Profilaxis de infección por virus respiratorios en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos

Ana M. Álvarez, Paula Catalán, Andrea Alba y Marcela Zubieta

Prophylaxis against respiratory viral disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation

Respiratory viruses have been identified as a cause of morbidity and mortality in patients undergoing SOT and HSCT, specially in children. The most frequent are respiratory syncytial virus (RSV), influenza (FLU), parainfluenza (PI) and adenovirus (ADV). These infections are associated with progression to severe lower respiratory tract infections in up to 60% of the cases. It is advised to apply universal protection recommendations for respiratory viruses (A2) and some specific measures for FLU and AD. FLU: Annual anti-influenza vaccination (from 4-6 months post-transplantation in SOT, 6 months in HSCT (A2)); post-exposure prophylaxis in FLU (oseltamivir for 10 days (B2)). In lung transplantation, the prophylaxis should last as long as the risk period (B2). ADV: There is no vaccine nor valid chemoprophylaxis strategy to prevent ADV disease. In some specific HSCT recipients, weekly PCR monitoring is recommended until day+100 (A3).

Key words: Respiratory virus, syncytial respiratory virus, influenza virus, adenovirus, prophylaxis, transplant, solid organ transplantation, hematopoietic stem cells transplantation.

Palabras clave: Virus respiratorios, virus respiratorio sincicial, virus influenza, adenovirus, profilaxis, trasplante, trasplante de órganos sólidos, trasplante de precursores hematopoyéticos.

Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios, Santiago (AMA).
Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago (PC).
Servicio de Pediatría, Hospital Exequiel González Cortés, Santiago (MZ).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia a:
amap@mi.cl
paulacatalanm@gmail.com
mzubieta@fundacionnuestroshijos.cl

Introducción

Una amplia gama de virus respiratorios ha sido identificada como causa importante de morbi-mortalidad en pacientes sometidos a TOS y TPH, particularmente en la población pediátrica. Los virus más frecuentemente involucrados son virus respiratorio sincicial (VRS), influenza (FLU), parainfluenza (PI) y adenovirus (ADV)¹⁻⁸. Con el uso más rutinario de métodos diagnósticos moleculares en la actualidad, han emergido también otros virus respiratorios como causa de infección en inmunocomprometidos, tales son metapneumovirus humano (MVH), coronavirus, bocavirus, poliomavirus⁹⁻¹³ y enterovirus (parechovirus), cuya relevancia dentro de esta población está aún en definición. La fuente de contagio está en la comunidad y en el hospital, por lo que puede infectar al paciente en cualquier momento post-trasplante. Su infección se asocia a excreción más prolongada que en inmunocompetentes existiendo estudios que indican progresión a infecciones graves del tracto respiratorio bajo, hasta en 60% de los casos^{9,13}. En el presente texto se expondrá la evidencia científica y recomendaciones de quimioprofilaxis en VRS y FLU. La información disponible no permite realizar recomendaciones en prevención para otros virus respiratorios.

Epidemiología

La incidencia de infección por virus respiratorios es variable, 8 a 20% en receptores de trasplante de pulmón con enfermedad sintomática, 4 a 65% en estudios realizados en TPH⁹⁻¹². La mortalidad ha variado en el tiempo reportándose más de 50% en series antiguas y 2 a 18% en series más recientes⁹.

VRS. Es uno de los virus más frecuentes, con incidencia de 3,4-10% en TOS; 3,5-9% en TPH alogeneico y 0,4-1,5% en TPH autólogo⁹. La progresión a neumonía en estudios recientes es de 55%, con una mortalidad de 7%^{9,14}.

FLU. La incidencia de este virus es variable, con cifras de 3-48%, con reportes que indican que es causa de rechazo de injerto en TOS y con tasa de mortalidad de 23%¹⁵.

