación de enfermedades virales post-transplante



\* \* \* \* \* = onset of Cytomegalovirus disease in absence of prophylaxis  
# # # # # = onset of Cytomegalovirus disease in setting of extended prophylaxis



# Prevención

## Preemptive

- **Preemptive therapy** : Terapia antiviral es administrada para evitar la progresión de asintomática de la viremia CMV a enfermedad clínica.
  - menos episodios de enfermedad de aparición tardía por CMV
  - menor exposición con las drogas y a los posibles efectos secundarios relacionados
  - Menos CMV resistentes
- Para la “preemptive therapy”,  
La reactivación de CMV debe vigilarse agresivamente por ensayos sensibles.
  - usualmente **semanalmente**, los primeros 3–4 meses.

# Prevención

## Monitoreo

- La presencia de viremia: es el mayor factor de riesgo virológico para la progresión a enfermedad.

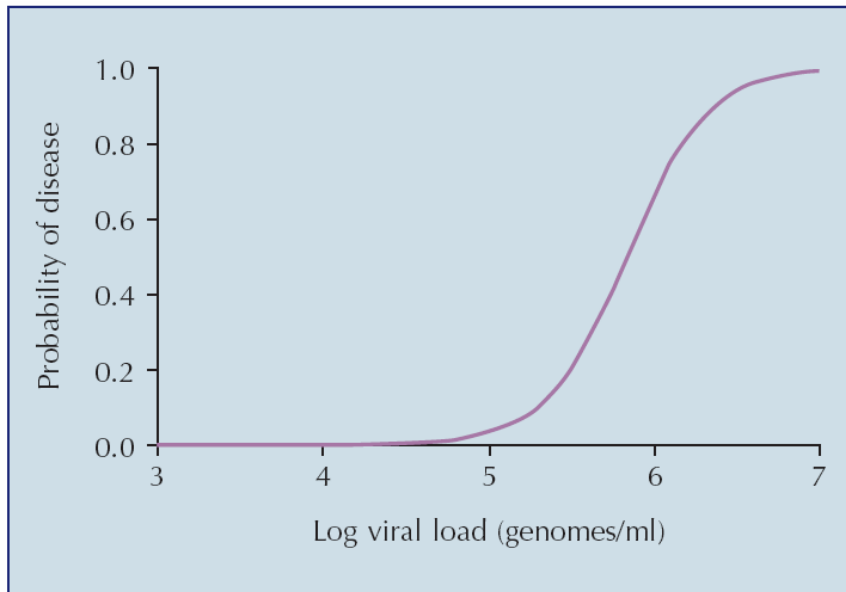


Figure 1:  
*Sigmoidal relationship between probability of CMV disease and viral load.*

