



# Enfermedad por CMV: como diagnosticamos y cuándo tratamos ?

Dr. José Marcó del Pont

Infectología Pediátrica

Hospital Italiano Buenos Aires

7º Congreso Argentino de Infectología  
Pediátrica. Córdoba 2014



# Citomegalovirus

## Epidemiología

- Familia *Herpesviridae*

    Infección primaria ----- Reactivaciones

- En países desarrollados: 40% adultos inmunes
- En países subdesarrollados: 80% adultos inmunes
- Transmisión:  
    Vía horizontal, vía sexual, transplacentaria,  
    transfusiones, órganos transplantados

# Citomegalovirus

## Embarazo:

- Es la infección intrauterina más frecuente
- Argentina: 1500 RN afectados/ año

## Adulto:

- 90 % Asintomáticos
- 10% Síndrome mononucleósico
- El virus persiste de por vida

# CMV

- ***Enfermedad congénita:*** sintomática o asintomática, corioretinitis, microcefalía, calcificaciones, hepatitis, retardo madurativo, hipoacusia, trastornos de aprendizaje, etc
- ***Huésped normal:*** síndrome mononucleosido. Enfermedad autolimitada
- ***Huésped inmunosuprimido:*** síntomas de acuerdo al órgano afectado

# Epidemiología

- El citomegalovirus (CMV) es un virus del grupo herpes que causa infecciones en el 30- 80% de los pacientes trasplantados.
- El CMV tiene unos efectos directos e indirectos en la evolución del paciente y del injerto.
- El periodo de mayor riesgo de infección por CMV tras el trasplante se produce entre el 1-6 mes.
- De acuerdo a los antecedentes categorizar a los pacientes en alto y bajo riesgo de enfermar por CMV.

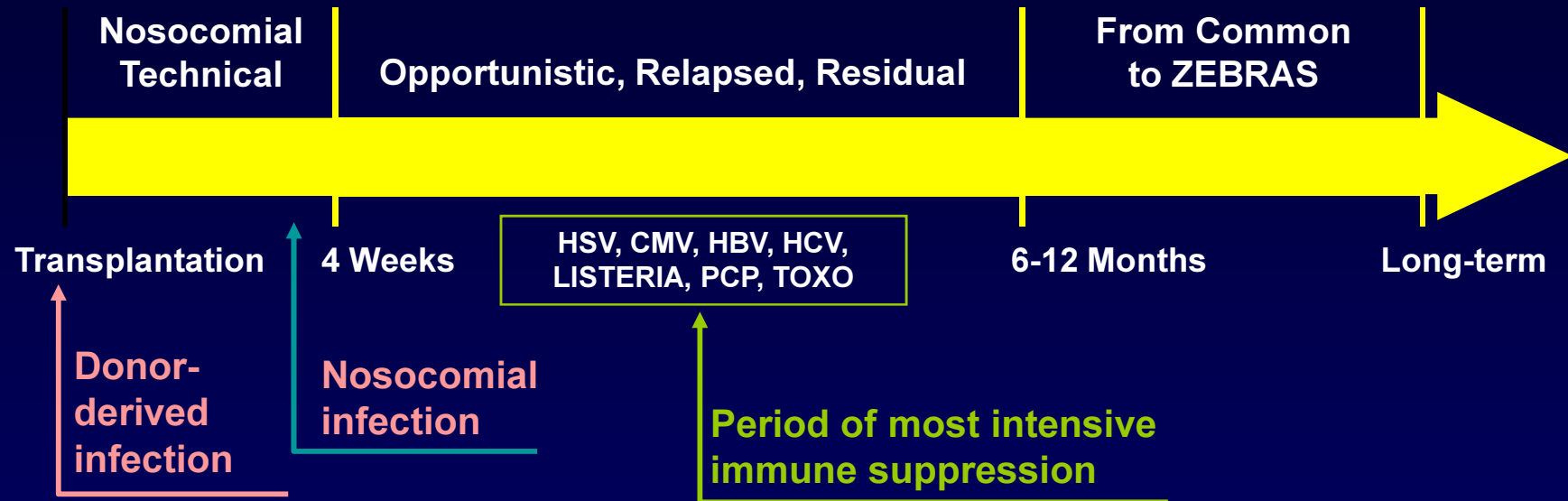
# CMV: infección - enfermedad

- *CMV infección:* aislamiento de CMV o proteínas virales o ácido nucleico en cualquier fluido corporal o tejido.
- *CMV enfermedad:* síndrome clínico compatible con CMV y la detección del CMV por pruebas de laboratorio o por biopsia de órgano afectado
- *Es importante determinar si estamos frente a una primoinfección o reactivación*

