



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Infecciones respiratorias virales en trasplantes de órganos sólidos (TOS)

Residente. Dr. Santiago Gemelli

Asistente. Dr. Martín López

21/12/2018



ALCANCE DEL TEMA

- Casos clínicos
- Aplicación de biología molecular (PCR multiplex-FilmArray) en algoritmo diagnóstico
- Rol de las etiologías virales



CASO 1

- SM 26 años. Procedente de Progreso, Canelones. Delivery
- AP:
 - HTA
 - Asma
 - Esclerohialinosis focal y segmentaria (EHFYS). Diagnostico en 4/2012 por PBR
- Trasplante Renal 17/3/2018. Donante cadavérico. CMV +/-.
IS inducción: Timoglobulina (dosis acumuladas de 6 mg/kg)/MP/FK/MMF
Profilaxis ATB: PTZ
Complicación inmediata: D3 post TR, recidiva precoz de EHFYS
Se inicia RPT (10 sesiones) y Rituximab (700 mg). Remisión completa
Valganciclovir 900 mg v/o día
Profilaxis: TMP/SMX 1F L/M/V

IS: Inmunosupresión

MP: Metilprednisolona

FK: Tacrolimus

MMF: Micofenolato mofetilo

RPT: Recambio plasmático total



Caso 1

- Ingreso: 10/10/2018
- Enfermedad Actual: 5 días de evolución, rinorrea serosa. Agrega tos con expectoración mucopurulenta y fiebre de 38.5°C
- Antecedentes Inmunológicos: no inmunizado contra Influenza
- Antecedentes Epidemiológicos: hijo de 11 años cursando cuadro respiratorio alto
- IS: FK (5/5) MMF (1000/1000) Prednisona (20 mg)

- Al ingreso: Lúcido. FR: 22 rpm. FC: 100. Sat O2 en VEA: 93%. QSOFA: 1

Planteo: NAC en paciente TR

Conducta:

- Paraclínica: rutinas con reactantes de fase aguda/Hemocultivos x2/ Ag pneumococcico en orina/LDH/Tomografía de Tórax
- ATM: PTZ 4.5 gr i/v c/8hs + Levofloxacina 750 mg v/o día + Oseltamivir 75 mg/día