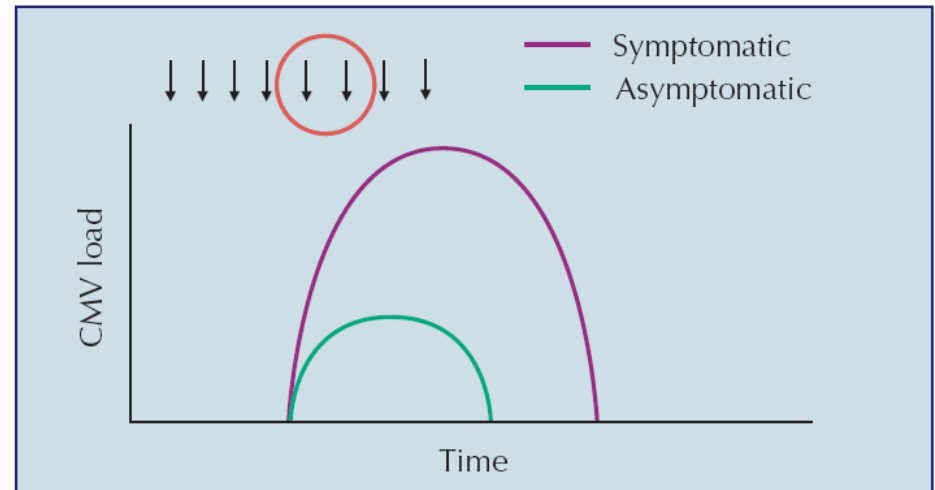


Figure 2:  
*Effective pre-emptive monitoring of CMV.*

# Prevención

## Monitoreo

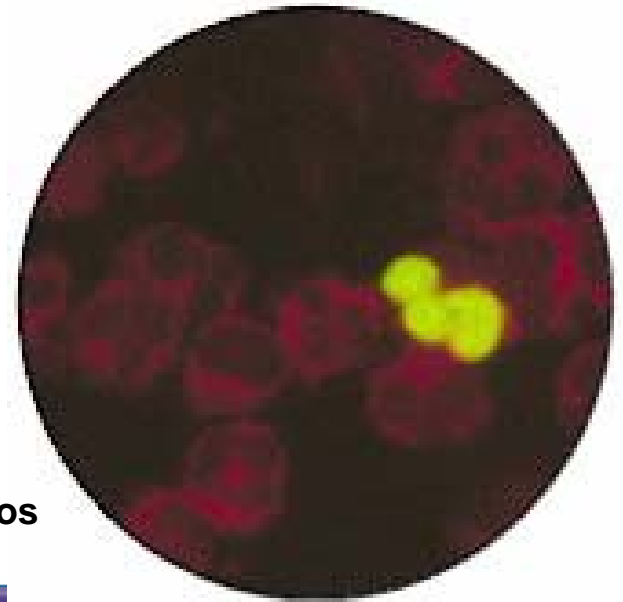
- Metodos Tradicionales
  - **Serología**; evidencia indirecta
  - **Cultivos**; muy lentos(1 ~6 sems), baja sensibilidad/especificidad (VPP 46%, VPN 83%)
- Para la predicción de iniciación o resultado de tratamientos antivirales: **se requieren metodos cuantitativos rápidos, sensibles , y eficientes**

# Prevención - Monitoreo

- **pp65 Antigenemia**

- prueba más práctica y útil clínicamente
- sensibilidad 89 ~ 100%, especificidad 92 ~ 96%
- altos niveles correlacionan con enfermedades de CMV, bajos niveles correlacionan con infección asintomática
- cae en respuesta al tratamiento, y finalmente se convierte en cero con un tratamiento exitoso.

**CMV pp65 antigens  
en nucleo de neutrofilos**



# Prevención - Monitoreo

- pp65 antigenemia: Valor de Corte?
  - En D+/R+ or D-/R+ TOS
    - Enfermedad CMV en 400-500/200.000
    - Iniciar el tratamiento; 100/200.000
    - Terminación de terapia: 0/200.000 en 2 mediciones consecutivas

# Prevención - Monitoreo

- **PCR CMV (Reaccion Polimerasa en cadena) Detección DNA**
  - detecta CMV 7 ~ 10 días anteriores a la antigenemia, pero permanece positivo más tiempo después de TOS
  - Sensibilidad 100%, la especificidad 67%
  - Cuantitativa!!
- **ARNm pp67 (mRNA)**
  - prueba cualitativa replicación viral activa
  - sensibilidad 25 ~ 56%, especificidad > 98%

# Guías de Prevención



# International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

*Camille N. Kotton,<sup>1,10</sup> Deepali Kumar,<sup>2</sup> Angela M. Caliendo,<sup>3</sup> Anders Åsberg,<sup>4</sup> Sunwen Chou,<sup>5</sup> David R. Snydman,<sup>6</sup> Upton Allen,<sup>7</sup> and Atul Humar<sup>2</sup>; on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group<sup>9</sup>*

---

Cytomegalovirus (CMV) remains one of the most common infections after solid organ transplantation, resulting in significant morbidity, graft loss, and occasional mortality. Management of CMV varies considerably among transplant centers. A panel of experts on CMV and solid organ transplant was convened by The Infectious Diseases Section of The Transplantation Society to develop evidence and expert opinion-based consensus guidelines on CMV management including diagnostics, immunology, prevention, treatment, drug resistance, and pediatric issues.

**Keywords:** Cytomegalovirus, Prophylaxis, Resistance, Ganciclovir, Valganciclovir.

*(Transplantation 2010;89: 779–795)*



# PEDIATRIC ISSUES IN CMV MANAGEMENT

**TABLE 1.** Quality of evidence on which recommendations are based

Grade	Definition
I	Evidence from at least one properly randomized, controlled trial
II-1	Controlled trials without randomization
II-2	Cohort or case-control analytic studies
II-3	Multiple time series or dramatic uncontrolled experiments (including data on new therapies that were not collected in a randomized fashion)
III	Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Adapted from CDC (1).

