



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Peculiaridades del manejo de la infección por citomegalovirus en el trasplante de órgano sólido de pacientes pediátricos

José Rumbao^{a,*} y Esteban Frauca^b

^aUGC de Pediatría y Especialidades, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^bServicio de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

CMV
Pediatría
Trasplante
Tratamiento
Profilaxis

En el paciente pediátrico, el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad por citomegalovirus (CMV) postrasplante es la ausencia de inmunidad específica frente al virus en el período pretrasplante. La infección por CMV ha disminuido su importancia en niños receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) debido, fundamentalmente, a la disponibilidad de técnicas sensibles para su diagnóstico, al desarrollo de estrategias de prevención y a la posibilidad de instaurar tratamientos antivirales efectivos. Tanto las técnicas de PCR como de antigenemia pp65 han demostrado su eficacia diagnóstica y de seguimiento de la infección por CMV en niños. Sin embargo, en algunos tipos de trasplante, como en el trasplante pulmonar, la infección por CMV continúa representando un importante factor de riesgo de mortalidad o retrasplante en los pacientes D+/R-. Se recomienda la profilaxis frente al tratamiento anticipado con ganciclovir seguido de valganciclovir hasta completar una duración de la profilaxis de entre 3 y 6 meses. En el tratamiento de la enfermedad por CMV se recomienda el empleo de ganciclovir hasta obtener un resultado negativo de PCR o antigenemia pp65 realizados con periodicidad semanal. La duración total del tratamiento, tanto en los casos de síndrome viral como de enfermedad de órgano, será igual a la establecida en el adulto. Se podría considerar completar el período de tratamiento sustituyendo el ganciclovir intravenoso por tratamiento oral en algunos niños mayores y adolescentes.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Special considerations in the management of cytomegalovirus infection in pediatric solid organ transplant recipients

ABSTRACT

Keywords:

CMV
Pediatrics
Transplantation
Treatment
Prophylaxis

In pediatric patients, the main risk factor for the development of post-transplantation cytomegalovirus (CMV) is the absence of specific immunity to the virus in the pretransplantation period. CMV infection has become less of a problem in pediatric solid organ transplant (SOT) recipients mainly due to the availability of sensitive diagnostic techniques, the development of prevention strategies, and the possibility of starting effective antiviral treatments. Both polymerase chain reaction (PCR) techniques and pp65 antigenemia have proved to be effective in the diagnosis and monitoring of children with CMV infection. However, in some types of transplantation, such as lung transplantation, CMV infection continues to be an important risk factor for mortality or retransplantation in D+/R-¹ patients. Prophylaxis with ganciclovir followed by valganciclovir for between 3 and 6 months is recommended over preemptive therapy. In the treatment of CMV disease, the use of ganciclovir is recommended until a negative weekly result of PCR or pp65 antigenemia is obtained. The total duration of treatment, both in viral syndrome and organ disease, is the same as in adults. Treatment can be completed by substituting intravenous ganciclovir for oral treatment in older children and adolescents.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrumbao@hotmail.com (J. Rumbao).

Impacto de la infección por CMV

El impacto de la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en el trasplante de órgano sólido (TOS) en niños, se ha reducido significativamente debido a la disponibilidad de tratamientos antivirales efectivos y ensayos sensibles para su diagnóstico junto al desarrollo de estrategias eficaces de prevención. Sin embargo, esta mejoría no se ha reflejado de forma simétrica en todos los tipos de trasplante. Así, en el caso del trasplante pulmonar, la infección por CMV todavía sigue constituyendo un factor de riesgo para el fallecimiento o retrasplante en los casos con receptor o donante seropositivo¹. De forma general, en el paciente pediátrico trasplantado esta infección no representa actualmente una causa significativa de morbilidad o mortalidad. Antes de que se implantase de forma rutinaria la profilaxis, hasta un 40% de niños con trasplante hepático desarrollaba una infección primaria sintomática de comienzo frecuentemente en los 3 primeros meses postrasplante, y con una mortalidad resultante de hasta un 20%², mientras que tras profilaxis antiviral en otro grupo de niños la incidencia de enfermedad por CMV fue de un 16% y ningún paciente falleció en relación con la infección³.

En lo referente a los llamados "efectos indirectos" de la infección CMV hay muy poca información en pacientes pediátricos. No obstante, en los últimos años, la infección por CMV ha sido relacionada, aunque no de forma unánime, por diferentes ensayos, con el desarrollo de vasculopatía del injerto en niños con trasplante cardíaco⁴ y de rechazo agudo en trasplante renal⁵.