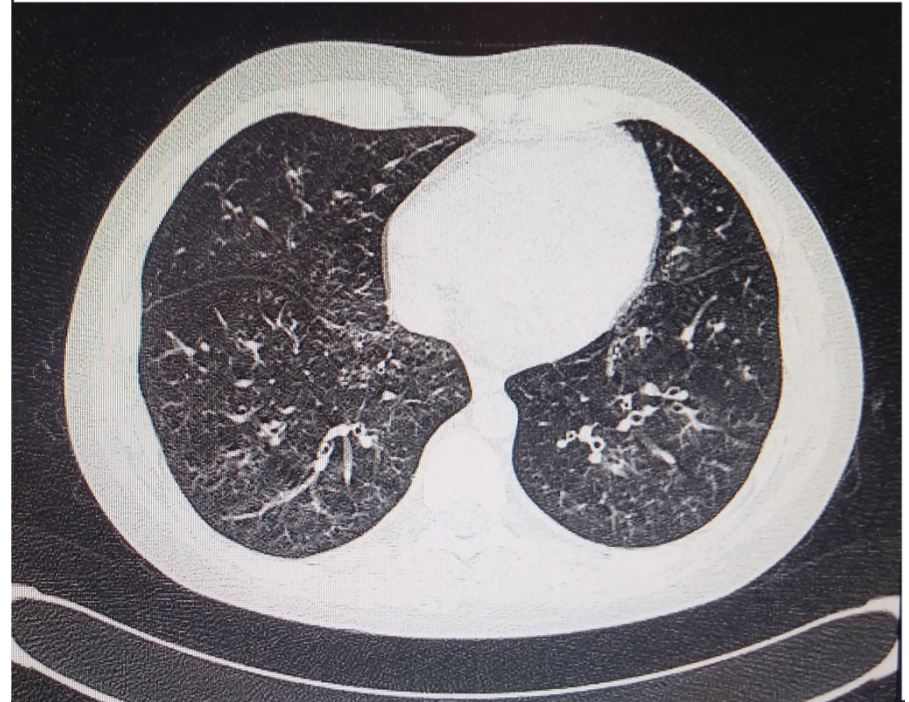
ATM: Antimicrobianos

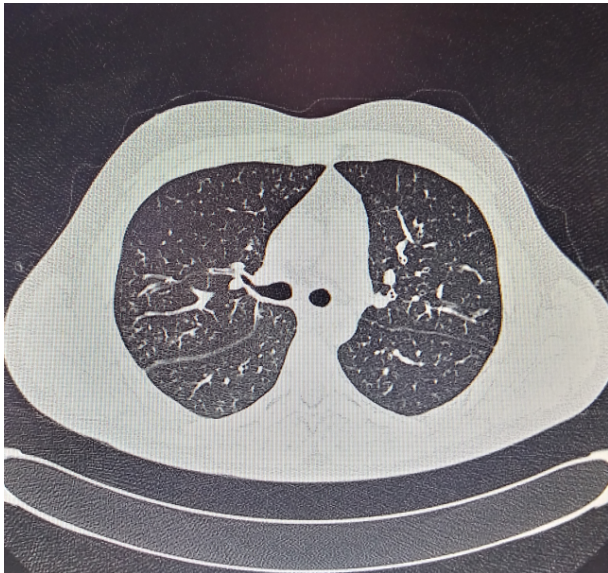
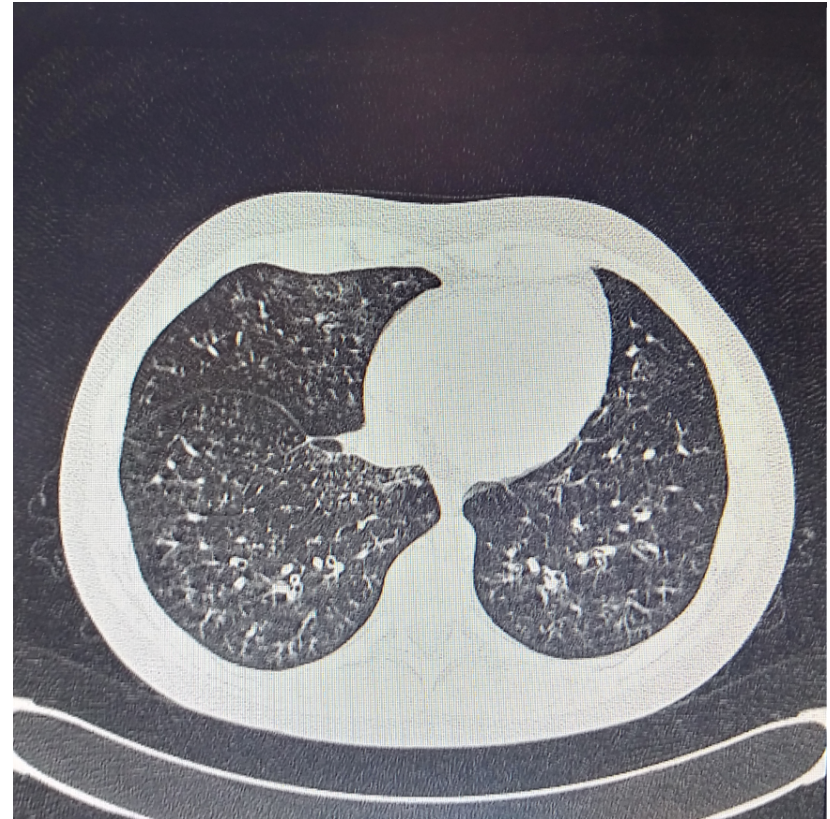
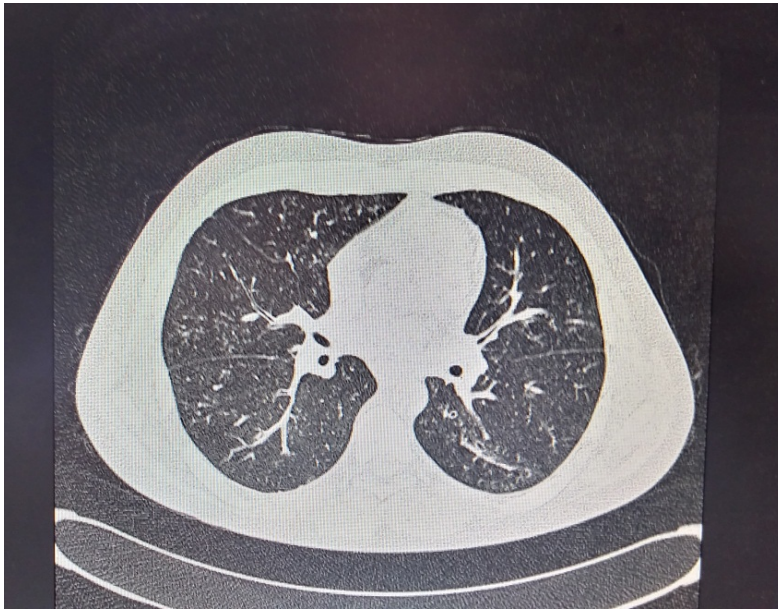