# RECOMENDACIONES DEL CONSENSO

- Dado el desafío de caracterizar serostatus de donante y receptor en menores de 18 meses, mayor nivel de riesgo para propuestas de prevención de CMV (III).
- En general, los principios que guían el uso de profilaxis en adultos son similares en niños definidos por serostatus CMV de donante y receptor. Los regímenes recomendados están ampliamente basados en opinión de expertos.
- La profilaxis es preferida a la terapia preferencial (preemptive therapy) para la mayoría de los pacientes pediátricos (III). La mayoría de los expertos recomienda al menos 3 meses de profilaxis. Duraciones mayores representan una alternativa aceptable en niños
- Las dosis, farmacocinética y eficacia de prevención en CMV usando valganciclovir requiere mayor estudio en niños. Puede usarse en mayores de 12 años (III).



# MANEJO DE INFECCION POR CMV EN TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Hospital Universitario Austral

**Objetivo:** Comparar infecciones por CMV, rechazo y sobrevida entre los que fueron Mismatch y los que no, ambos recibiendo terapia preferencial con ganciclovir cuando positivizaron la antigenemia.

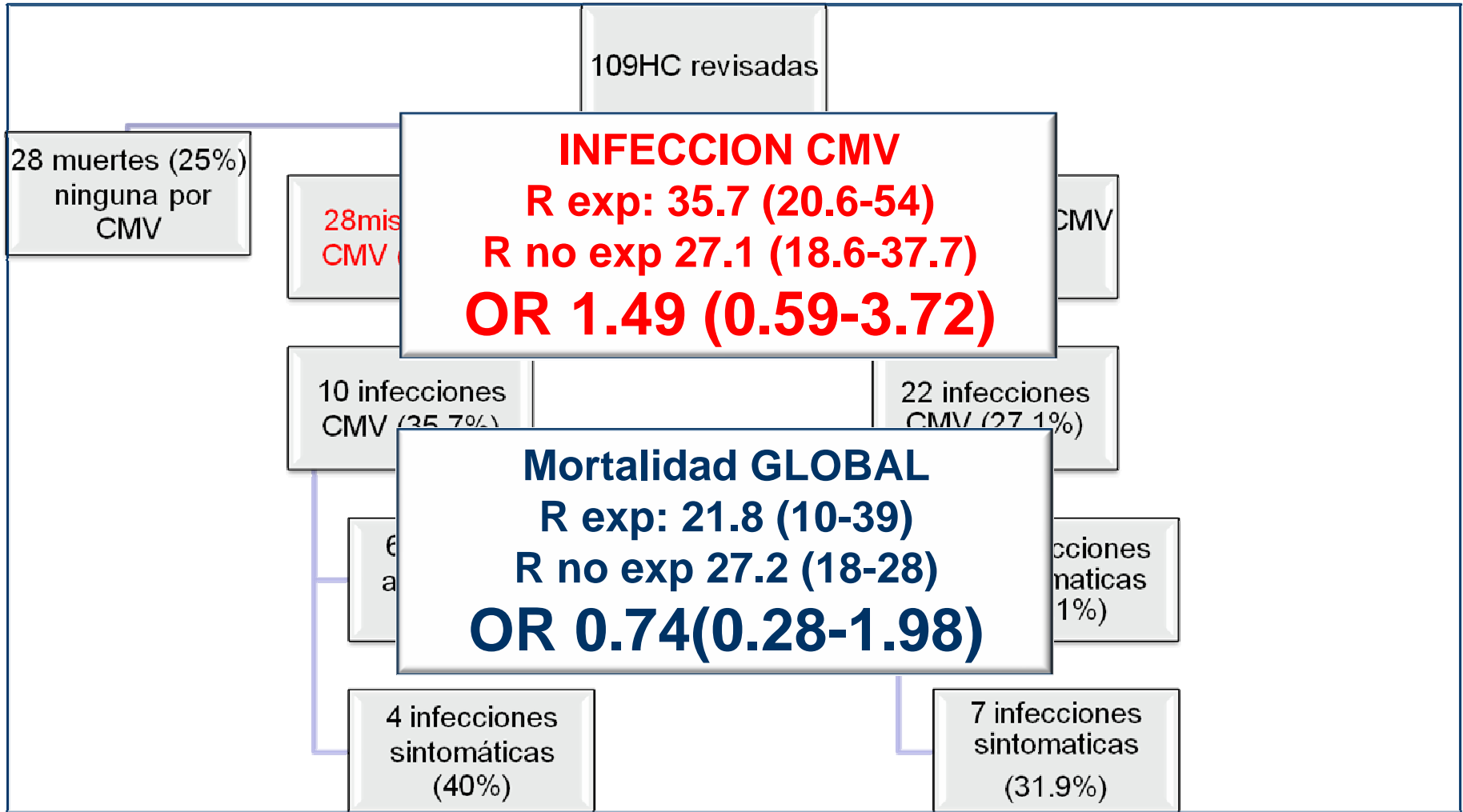
**Diseño:** Cohorte retrospectiva.