ADV. En pacientes sometidos a trasplante de hígado, una serie de 484 niños reportó una incidencia de infección de 10%³. En pacientes sometidos a trasplante de pulmón, se ha asociado neumonía por ADV con pérdida de injerto, muerte y progresión a bronquiolitis⁵; en cualquier caso, se ha reportado 6,5 a 58% de viremia asintomática y esta situación no se ha asociado a enfermedad progresiva¹⁶.

En niños sometidos a trasplantes de otros órganos, esta infección está menos caracterizada y los datos son controversiales. Adenovirus puede permanecer latente y reactivarse asintóticamente lo que dificulta la interpretación de datos epidemiológicos.

En población sometida a TPH la incidencia de infección varía, según diferentes estudios, entre 3 y 47% dependiendo de la edad, régimen de acondicionamiento, método diagnóstico y muestra clínica analizada. La mortalidad de enfermedad por ADV se ha reportado entre 6 y 50%^{5-7,17-19}.

Factores de riesgo

Existen factores de riesgo conocidos para que la evolución de estas infecciones sea más agresiva, tales como infección precoz post-trasplante, trasplante de pulmón, trasplante alogeneico, edad < 1 año, linfopenia persistente, enfermedad pulmonar pre-existente y EICH^{13,20}.

Profilaxis

VRS. Existen estudios de profilaxis y de terapia anticipada en pacientes con síntomas respiratorios altos, con el fin de prevenir la progresión a neumonía, con ribavirina oral²¹ y ribavirina en aerosol²²⁻²⁵, con anticuerpos monoclonales como palivizumab^{26,27}, inmunoglobulinas hiperinmunes²⁸ e inmunoglobulinas polivalentes. Estos estudios son retrospectivos e incluyen pocos casos por lo que sería arriesgado hacer una recomendación sobre su uso rutinario. Sólo un estudio randomizado, controlado y multicéntrico, utilizó ribavirina en aerosol 2 g, 3 veces al día, en receptores de TPH con infecciones respiratorias altas por VRS para evitar la progresión a neumonía. Este estudio demostró disminución en la carga viral respiratoria y escasos efectos adversos, pero no logró demostrar

eficacia²². El énfasis en la prevención de estas infecciones sigue siendo el uso adecuado de las medidas generales de control y prevención de infecciones (A3)^{10,13,20,29,30}.

FLU. Considerando la elevada mortalidad en población de receptores de trasplantes, la vacunación estacional con virus inactivado está indicada en todos los pacientes candidatos a TOS o TPH tres meses antes del trasplante y a partir del sexto mes post-trasplante (A2)^{29,31-33}. La respuesta a la vacuna depende del tipo de régimen de inmunosupresión, como del momento en que se indica³⁴. Se recomienda la vacunación de sus familiares cercanos y cuidadores (A2). La vacuna con cepa atenuada, de administración intranasal, está contraindicada (E3).

En TOS y TPH, si hay exposición al virus FLU, se recomienda usar profilaxis post-exposición³³. En TOS con menos de seis meses desde el trasplante e inmunosupresión máxima y en quienes la vacuna no está indicada por su escasa capacidad de respuesta inmune específica (B2), y en TPH, a aquellos pacientes con menos de 24 meses desde el trasplante, o más de 24 meses con inmunosupresión importante y pobre respuesta a vacunas (B2). Se recomienda usar el antiviral durante 10 días a contar del último día de la exposición³⁵. Los antivirales recomendados son los inhibidores de neuroaminidasa, como oseltamivir y zanamivir, frente al considerable aumento de resistencia a los inhibidores de M2³⁶. Oseltamivir está aprobado para su uso a partir de un año de edad; sin embargo, en TPH se recomienda sin límite de edad (Tabla 5.a). Zanamivir puede ser indicado desde los 5 años de edad para la prevención de influenza A y B, incluyendo cepas resistentes a oseltamivir.