10/10/2018

GB	13790
Linf	720
Hb	13.6
Plq	306000
Azo/Crea	76.0/1.66
BT	0.40
TGO/TGP	13/6
FA/GGT	23
TP	70%
CD4	197
PCR	150
LDH	733
Ag Pneumo	negativo
UC	S/D
HCx2	S/D

TC Tx 10/10/2018





Múltiples nódulos centro lobulillares bilaterales difusos a predominio basal

- 11/10/2018 Valorado por Enfermedades Infecciosas.
- **Planteo:** TR severamente IS cursando NAC bilateral
- **Etiologías:** - Viral
 - Bacteriano inespecífico
 - Confección (Viral/bacteriano)
 - Microorganismos atípicos
 - Fúngico
 - Más alejado TBC y PCJ por estar bajo profilaxis
- **Conducta:** - Disminución de IS
 - FilmArray
 - FBC c/LBA
 - Se mantiene plan ATB



- **FilmArray: *Rhinovirus/Enterovirus Humano***
- LBA: - Bacteriológico: S/D
 - Micológico: directo: negativo
cultivo: negativo
 - IFD PCJ: negativa
 - Genexpert/Baciloscopía/cultivo TBC: negativo
 - Galactomanano: 0.55
- Buena evolución clínica. Mejoría de síntomas respiratorios. En apirexia.
TU y TD: sin alteraciones.
Cumple 7 días de PTZ y 10 días de Levofloxacina.

	10/10	11/10	14/10	15/10	16/10
PCR	150	156	21	10	4



Caso 2

- SM 42 años. Carpintero. Vive con pareja e hijos
- AP:
 - DM tipo 1 con nefropatía diabética.
 - HTA
 - Hipotiroidismo en tratamiento con T4
- TR: 10/8/2018. Donante intervivo. **CMV -/-** VEB +/-

IS inducción: Basiliximab/FK/MP/MMF

IS: FK (6/6). MMF (1000/1000) Pd (10 mg)

Profilaxis: TMP/SMX L/M/V



Caso 2

- AEA: consulta el 19/10, cuadro de 5 días de evolución de rinorrea, cefalea y tos con expectoración mucosa. Agrega el 18/10 registro de 37.5°C.
TU y TD: sin alteraciones.
- Al ingreso: FR: 20 FC: 110. P.A: 120/80 Tax: 38.6°C. Estertores secos bilaterales. PO2: 82.0
RxTx: sin foco de consolidación
TC Tx: micronódulo de 3 mm en segmento medial de LM
No se realiza Film Array ni LBA
PC: GB: 9250. Linf: 540. Crea: 1.26. PCR: 109.4
- **Planteo**: infección respiratoria baja en paciente Trasplantado renal.
ATM: Ampicilina/Sulbactam 1.5 gr i/v c/6hs + Oseltamivir 75 mg/día
- Evolución en apirexia. Cumple 5 días de Oseltamivir. Se rota a plan ATB a vía oral a Amoxicilina/Clavulánico 875/125 mg c/12hs (cumple 10 días totales)
- Alta 26/10. PCR: 19