No disponemos tampoco de muchos datos en niños en relación con la incidencia y severidad de la enfermedad tardía por CMV. En nuestra propia experiencia, un 30% de los receptores seronegativos de un injerto hepático y que recibieron profilaxis durante 6 meses desarrolló la infección por CMV después de una media de 6 meses tras el trasplante, pero solamente un 25% de ellos presentó síntomas (en la mayoría de los casos leucopenia o trombopenia leves) y en todos los casos tales síntomas se resolvieron tras 1 mes de tratamiento con valganciclovir (VGCV) (datos no publicados).

Factores de riesgo de infección

Al igual que en pacientes adultos trasplantados, el factor de riesgo más influyente para el desarrollo de enfermedad por CMV postrasplante es la ausencia de inmunidad específica frente a CMV pretrasplante. El riesgo se incrementa en los casos de órganos procedentes de donantes seropositivos (D+/R-). Otras posibles combinaciones donante-receptor como D-/R+ o D+/R+ se consideran como de riesgo medio, y en el caso de D-/R- como de bajo riesgo⁶. Esto significa un mayor riesgo de adquirir la infección primaria en los niños respecto a los adultos debido a una mayor proporción de niños seronegativos al trasplante (un 60-70%). Además, la escasez de donantes pediátricos está propiciando, en algunos tipos de trasplante, el progresivo incremento en el uso de injertos procedentes de donantes adultos seropositivos, a través de un trasplante *split* (hepático) o de donante vivo (hepático, renal) con el consiguiente incremento en el número de pacientes de alto riesgo para la infección CMV. Otra forma de adquirir la infección es a través de hemoderivados o contactos sociales (familiares, escolares). En menor frecuencia será consecuencia de una reactivación viral o de la reinfección por una cepa diferente en un receptor CMV+ pretrasplante.

Es importante tener en cuenta a la hora de interpretar la serología de los donantes y receptores pediátricos por debajo de 18 meses que un resultado positivo puede significar la presencia de IgG-CMV materna transferida pasivamente durante el embarazo, por lo que en la práctica, y de cara a no subestimar el riesgo de estos pacientes, son considerados positivos en el caso de los donantes y negativos en el de los receptores.

Métodos de diagnóstico

Los ensayos más comúnmente utilizados para el diagnóstico y vigilancia de la infección por CMV en niños son la detección del ADN viral por PCR en sangre y la determinación de la antigenemia pp65. Los escasos ensayos realizados en pacientes pediátricos respaldan la utilidad de la PCR en la detección precoz de la infección CMV, pero no se ha establecido todavía un punto de corte en su valor de cara al inicio de tratamiento antiviral⁷.

Tratamiento

El tratamiento de elección en niños de la enfermedad por CMV es ganciclovir (GCV) intravenoso (i.v.) (dosis de 10 mg/kg/día repartidos en 2 dosis y ajustados a la función renal) durante 3-4 semanas hasta disponer de 2 resultados negativos de PCR o de antigenemia en sangre en semanas consecutivas. La opción de VGCV como tratamiento de enfermedad no ha sido validada con estudios en niños que confirmen su eficacia. En los casos de afectación pulmonar se ha considerado indicado el uso añadido de inmunoglobulina hiperinmune frente a CMV.

No disponemos de datos en cuanto al desarrollo en niños de resistencia al GCV por mutaciones en los genes virales *UL97* y *UL54*. La experiencia clínica y los escasos ensayos en que se ha analizado sugieren que no se trata de una situación frecuente en niños.

Prevención

En pacientes pediátricos no disponemos de estudios aleatorizados controlados sobre series numerosas de pacientes que aporten datos con relevancia estadística y que permitan comparar la eficacia de la profilaxis y el tratamiento anticipado. Solamente un estudio en 21 niños con trasplante hepático y que fueron aleatorizados para recibir profilaxis (GCV i.v. 30 días) seguida de tratamiento de anticipación guiado por monitorización de la viremia frente a tratamiento anticipado solamente. No se diagnosticó ningún caso de enfermedad por CMV en ambos grupos y las tasas de infección fueron similares (el 71 frente al 81%), aunque el número medio de días de GCV en el grupo con profilaxis fue significativamente mayor⁸.