Durante brotes de influenza en la comunidad, los pacientes que han sido sometidos a TPH menos de seis meses antes del genio epidémico, deben recibir quimioprofilaxis para prevenir brotes nosocomiales (A2). En aquellos que han recibido más de cuatro meses antes un trasplante, se recomienda vacuna (B3) y quimioprofilaxis por las dos semanas posteriores a la vacunación (C3). En caso de TOS (especialmente trasplante de pulmón) se sugiere quimioprofilaxis post exposición los primeros seis meses post-trasplante a pesar de estar vacunados o durante cualquier epidemia, en caso de no estar vacunados. En pacientes que han recibido trasplante de pulmón y que no se hayan vacunado antes de recibirlo, se recomienda la profilaxis con oseltamivir durante el tiempo que dure la circulación del virus en la comunidad, por espacio de 10 días como mínimo (de acuerdo a inmunosupresión).

Frente a un brote de influenza A, los pacientes bajo 9 años de edad sometidos a TPH, con más de seis meses después del trasplante que han recibido su primera dosis de vacuna, deben recibir profilaxis durante seis semanas después de vacunarse ya que se ha demostrado que en este

Tabla 5.a. Quimioprofilaxis anti influenza en pacientes receptores de trasplantes. Dosis habituales de antivirales

Antiviral		Adultos
Oseltamivir	Lactantes	75 mg/día
	< 9 meses	
	9-12 meses	
	Niños mayores	(mg/día)
	< 15 kg	
	15 - 23 kg	
Zanamivir	24 - 40 kg	
	> de 40 kg	
2 inhalaciones (10 mg) a partir de edad ≥ 5 años		2 inhalaciones (10 mg)

grupo etéreo, una dosis de vacuna no induce un nivel de anticuerpos protectores, incluso en niños sanos (B3)³³.

ADV. El manejo de las infecciones por ADV es difícil en términos de prevención y tratamiento. Para evitar infecciones nosocomiales se debe insistir en las precauciones estándares de control de infecciones (A2). No se dispone de una vacuna adecuada para esta población y no existe a la fecha una estrategia validada de quimioprofilaxis para prevenir enfermedad por ADV.

Diagnóstico y tratamiento anticipado. En los últimos años se ha avanzado en herramientas diagnósticas como determinación de ADN en plasma, en especial RPC-TR, lo cual permitiría el diagnóstico precoz de viremia y tratamiento anticipado en pacientes de alto riesgo, lo que evitaría la enfermedad^{37,38}; sin embargo, la detección y cuantificación de ácidos nucleicos no está estandarizada².

En TOS esta estrategia no está definida y es necesario el desarrollo de nuevos métodos rápidos para detectar y cuantificar ADV en fluidos corporales y evaluar el rol potencial de seguir la carga viral en sangre periférica para identificar aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad¹.

En niños sometidos a TPH se recomienda una vigilancia semanal con RPC en sangre periférica desde el día 0 al día +100 post-TPH^{2,39,40} (A3). Se recomienda considerar el uso de tratamiento antiviral en pacientes con RPC positiva en sangre, con intensa linfopenia (recuento absoluto menor a 1.000), en que no es posible disminuir la inmunosupresión (A3). Factores de riesgo se consideran los receptores de trasplantes no relacionados o depletados de células T. El antiviral que ha mostrado mejores resultados es cidofovir (B2)^{37,41}. La dosis recomendada es de 5 mg/kg semanal. Su uso se ha visto limitado por toxicidad renal, en especial en población adulta. Para evitarla se recomienda usarlo asociado a probenecid. En niños se ha usado un régimen modificado de 1 mg/kg, tres veces a la semana, observándose menor nefrotoxicidad^{37,38,40}. Experiencias preliminares sugieren que la RPC cuantitativa en sangre puede tener significancia pronóstica y que su determinación pudiera ser usada para monitorear la respuesta terapéutica^{1,17,41}.