- Reingreso al D6 post alta (1/11/2018) por artromialgias, tos seca y fiebre.
- Lúcido, febril, bien perfundido. FR: 22. QSOFA: 1. Estertores secos bilaterales. Sat O2 en VEA: 95%.
PC: HB: 10.4. GB: 4000. Linf: 570. Crea: 1.64. BT: 0.18 TGO: 26 TGP: 36 FA: 79. GGT: 515
PCR: 30.2

- Planteo y conducta:

Paciente TR severamente inmunosuprimido cursando infección respiratoria baja aguda/subaguda? de adquisición comunitaria/hospitalaria?

- Etiologías: - Viral
 - Bacteriano inespecífico
 - Coinfección
 - Fúngico: *Aspergillus/Histoplasma*.
 - más alejado: B.K, atípicos y PCJ por estar bajo profilaxis

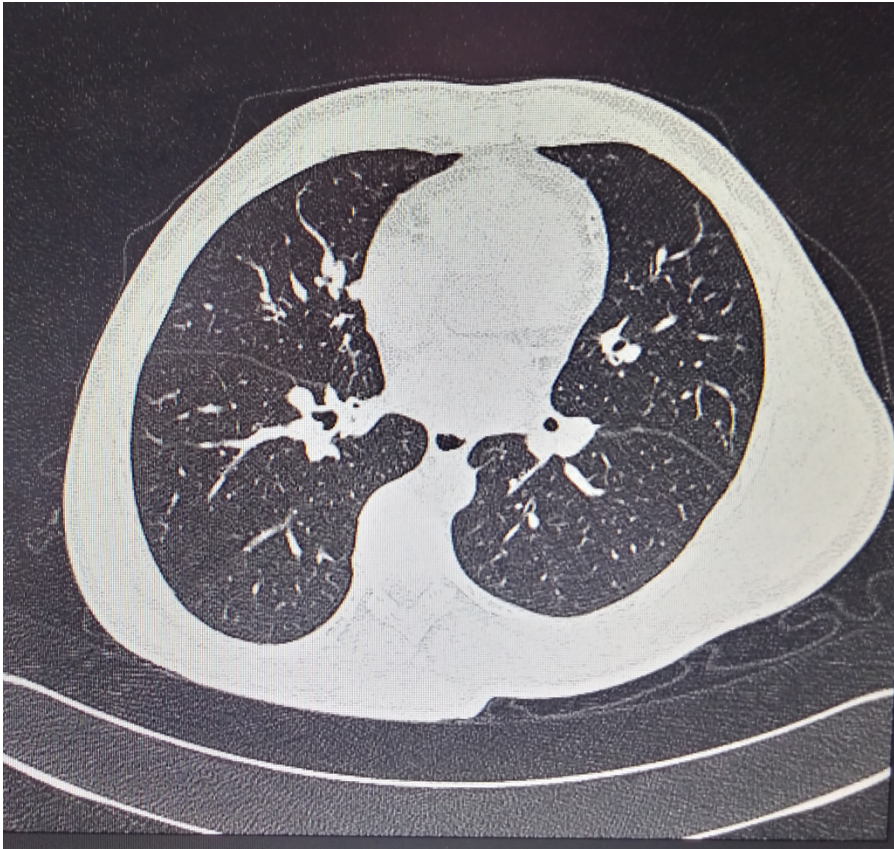
- Conducta:

- TC Tx
- FilmArray/FBC c/LBA
- Ag pneumococcico en orina/CPK/LDH
- Disminución de IS
- Iniciar PTZ 4.5 gr i/v c/6hs + Levofloxacin 750 mg v/o dia + Oseltamivir 75 mg v/o dia

Se disminuye IS:
FK (5/5)/Hidroclorido de Hidrocortisona (100 mg c/8hs)



TC Tx (2/11/2018)



Micronódulos de hasta 4 mm de distribución bilateral y difusa.
Árbol en brote en LM y LID. Áreas en vidrio deslustrado.
Aumento del número de ganglios mediastinales.