# Factor de riesgo para CMV en el paciente trasplantado

- **Bajo riesgo:** donante y receptor negativo, Otros receptores seropositivos.
- **Alto riesgo:** donante (+) receptor (-) (mismatch).  
Uso de GAL, GAT, OKT3, Alemtuzumab, Graft vs Host, tx pulmón, intestino, reno-pancreático.
- Profilaxis: ganciclovir., valganciclovir, Gammaglobulina anti CMV

# The Timeline of Posttransplant Infections



## Common Variables in Immune Suppression

- ◆ Rejection, antirejection therapy, new agents
- ◆ Neutropenia, lymphopenia
- ◆ Viral coinfection (CMV, HCV, EBV)

HSV, herpes simplex virus; CMV, cytomegalovirus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PCP, *Pneumocystis carinii* pneumonia; TOXO, toxoplasmosis; EBV, Epstein-Barr virus.



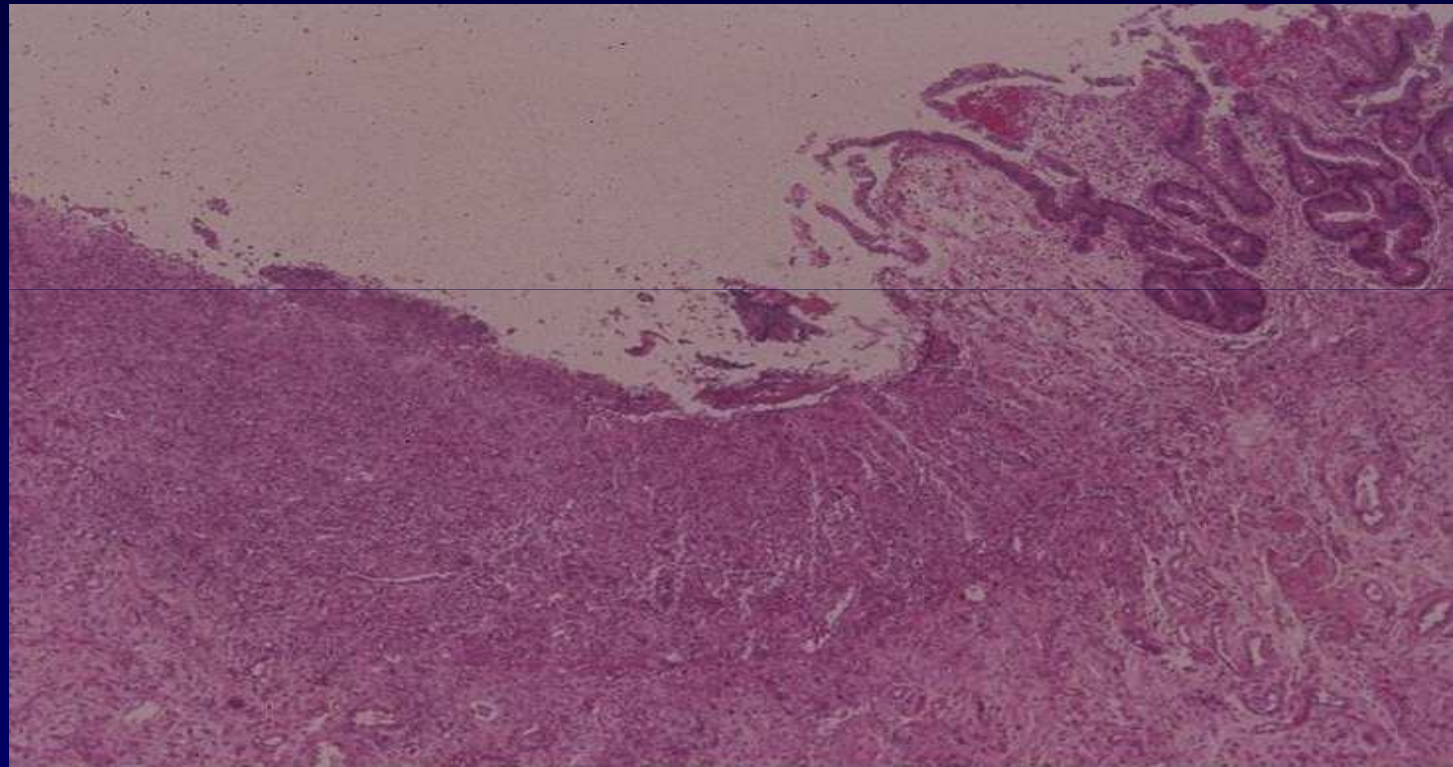
# CMV: importante patógeno después del trasplante de órganos