No obstante, más allá de esta experiencia limitada, la mayoría de los programas de trasplante en niños utiliza la profilaxis como medida fundamental de prevención de la enfermedad por CMV. La ineficacia en la detección de la infección previamente al desarrollo de síntomas en un porcentaje de pacientes adultos de riesgo D+/R-, la ausencia de estandarización de las técnicas de monitorización de la infección y definición de puntos de corte de éstas en niños, la dificultad práctica que entraña la venopunción frecuente en niños pequeños o el potencial efecto paralelo de la profilaxis en la prevención de otros virus con efecto negativo sobre la evolución postrasplante (virus de Epstein-Barr [VEB]), son algunos de los argumentos favorables para la profilaxis en pacientes pediátricos. Son numerosas las pautas de profilaxis utilizadas, tanto en los fármacos que incluyen como en la duración de éstas y, en general, la elección de una de ellas se sustenta más en la propia experiencia de cada centro que en una superioridad demostrada frente al resto.

La pauta más extendida consiste en un ciclo de entre 2 y 4 semanas de GCV i.v. seguido o no de tratamiento prolongado con antivirales orales como el GCV o el más reciente VGCV. En este sentido, la disponibilidad del VGCV con una demostrada exposición al fármaco en pacientes pediátricos con trasplante comparable a la proporcionada por la formulación i.v.⁹, junto con los buenos resultados obtenidos en adultos y la reciente disponibilidad de una formulación líquida que proporciona la oportunidad de tratar a niños pequeños durante períodos prolongados evitando el riesgo de mantener accesos venosos, ha propiciado su inclusión en diferentes pautas de profilaxis.

En la limitada experiencia recogida en el uso de VGCV en niños, éste se ha mostrado como un fármaco eficaz y seguro. En un ensayo multicéntrico prospectivo, 63 receptores pediátricos de órgano sólido con riesgo (D+ o R+) recibieron VGCV durante 100 días y seguimiento de 26 semanas con una incidencia de infección por CMV del 11% (en la mayoría de los casos tras terminar el tratamiento con VGCV) y sin ningún caso de enfermedad. Otro resultado interesante de este estudio fue que la fórmula utilizada para calcular la dosis ajustada a la superficie corporal y la función renal proporcionó una exposición al fármaco similar a la considerada efectiva y segura en pacientes adultos. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (10%) y neutropenia (5%)¹⁰.

En otro ensayo más reciente en niños con trasplante hepático o renal, la profilaxis entre 3 y 6 meses con VGC frente a GCV oral (en ambos casos precedida por GCV i.v. 2 semanas) no mostró diferencias significativas en cuanto a la incidencia de enfermedad CMV (13,7% VGCV, 19,5% GCV oral) y ninguno de los pacientes presentó efectos adversos significativos¹¹.

Aspectos como la reportada alta variabilidad en los valores en sangre de GCV i.v. o VGCV entre o intrapacientes pediátricos recibiendo la misma dosis, que podría significar la necesidad de monitorizar dichos valores, en especial en pacientes considerados de riesgo o ante situaciones de no respuesta terapéutica^{12,13}, o los posibles efectos adversos a más largo plazo, son aspectos no suficientemente definidos por el momento.

Otra cuestión a debate sobre la profilaxis es la duración del período que debe ser mantenida. En este sentido, la variabilidad entre centros es la norma aunque la mayoría de ellos la mantienen entre 3 y 6 meses con tendencia a una profilaxis prolongada en trasplantes considerados de más riesgo en relación con CMV, como el pulmonar, intestinal e incluso el hepático. En una serie de 9 niños con trasplante pulmonar (D+ o R+), la prolongación de la profilaxis con GCV i.v. de 6 a 12 semanas redujo la incidencia de viremia CMV del 32 al 11% y la de neumonitis por CMV de un 20 a un 0%¹⁴.

En contraste con los antivirales, el papel de la inmunoglobulina, utilizada sola o en combinación con antivirales, está mucho menos definido. Diferentes ensayos en niños con trasplante hepático^{15,16} o pulmonar¹⁷ no han mostrado un efecto beneficioso significativo de la inmunoglobulina en la prevención de la enfermedad por CMV.