**Población:** pacientes menores de 16 años con trasplante hepático en nuestro centro en los últimos 9 años.

**Variable predictora:** Presencia de D+/R- (Mismatch)

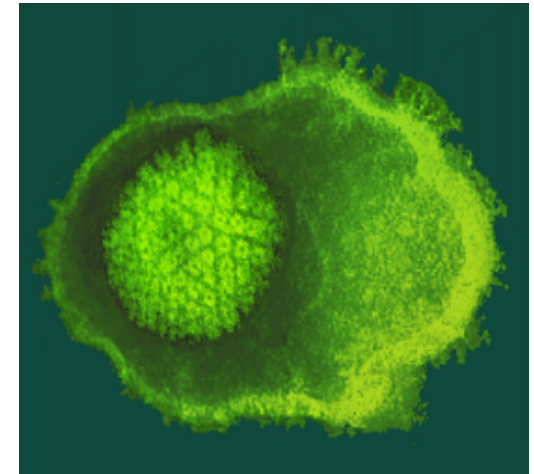
**Variables de resultado:** episodio de infección, muerte.

## Información preliminar:



# EBV

- Virus herpes que infecta a toda la población
- Persiste a través de la vida del huesped
- Infección suele ser benigna pero es el virus prototípicamente puede transformarse
  - Linfoma de Burkitt
  - Linfoma no-Hodgkin y Hodgkin
  - Linfoma NK
  - Carcinoma nasofaríngeo
  - leiomiomasarcoma
  - post-transplant lymphoproliferative disorders ( PTLD)