- Efectos relacionados a enfermedad invasiva
- Enfermedad en órgano choque: hepatitis, colitis, pneumonitis, nefritis, retinitis, encefalitis.
- Viremia asociado con fiebre, malestar, artralgia, neutropenia (mielosupresion) = “CMV syndrome”
- Efectos celulares indirectos de infección o inflamación que favorecen la infección por gérmenes oportunistas, injuria del graft, o rechazo del graft, PTLD
- El Rol de la infección asintomática por largo tiempo es desconocido

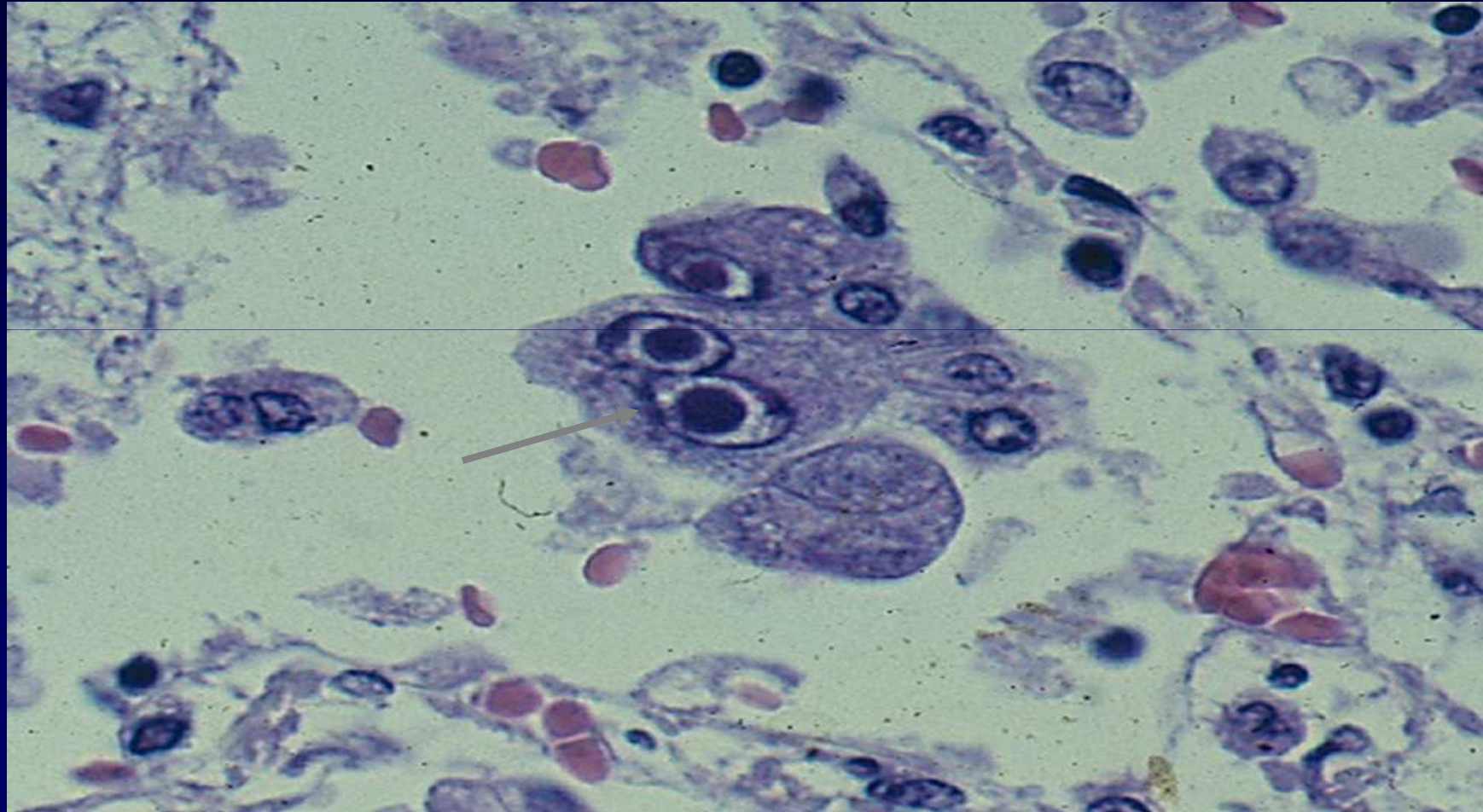
# Riesgo de infección CMV

Status serológico	Infección %	Enfermedad %	Profilaxis
D + R -	70 - 100	56 - 80	12-30%
D + R +	50 - 80	27 - 30	2,7%
D - R +		0 - 27	3,9%
D - R --		< 5	0