- Ag pneumocócico: negativo
- LDH: 371
- CPK: 33
- FilmArray: ***Rhinovirus/Enterovirus Humano***
- LBA: - Bacteriológico: negativo
 - Micológico: directo negativo/cultivo negativo
 - IFD PCJ: negativo
 - Genexpert: negativo
 - **Galactomanano: 1.28 (14/11)**
- Cumple 7 días de PTZ + Levofloxacina
- Dado GMN +, la severa IS, el antecedente epidemiológico, los hallazgos imagenológicos y la coinfección con *Rhinovirus* se plantea:
Aspergilosis pulmonar invasiva probable
- Se inicia Voriconazol 200 mg c/8hs que se rota a la 72 hs a 200 mg c/12hs por 6 semanas.
- Buena evolución en lo respiratorio. En apirexia. PCR 19/11: 8



FilmArray Respiratory Panel

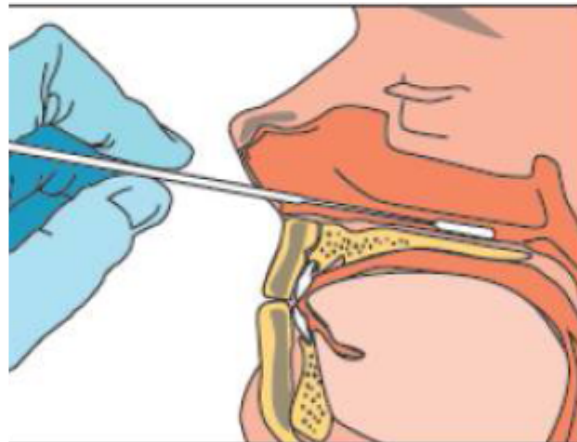
- Prueba multiplexada de ácidos nucleicos para detección e identificación de virus y bacterias respiratorias en frotis nasofaríngeo
- Herramienta diagnóstica complementaria a la clínica y a la epidemiología
- Agentes:
 - *Adenovirus*
 - *Coronavirus* (229E/HKU1/NL63/OC43)
 - *Rhinovirus/Enterovirus* humano
 - *Metapneumovirus*
 - *Influenza A y B*
 - *Parainfluenza virus* 1/2/3/4
 - *Virus sincitial respiratorio* (VRS)
 - *Bordetella pertussis*
 - *Chlamydomphila pneumoniae*
 - *Mycoplasma pneumoniae*
- No diferencia con fiabilidad *Rhinovirus* de *Enterovirus humano*
- Permite decalar rápidamente el tratamiento antimicrobiano



Materiales: medio de transporte UTM + hisopo fino

INDICACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE LA TOMA

- 1- Solicitar al paciente se suene la nariz, previo a la toma.
- 2- Introducir el hisopo en la nasofaringe y girarlo durante unos 15 segundos (Hay que desprender el máximo posible de células epiteliales). La maniobra es desagradable para el paciente.



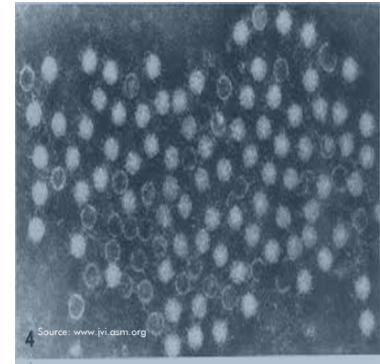
- 1- Abrir el tubo con medio de transporte UTM (caldo color naranja).
- 2- Introducir el hisopo en el tubo y romper el hisopo para que cierre el tubo.
- 3- Cerrar el tubo con su tapa de rosca.
- 4- Identificar el tubo de transporte UTM.
- 5- Enviar al Laboratorio la muestra a la brevedad.