Recomendación N° 5: Profilaxis de infección por virus respiratorios en TOS y TPH

- Aplicar las precauciones estándares y específicas para VRS, FLU, ADV y otros virus respiratorios (A2)
- Vacunación anti-influenza anual con vacuna inactivada: En TOS a partir de los 4-6 meses post-trasplante (A2), en TPH a partir de los 6 meses post trasplante (A2)
- Profilaxis post exposición contra virus FLU: Oseltamivir durante 10 días (B2). En trasplante de pulmón la duración de la profilaxis se extiende mientras dura el período de riesgo (B2)
- ADV: En niños sometidos a TPH se recomienda una vigilancia semanal con RPC en sangre periférica desde el día 0 a +100 post-TPH (A3). Considerar tratamiento antiviral para pacientes con RPC positiva en sangre, con linfopenia intensa, en que no es posible disminuir la inmunosupresión (C3). El antiviral que ha mostrado mejores resultados es cidofovir (B2)

Resumen

Los virus respiratorios se han identificado como causa de morbi-mortalidad en pacientes sometidos a TOS y TPH, particularmente en pediatría. Los más frecuentes son virus respiratorio sincicial (VRS), influenza (FLU), parainfluenza (PI) y adenovirus (ADV). La fuente de contagio está en la comunidad y en el hospital afectando al paciente en cualquier período post-trasplante. Se describe progresión a infecciones graves del tracto respiratorio bajo hasta en 60 % de los casos. Se recomienda aplicar medidas de aislamiento de precaución universal para todos los virus respiratorios (A2) y se describen algunas medidas específicas para FLU y ADV. Vacunación anti-influenza anual con vacuna inactivada (en TOS a partir de 4-6 meses post-trasplante (A2), en TPH a partir de 6 meses (A2)); profilaxis post exposición a virus FLU (oseltamivir durante 10 días (B2)). En trasplante de pulmón, la duración de la profilaxis se extenderá mientras dure el período de riesgo (B2). Con respecto a ADV, no se dispone de una vacuna adecuada y no existe a la fecha una estrategia validada de quimioprofilaxis para prevenir enfermedad por ADV; en casos específicos de TPH pediátrico, se recomienda vigilancia semanal con RPC en sangre periférica hasta el día +100 post-TPH (A3).

Referencias bibliográficas

- 1.- Ison M G. Adenovirus infections in transplant recipients. Clin Infect Dis 2006; 43: 331-9.
- 2.- Ison M G, Green M. Adenovirus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 4: S161-5.
- 3.- Michaels M G, Green M, Wald E R, Starzl T E. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. J Infect Dis 1992; 165: 170-4.
- 4.- Ohori N P, Michaels M G, Jaffe R, Williams P, Yousem SA. Adenovirus pneumonia in lung transplant recipients. Human Pathol 1995; 26: 1073-9.
- 5.- Feuchtinger T, Richard C, Pfeiffer M, Neuhauser F, Lucke J, Handgretinger R, et al. Adenoviral infections after transplantation of positive selected stem cells from haploidentical donors in children: an update. Klin Padiatr 2005; 217: 339-44.
- 6.- van Tol M J, Kroes AC, Schinkel J, Dinkelaar W, Claas E C, Jol-van der Zijde C M, et al. Adenovirus infection in paediatric stem cell transplant recipients: increased risk in young children with a delayed immune recovery. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 39-50.
- 7.- Walls T, Hawrami K, Ushiro-Lumb I, Shingadia D, Saha V, Shankar AG. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation: is treatment always necessary? Clin Infect Dis 2005; 40: 1244-9.