Las estrategias híbridas representan una alternativa que combina las ventajas de ambas opciones, la profilaxis y el tratamiento de anticipación. En un análisis retrospectivo de 119 receptores pediátricos de trasplante hepático (84 de ellos seronegativos para CMV) que recibieron un mínimo de 14 días de GCV i.v. seguidos por monitorización de la viremia (2 veces por semana durante 3 meses, mensualmente hasta el final del primer año postrasplante y cada 3 meses posteriormente) y tratamiento con GCV i.v. tras detectar viremia hasta su negativización o desaparición de los síntomas, tras un seguimiento medio de 2,3 años, la incidencia de infección fue de un 34,4% (58% en D+/R-) y un 9,8% desarrolló enfermedad¹⁸. Otro ensayo prospectivo en 42 niños con trasplante renal con profilaxis inicial con GCV i.v. en las primeras semanas postrasplante y seguimiento posterior con antigenemia y cultivos para CMV semanales, resultó en una incidencia de infección CMV del 52,4% con un 11,9% de enfermedad, los cuales fueron tratados con GCV i.v. mientras los casos asintomáticos recibieron GCV oral sin que ninguno de ellos desarrollase enfermedad ni resistencia al tratamiento¹⁹.

En conclusión, debido a que una mayoría de receptores pediátricos de trasplante hepático es seronegativa para CMV y VEB pretrasplante y, por lo tanto, considerados de alto riesgo en relación con ambas enfermedades virales, parece razonable considerar la profilaxis como la mejor estrategia. Aspectos como la mejor pauta antiviral o su duración necesitan ser definidos. No se ha demostrado una acción sinérgica entre fármacos antivirales e inmunoglobulinas en la prevención de la infección por CMV. Los tratamientos de anticipación parecen una alternativa prometedora y efectiva en cuanto a costes,

pero demandan una cuidadosa vigilancia-monitorización de la infección, la cual probablemente limitaría su uso en niños debido al número de venopunciones necesarias y, de forma más importante, hay dudas relativas a su efectividad en receptores D+/R-. Las estrategias combinadas bien diseñadas podrían representar una alternativa al actualmente extendido uso de la profilaxis.

Finalmente, otra importante consideración es que, a diferencia de los pacientes adultos, los niños presentan un elevado riesgo respecto a la enfermedad relacionada con otros herpesvirus (p. ej., el VEB) y que cualquier decisión que tomemos en cuanto al manejo/prevenición del CMV podrá tener un impacto negativo o positivo sobre estas otras infecciones.

Recomendaciones de consenso

- Debido a la dificultad para caracterizar el estado serológico de los donantes y receptores de edad inferior a 18 meses, se asumirá el mayor nivel de riesgo a los niños incluidos en este grupo de edad. De esta forma, en los donantes con edad inferior a 18 meses, si el test serológico frente a CMV resulta positivo se considerarán seropositivos, a pesar de que estos anticuerpos puedan ser de origen materno. Igualmente, los receptores seropositivos incluidos en este grupo de edad se considerarán seronegativos, ya que los anticuerpos frente a CMV pueden ser de origen materno (AIII).
- Tanto las técnicas de PCR como de antigenemia pp65 han demostrado su eficacia diagnóstica y de seguimiento de la infección por CMV en niños (AII).
- Se recomienda la profilaxis frente al tratamiento anticipado (AIII). La mayoría de expertos recomienda el empleo de GCV i.v. (5 mg/kg/12 h) entre 2 y 4 semanas, seguido por VGCV (dosis = 7 × superficie corporal en m² × aclaramiento de creatinina) hasta completar una duración de la profilaxis de entre 3 y 6 meses (AII). Se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Schwartz modificada ($k \times \text{talla [cm]} / \text{creatinina sérica [mg/dl]}$), donde *k* tiene valor de 0,33 para neonatos, 0,45 para niños de entre 4 meses y 2 años, 0,55 para pacientes masculinos de entre 2 y 13 años y pacientes femeninas de entre 2 y 16 años, y 0,7 para pacientes masculinos de entre 13 y 16 años. El valor máximo del aclaramiento de creatinina aplicable a esta fórmula es de 150 ml/min/1,73 m², por lo que, aunque el valor del aclaramiento supere esta cifra, se empleará ese valor máximo para el cálculo de la dosificación.
- En el tratamiento de la enfermedad por CMV se recomienda el empleo de GCV (5 mg/kg/12 h) hasta obtener un resultado negativo de PCR o antigenemia pp65 realizados con periodicidad semanal (AII). La duración total del tratamiento, tanto en los casos de síndrome viral como de enfermedad de órgano, será igual a la establecida en el adulto. Se recomienda el empleo de inmunoglobulina anti-CMV en los casos de neumonitis o enteritis, así como en los casos que cursen con hipogammaglobulinemia (BIII). La eficacia de VGCV no ha sido establecida en esta población. Algunos expertos consideran que puede completarse el período de tratamiento sustituyendo el GCV i.v. por tratamiento oral en algunos niños mayores y adolescentes (BIII).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Danziger-Isakov LA, Worley S, Michaels MG, Arrigain S, Aurora P, Ballmann M, et al. The risk, prevention and outcome of cytomegalovirus after pediatric lung transplantation. *Transplantation*. 2009;87:1541-7.
2. Bowman JS, Green M, Scantlebury VP, Todo S, Tzakis A, Iwatsuki S, et al. OKT3 and viral disease in pediatric liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 1991;5:294-300.