# Colitis por CMV



# CMV Infección pulmonar en un paciente con trasplante renal



# Diagnóstico de Infección por CMV

- Los test serológicos son de utilidad para determinar el riesgo de infección en huéspedes inmunocomprometidos (diagnóstico de enfermedad aguda en huéspedes normales)
- Los test cuantitativos (carga viral) son útiles para seguimiento para poder determinar la respuesta al tratamiento
- Test moleculares son considerados más sensibles pero requieren de un laboratorio específico y tienen mayor costo económico

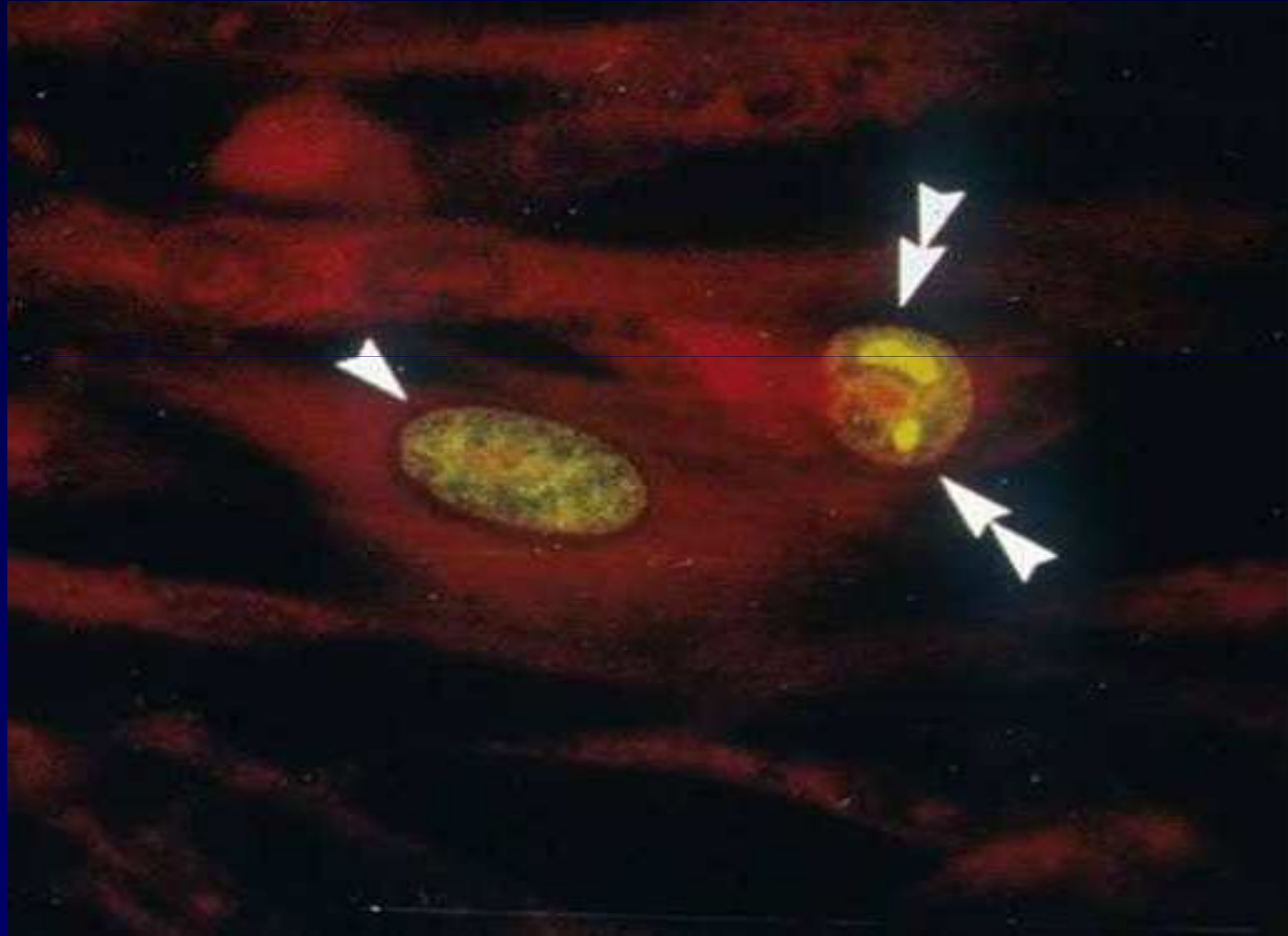
## Diagnóstico

- Serología IGG - IGM . Estado previo, ojo la edad
- Cultivo
- Shell vial (early antigen) cultivo rápido
- Antigenemia assay CMV pp65 Ag. es rápida y sensible, dando un mejor valor predictivo positivo que el cultivo rápido (shell vial)
- PCR amplificación: Cualitativo
- PCR cuantitativo Carga viral
- Anatomía Patológica