- 8.- Feuchtinger T, Lang P, Handgretinger R. Adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 244-55.
- 9.- Lee I, Barton T D. Viral respiratory tract infections in transplant patients: epidemiology, recognition and management. *Drugs* 2007; 67: 1411-27.
- 10.- Ison M G. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses in the setting of bone marrow transplantation. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 171-6.
- 11.- Ison M G, Michaels M G. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S166-72.
- 12.- Chatzidimitriou D, Gavriilaki E, Sakellari I, Diza E. Hematopoietic cell transplantation and emerging viral infections. *J Med Virol* 2010; 82: 528-38.
- 13.- Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2008; 143: 455-67.
- 14.- Khanna N, Widmer AF, Decker M, Steffen I, Halter J, Heim D, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 402-12.
- 15.- Ljungman P. Respiratory virus infections in stem cell transplant patients: the European experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 Suppl: 5S-7S.
- 16.- Anderson E J, Guzmán-Cottrill J A, Kletzel M, Thormann K, Sullivan C, Zheng X, et al. High-risk adenovirus-infected pediatric allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients and preemptive cidofovir therapy. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 219-27.
- 17.- Kalpoe J S, van der Heiden P L, Barge R M, Houtzager S, Lankester A C, van Tol M J, et al. Assessment of disseminated adenovirus infections using quantitative plasma PCR in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving reduced intensity or myeloablative conditioning. *Eur J Haematol* 2007; 78: 314-21.
- 18.- Runde V, Ross S, Trenchel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Kohler K, et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 51-7.
- 19.- Fischer S A. Emerging viruses in transplantation: there is more to infection after transplant than CMV and EBV. *Transplantation* 2008; 86: 1327-39.
- 2.- Chemaly R F, Ghosh S, Bodey G P, Rohatgi N, Safdar A, Keating M J, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine* 2006; 85: 278-87.
- 21.- Chakrabarti S, Collingham K E, Holder K, Fegan C D, Osman H, Milligan D W. Pre-emptive oral ribavirin therapy of paramyxovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 759-63.
- 22.- Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernández H, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 245-9.
- 23.- Adams R H. Pre-emptive treatment of pediatric bone marrow transplant patients with asymptomatic respiratory syncytial virus infection with aerosolized ribavirin. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 Suppl: 16S-8S.
- 24.- Adams R, Christenson J, Petersen F, Beatty P. Pre-emptive use of aerosolized ribavirin in the treatment of asymptomatic pediatric marrow transplant patients testing positive for RSV. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 661-4.
- 25.- Ghosh S, Champlin R E, Englund J, Giralt S A, Rolston K, Raad I, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 751-5.
- 26.- Chavez-Bueno S, Mejías A, Merryman R A, Ahmad N, Jafri H S, Ramilo O. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1089-93.
- 27.- Thomas N J, Hollenbeak C S, Ceneviva G D, Geskey J M, Young M J. Palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus mortality after pediatric bone marrow transplantation: a decision analysis model. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 227-32.
- 28.- Cortez K, Murphy B R, Almeida K N, Beeler J, Levandowski R A, Gill V J, et al. Immune-globulin prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in patients undergoing stem-cell transplantation. *J Infect Dis* 2002; 186: 834-8.
- 29.- Zaia J, Baden L, Boeckh M J, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 471-82.
- 30.- Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Guidelines for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007; 35: S65 -164.
- 31.- Ison M G, Hirsch H H. Influenza: a recurrent challenge to transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012; 12: 95-7.
- 32.- Sandherr M, Einsele H, Hebart H, Kahl C, Kern W, Kiehl M, et al. Antiviral prophylaxis in patients with hematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006; 17: 1051-9.
- 33.- Fiore A E, Shay D K, Broder K, Iskander J K, Uyeki T M, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-60.
- 34.- Kunisaki K M, Janoff E N. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 493-504.
- 35.- Kumar D, Morris M I, Kotton C N, Fischer S A, Michaels M G, Allen U, et al. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 18-25.
- 36.- Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *J Antimicrobial Chemother* 2010; 65 Suppl 2: ii11-ii24.
- 37.- La Rosa A M, Champlin R E, Mirza N, Gajewski J, Giralt S, Rolston K V, et al. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 871-6.
- 38.- Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B, Wagner J, Filicko J, Ferber A, et al. Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 74-81.
- 39.- Ljungman P. Treatment of adenovirus infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 583-8.
- 40.- Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 704-15.
- 41.- Walls T, Shankar A G, Shingadia D. Adenovirus: an increasingly important pathogen in paediatric bone marrow transplant patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 79-86.