# Infección con EBV

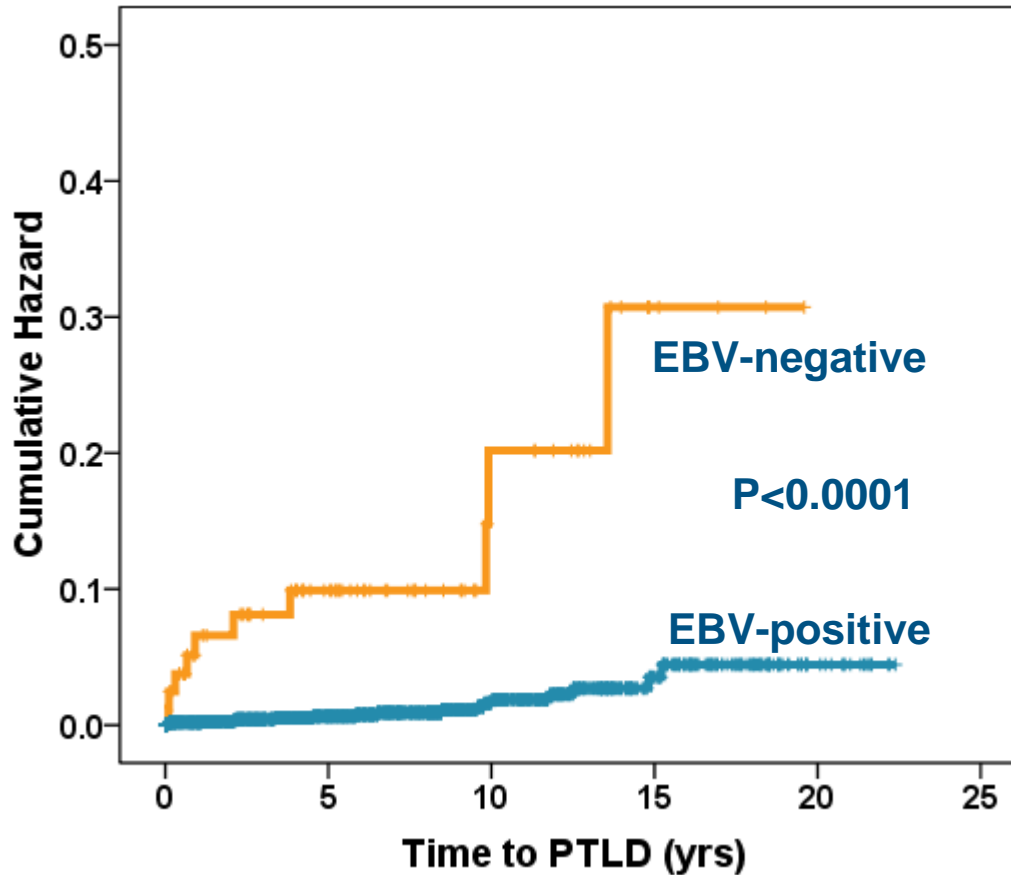
- Transmitido a través del intercambio de saliva
- > 90% tienen inmunidad EBV a los 40 años
  - Adquirida en la infancia; usualmente subclínica
  - Adquirida en adolescencia o adultez joven 25-75% desarrollan mononucleosis
- Transmisión desde donantes para EBV es casi universal en caso de D + R-

# Infección con EBV

- Susceptibles a 1º infección por EBV tienen 5-75 veces mas riesgo de PTLD comparados con receptores EBV seropositivos.
- En receptores seropositivos, el rol relativo de reactivacion vs. reinfeccion no se conoce