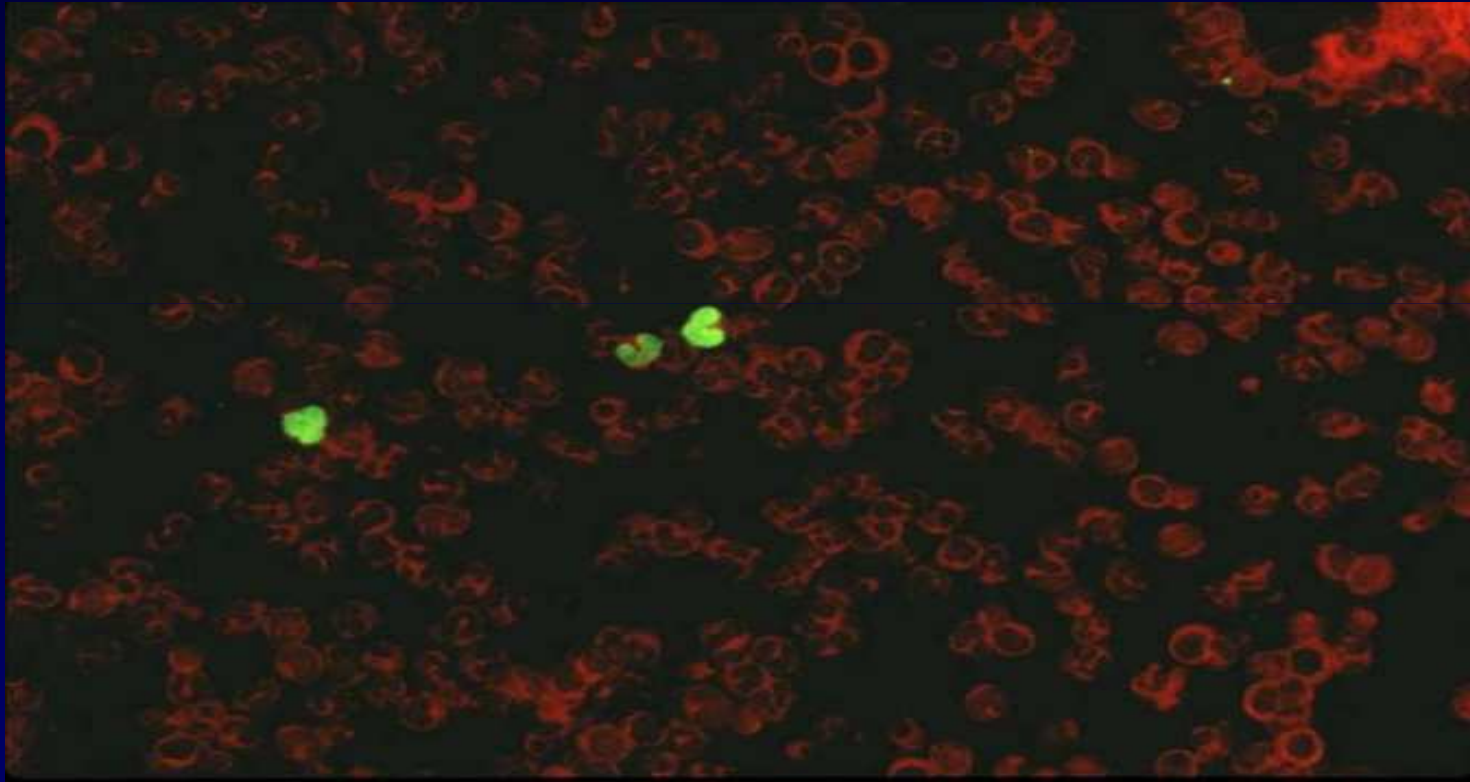
Humar A et al. *Am J Transplant.* 2004;4:644-649