3. Green M, Michaels MG, Katz BZ, Burroughs M, Gerber D, Shneider BL, et al. CMV-IG for prevention of Epstein-Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:1906-12.
4. Simmonds J, Fenton M, Dewar C, Ellins E, Storry C, Cubitt D, et al. Endothelial dysfunction and cytomegalovirus replication in pediatric Heart transplantation. *Circulation.* 2008;117:2657-69.
5. Kranz B, Vester U, Wingen AM, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, et al. Acute rejection episodes in pediatric renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Pediatr Transpl.* 2007;12:474-8.
6. Robinson LG, Hilinski J, Graham F, Hymes L, Beck-Sague CM, Hsia J, et al. Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2002;6:111-8.
7. Kukkbjerg-Lindh C, Ascher H, Krantz M, Lindh M. Quantitative analysis of CMV-DNA in children the first year after liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2003;7:296-301.
8. Gerna G, Lilleri D, Callegaro A, Goglio A, Cortese S, Stroppa P, et al. Prophylaxis followed by preemptive therapy versus preemptive therapy for prevention of human cytomegalovirus disease in pediatric patients undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 2008;86:163-6.
9. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transplant Infectious Disease.* 2010;12:195-203.
10. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR, Ives J, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transpl.* 2009;9:636-43.
11. Lapidus-Krol E, Shapiro R, Amir J, Davidovits M, Steinberg R, Mor E, et al. The efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir in the prevention of symptomatic CMV infection in children after solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010;14:753-60.
12. Venturi C, Bueno J, Gavalda J, Tórtola T, Pou L, Medina A, et al. Impact of valganciclovir on Epstein-Barr Virus polymerase chain reaction in pediatric liver transplantation: preliminary report. *Transplant Proc.* 2009;41:1038-40.
13. Vethamuthu J, Feber J, Chretien A, Lampe D, Filler G. Unexpectedly high inter and inpatient variability of ganciclovir levels in children. *Pediatr Transplant.* 2007;11:301-5.
14. Spivey JF, Singleton D, Sweet S, Storch GA, Hayashi RJ, Huddleston C, et al. Safety and efficacy of prolonged cytomegalovirus prophylaxis with intravenous ganciclovir in pediatric and young adult lung transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2007;11:312-8.
15. Krampe K, Briem-Richter A, Fischer L, Nashan B, Ganschow R. The value of immunoprophylaxis for cytomegalovirus infection with intravenous immunoglobulin in pediatric liver transplant recipients receiving a low-dose immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant.* 2009;14:67-71.
16. Humar A, Hébert D, Davies HD, Humar A, Stephens D, O'Doherty B, et al. A randomized trial of ganciclovir versus ganciclovir plus immune globulin for prophylaxis against Epstein-Barr virus related posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation.* 2006;81:856-81.
17. Ranganathan K, Worley S, Michaels MG, Arrigan S, Aurora P, Ballmann M, et al. Cytomegalovirus immunoglobulin decrease the risk of cytomegalovirus infection but not disease after pediatric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1050-6.
18. Madan RP, Campbell AL, Shust GF, Kahn AR, Wistinghausen B, Posada R, et al. A hybrid strategy for the prevention of cytomegalovirus-related complications in pediatric liver transplantation recipients. *Transplantation.* 2009;87:1318-24.
19. Melgosa M, García Meseguer C, Peña A, Alonso A, Espinosa L, Navarro M. Preemptive treatment with oral ganciclovir for pediatric renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2004;61:246-52.