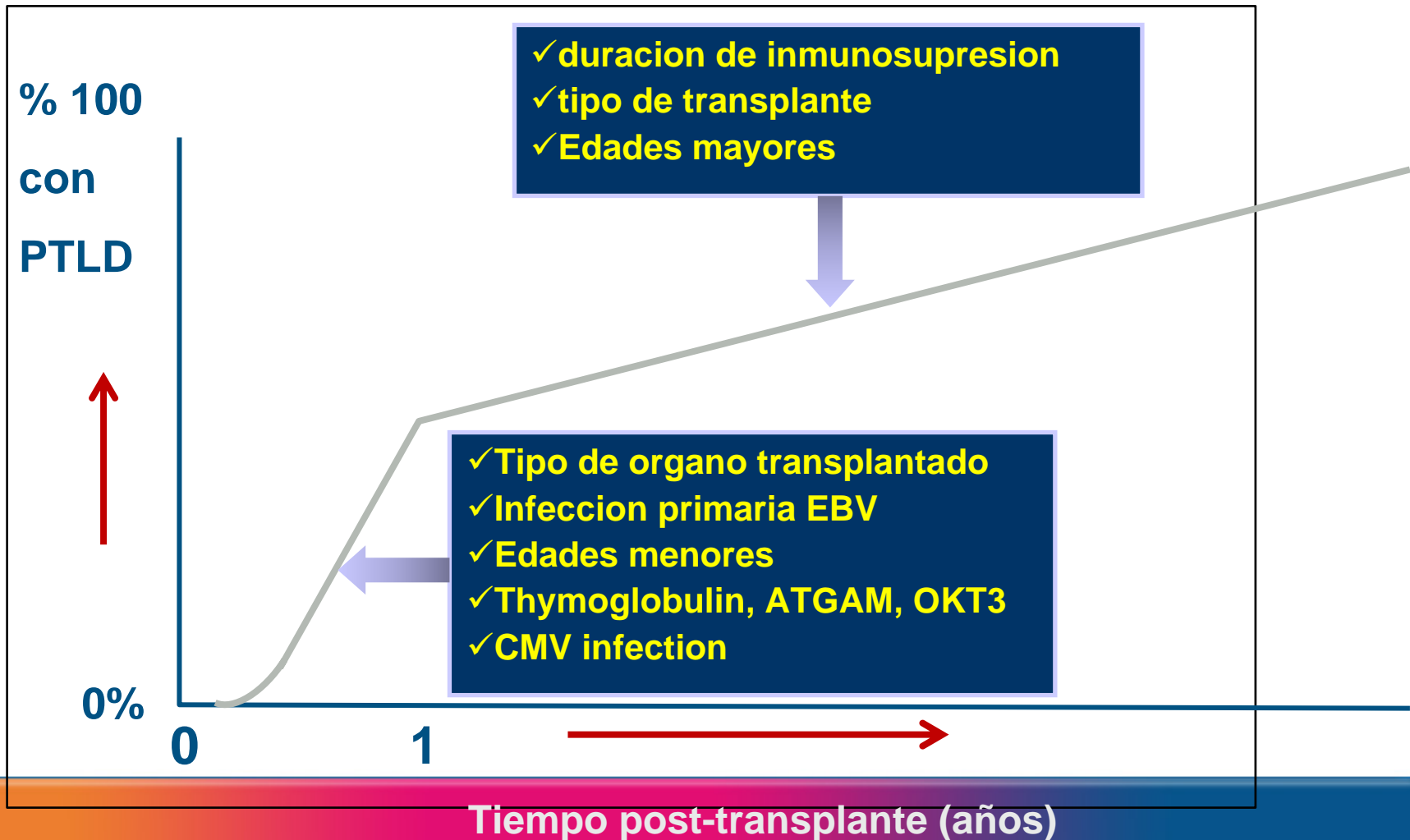


# PTLD y serología EBV



PTLD definido como desarrollo de linfoma No Hodgkin (N=25) o Hodgkin (N=3).

# Factores de riesgo para PTLD



# Monitoreo de Carga Viral

- Altas cargas virales de EBV (VL) no son lo suficientemente específicas para confirmar el diagnóstico de PTLD
- En los receptores de Tx con alto riesgo de PTLD asociado a EBV, la carga viral de EBV ha mostrado:
  - Buen VPN(>90%)
  - Pobre VPP(25-65%)

# Rol de la profilaxis antiviral

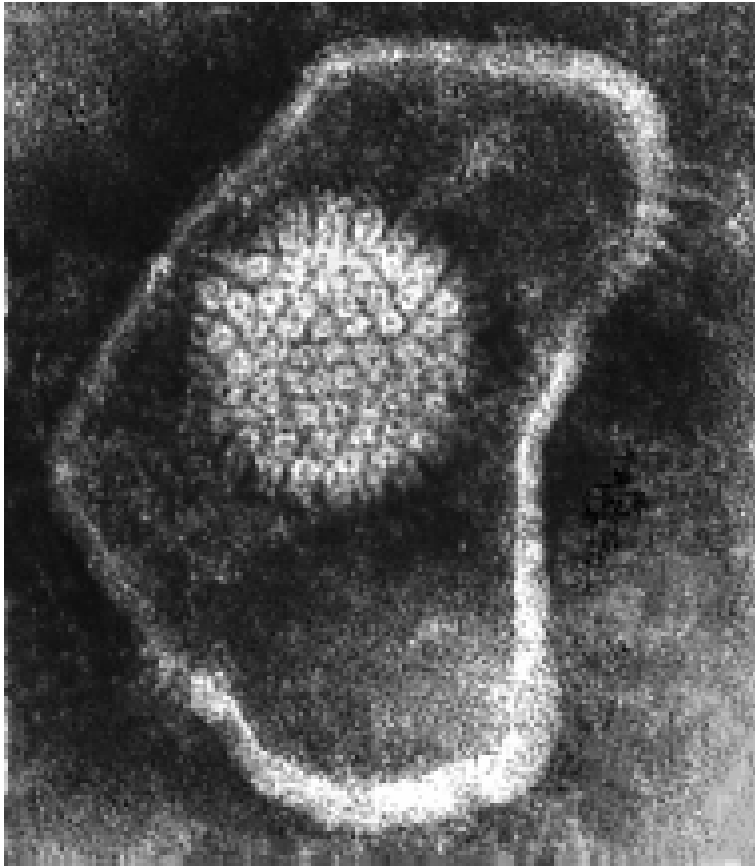
## Antivirales

- no existen ECAs para valorar el rol de antivirales en casos de EBV D+/R-
- Datos de registros sugieren que no hay beneficios con aciclovir ni ganciclovir
- Algunos estudios retrospectivos mostraron que la profilaxis antiviral podría reducir la incidencia de PTLD
- Se ha incorporado en algunos centros como estandar de cuidado.