# Shell vial



# Antigenemia assay





# Cultivo



# Ag pp65 vs Carga viral

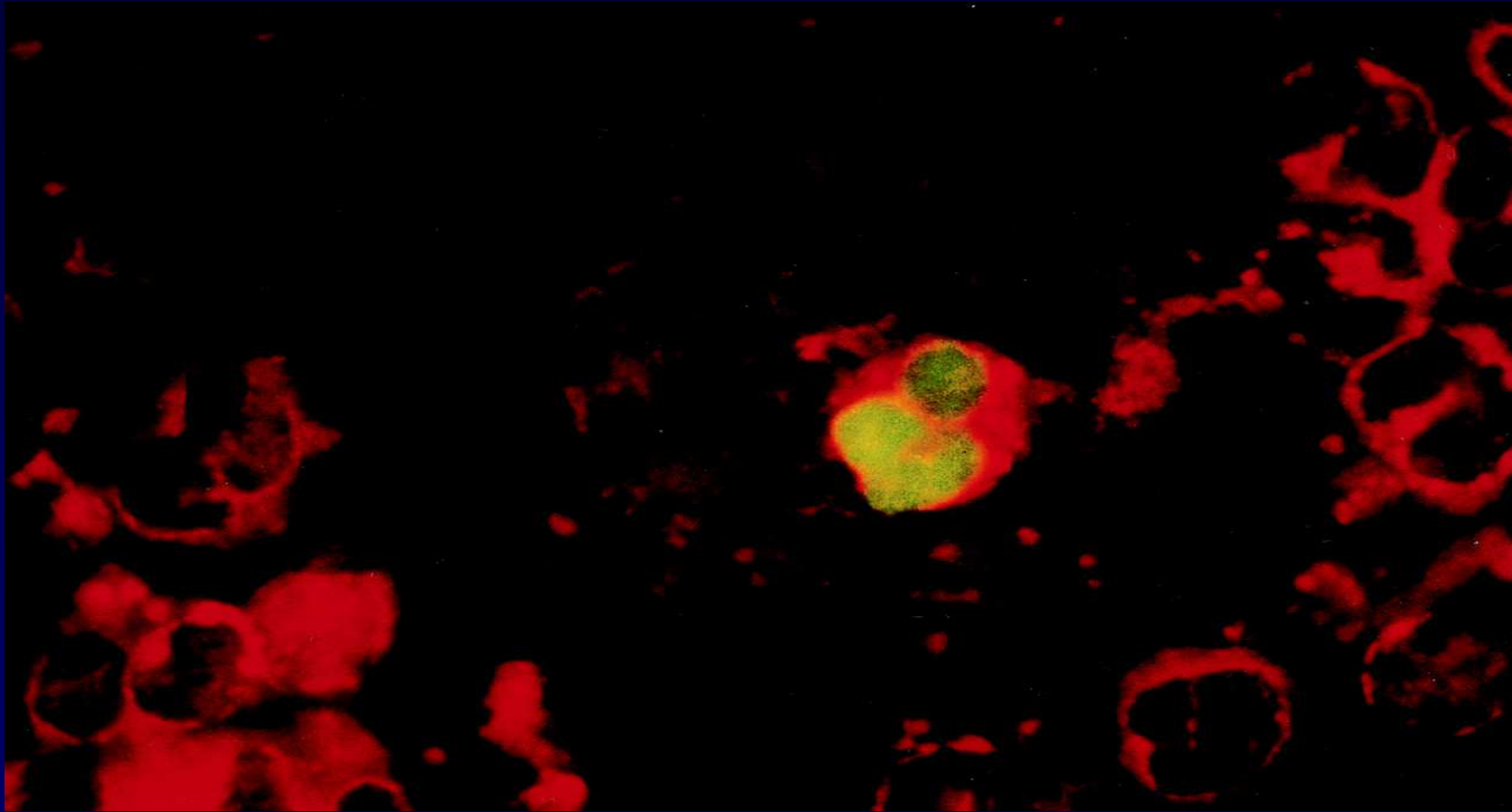
Monitoreo de la aparición de enfermedad por CMV en receptores de T.O.S y de TCHP.

	E	S
• Ag pp65	> 90%	27%
• RT-PCR	> 90%	94%
• Ag pp65: falsos negativos en		
✓ Neutropenia		
✓ Enfermedad GI		

*Marchetti S., et al. New Microbiologica 2011;34:157-164*

# PCR cuantitativa (Carga viral)

- Convencional vs Real Time
- **Más sensible, precoz que Ag pp65**
- Altas cargas virales se relacionan con enfermedad
- Más caro
- Sangre ( > sensibilidad) o plasma
- No standarización. Mucha variabilidad entre centros
- Valor de corte: Cada centro (2000-5000 copias/ml)



## Tratamiento: todo paciente con enfermedad

	<i>Dosis</i>	<i>Vía</i>	<i>Tiempo</i>
Ganciclovir tratamiento	10mg/kg/d	2 dosis EV	14-21 días
Ganciclovir oral	1-3 gr	2 dosis diarias VO	Período de riesgo
Cidofovir	5mg/kg/d		
Foscarnet tratamiento mantenimiento resistencia al ACV	180mg/kg/d 90-120mg/kg/d 80-120mg/kg/d	3 dosis EV 1 dosis EV 3 dosis EV	14-21 días

# Duración del tratamiento

- Hasta la resolución de los síntomas
- Carga viral negativa en dos controles
- No menos de 2 semanas

*Reduce la posibilidad de recurrencia*

Mayor duración: carga viral elevada al inicio y en infección primaria

# Estrategias para Prevención de la enfermedad por CMV

- Screening de la sangre y órgano del donante
  - Reducción del riesgo con sangre irradiada
- Inmunización activa – nada hasta ahora
- Inmunización pasiva
  - Immunoglobulin (Ig) de pool - policlonal IgG
  - CMV hiperimmune policlonal globulin (pooled antibody)
  - Anticuerpos Monoclonales anti CMV
- Profilaxis con antivirales
- Reducción del uso de anti-lymphocyte como así también el grado de inmunosupresión

# Estrategias de prevención

- **Profilaxis universal:** antivirales durante 3 a 6 meses postrasplante todos los pacientes excepto D- R-
- **Profilaxis selectiva:** antivirales 3 a 6 meses postrasplante a los de alto riesgo
- **Tratamiento anticipado (preemptive therapy):** bajo riesgo, antivirales a los cuales se le identifica viremia
- **Monitoreo:** semanal hasta el 3 mes, quincenal hasta 6 mes y mensual hasta el año de realizado el trasplante

*Humar A., et al. Am J Transplant 2009; 9 (suppl 4):S78-S86*

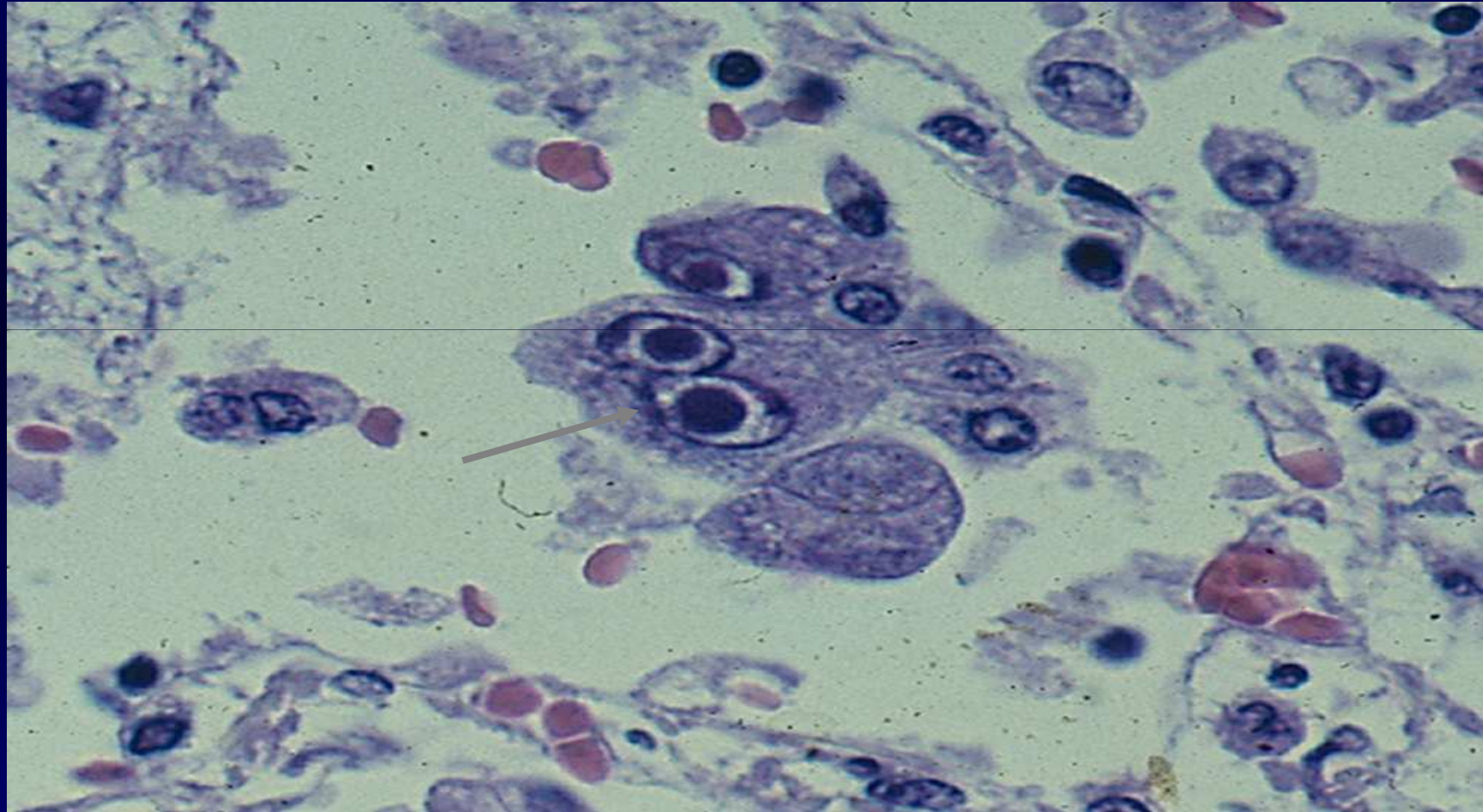
*Asberg A., et al. Am J Transplant 2007;2106-2113*