## IVIG

- 2 ECA (IVIG vs. placebo y IVIG/ganciclovir vs. ganciclovir solo) fueron inconsistentes

# Herpes simplex virus



**HSV-2 virus.**

(Cortesía de Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)

# Herpes Simplex Virus

## Individuos normales

- **La infección primaria por HSV ocurre en la infancia, la mayoría de las infecciones son asintomáticas o con gingivoestomatitis.**
- **El virus se vuelve latente en los ganglios craneoespinales.**
- **El virus puede entonces ser reactivado por varios desencadenantes, como estrés, infección, luz solar, inmunosupresión.**

# Herpes Simplex Virus

## Individuos Inmunocomprometidos

- **Pacientes con TOS** están a riesgo de una enfermedad severa por HSV.
- Puede manifestarse en forma local o como infección diseminada.
- **Acyclovir** es la droga de elección para el tratamiento de estos pacientes.
- **Acyclovir** es actualmente rutinariamente indicado para la profilaxis en pacientes que reciben TOS al menos los primeros 6 meses después de la cirugía.

# Historia Natural de HHV-6

- **Variante A (HHV-6A)** **Enfermedad Desconocida**
- **Variante B (HHV-6B)**  
**1<sup>o</sup> infection in 1<sup>ros</sup> 2 años de vida** **Exantema subit**  
**Infección recurrente** **Encefalitis**



# HHV-6 cromosómicamente integrado (CIHHV-6)

- **HHV-6A o B (aprox. 75% B)**
- **Prevalencia 1%**

*Leong, 2007; Tanaka-Taya, 2004*

- **Transmision vertical**  
desde la madre o el padre  
*Daibata, 98, 99, Tanaka-Taya, 2004*

- **Característica de alta carga de HHV-6 ADN persistente**

7.0 ( $\log_{10}$  copies/ml) sangre

5.3 ( $\log_{10}$  copies/ml) suero

**Sin Indicios de infección activa**

**Ninguna respuesta virológica a GCV, foscarnet, cidofovir**

# Definiciones (1)

- **Primoinfeccion:** HHV-6 o anticuerpos HHV-6 en un individuo previamente seronegativo.

*Nota 1: anticuerpos HHV-6A y b son indistinguibles*

*Nota 2: difíciles de interpretar en niños mayores & adultos*

- **CIHHV-6:** característica & persistente altos valores de ADN HHV-6 en la sangre o suero

# Profilaxis anti-HHV-6

- No se recomienda (III)

# **Recomendaciones para manejo de (KSHV o HHV-8) de virus de herpes asociados a sarcoma de Kaposi**

# Transmision

- **Sexual: prevalencia alta en hombres homosexuales & bisexuales**
- **No sexual: en zonas de alta endemicidad, probablemente a través de la saliva**
- **latrogenica: transfusión de sangre y la donación de órganos**

# Epidemiología

<b>Prevalencia Ac KSHV (%) / KS</b>	<b>Region</b>	<b>Grupos de riesgo</b>
<b>0-5/baja</b>	<b>Norte America Europe Occidental Asia</b>	<b>Homosexuales Receptores TOS</b>
<b>5-20/ intermedio</b>	<b>Mediterranean Middle East Caribbean</b>	<b>Homosexuales Receptores TOS Adultos mayores</b>
<b>&gt;50/alta</b>	<b>Africa</b>	<b>Niños Adultos mayores</b>

# Diagnostico de infección KSHV

- **No hay tecnicas diagnosticas corrientemente aceptadas**
- **Deteccion cuantitativa de ADN en sangre**
- **Detección de Anticuerpos son de S & E variable**

# Profilaxis anti-KSHV

- No se recomienda (III)





**Riesgo de  
Infecciones  
Virales**

**Profilaxis con  
drogas?**

**Paciente  
vulnerable**

**MUCHAS GRACIAS!!**