# Prevención

- En el grupo **de alto riesgo** se recomienda la utilización de profilaxis en pediatría. Inhibe la viremia y la acción directa e indirecta del CMV.
- El grupo **de bajo riesgo** puede realizarse tratamiento anticipado (preemptive therapy). Evita progresión de enfermedad. Disminuye la aparición tardía de CMV. Menos efectos adversos y posibilidad de resistencia
- El paciente que **recibe profilaxis universal** tiene riesgo de desarrollo de enfermedad tardía por CMV tras la suspensión de la profilaxis estando recomendada la monitorización posterior de CMV

# CMV Infección pulmonar en un paciente con trasplante renal



# CMV

- **Mismatch ( D+/R-)**
- Ganciclovir IV durante 90 días ( IA)
  - Esquema: 10 mg/kg/d en 2 dosis diarias, desde día 1 a 21
    - 5 mg/kg/d desde día 22 a 28
    - 5 mg/kg/d 5 veces por semana desde día 29 hasta día 90.
  - Esquema: 150 mg/kg 2 veces por semana durante 2 semanas 100 mg/kg cada 14 días hasta día 90
- Ganciclovir IV 10 mg/kg/d en 2 dosis diarias , desde día 8 a 21. 5 mg/kg 3 veces por semana, desde día 22 al 90. ( I A)
- Valganciclovir Vía oral. 20-40 mg/kg 90 a 180 días.

# Profilaxis secundaria

Situación frecuente: a aquellos pacientes con factores de riesgo de recurrencia.

- Infección primaria
- Cargas virales elevadas al inicio
- Enfermedad multiorgánica
- Aumento de la IS (Timoglobulina)

# Resistencia al GCV

## Factores de riesgo

- Quimioprofilaxis prolongada vía oral (VGC, GCV oral)
- Mismatch
- Aumento de IS
- Tx pulmón, páncreas
- Enfermedad invasiva grave o con alta carga viral
- Exposición a concentraciones subóptimas de GCV

*Eid A., et al. Clin Transplant 2008;22:162-170*

*Santos Luna F., et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29 (supl 6):65-69*

# Resistencia del CMV

## Ganciclovir:

- Mutación UL97 (kinasa): resistencia de bajo nivel
- Mutación UL97+ UL54 (DNA polimerasa): resistencia de alto nivel

## Foscarnet:

- Actividad frente a la mayoría de CMV R a GCV.
- Puede haber R en CMV con mutación UL54

## Cidofovir:

- No hay estudios controlados publicados en Tx.
- Incidencia: baja en general, < 2%.

*Paya et al Am J Transpl 2004;611-620*  
*Bhorade S., et al. J Heart Lung Transplant 2002;21:1274-2382*

# Resistencia

- Mutación gen UL97 (90%)
- Alto nivel R: rotar GCV a foscarnet
- Bajo nivel: aumento dosis GCV
- Mutación gen UL54:
- Rotar a foscarnet
- Resistencia cruzada con cidofovir

# CMV. Resistencia

- Uso de Gammaglobulina contra CMV
- Considerado su uso en forma graves (II-2)
- Neumonitis (II-2)
- CMV resistente (III)

*R.R.Razonable et al. Am J Transplant 2013;13: 93-106-106*

*Kotton C., et al. Transplantation 2010;89:779-795*

*De la Torre Cisneros J., et al. Enferm Infec*

*Microbiol Clin 2011;29: 735-758. Andrews P., et al.*

*Transplant 2011;92:1181-1187*





Las manos deben ser un elemento de protección y contención.  
Higienice sus manos. Muchas gracias