Rol de las etiologías virales en TOS

- Virus:
 - **Adenovirus**
 - *Coronavirus* (229E/HKU1/NL63/OC43)
 - *Enterovirus*
 - **Rhinovirus**
 - *Metapneumovirus*
 - **Influenza A y B**
 - *Parainfluenza virus* 1/2/3/4
 - *Virus sincitial respiratorio* (VRS)
- Alta morbilidad y mortalidad en pacientes trasplantados
 - Adenovirus y VRS, mayor mortalidad y riesgo de enfermedad diseminada**
- Mayor riesgo durante período de mayor IS (primeros 6 meses)
- Hasta un 50% puede desarrollar infección respiratoria baja resultando en prolongación de la infección y mayores complicaciones
- Detección en 1 de cada 3 casos de NAC. Elevada frecuencia de coinfección virus-bacteria
- Transmisión: - Contacto directo/gotitas de pflugge
 - **Propagación comunitaria y nosocomial**



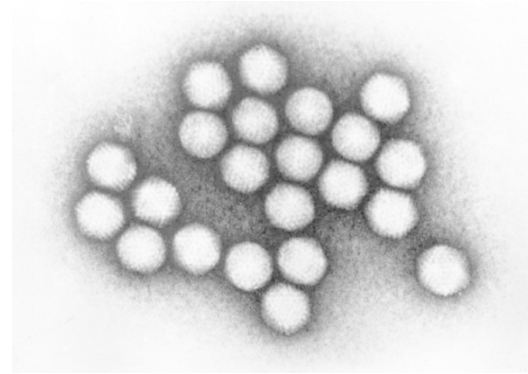
Rhinovirus:



- Virus ARN de cadena simple
Mas de 100 serotipos que no presentan inmunidad cruzada
- Agente involucrado en el 30 al 50 % de las infecciones agudas del tracto respiratorio.
- Patogenicidad discutida como único agente etiológico de NAC.
Rol en coinfecciones principalmente en pacientes inmunodeprimidos
- Fuerte asociación con NAC en adultos
Incidencia 10 veces más alta en mayores de 65 que en jóvenes.

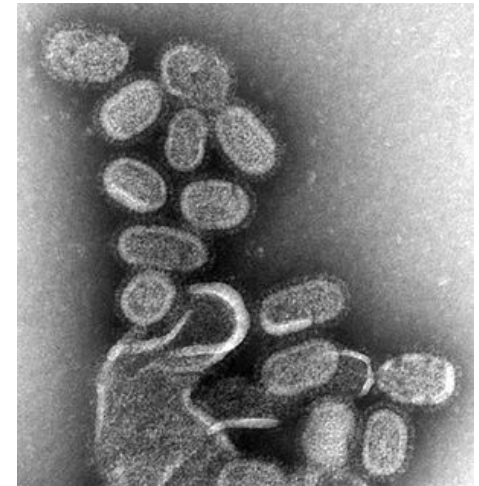
Adenovirus:

- Virus ADN sin envoltura
7 grupos (A-F). 53 serotipos
- Transmisión: gotitas respiratorias/fecal-oral
- Afectación de múltiples parénquimas
- Se desconoce incidencia en TOS
- Mayor frecuencia en el primer año post-trasplante
- Cuadros graves y diseminados en:
 - Trasplantados en edad pediátrica
 - Trasplante de Hígado y Pulmón
 - Ac. antilinfocíticos
- Diagnóstico: PCR. S: 96%. E: 100%
- Tratamiento: - Disminución IS
 - No tratamientos aprobados
 - Cidofovir/Brincidofovir/Ribavirina/Ganciclovir



Influenza

- Virus ARN monocatenario. 3 tipos: A/B/C
- Incidencia en TOS de 0-13%
Trasplante renal **2,8 (gripe estacional). 22 /1000 personas-año (2009 H1N1)**
- TOS: mayor riesgo de complicaciones y mortalidad
Mayor gravedad en el post-trasplante inmediato (menor a 3 meses)
- Clínica/Paraclínica/Imagenología en pacientes con Influenza:
 - Fiebre, tos, rinorrea, odinofagia, mialgias, cefalea, disnea, síntomas digestivos
 - Linfopenia menor a 1500, trombocitopenia menor a 100.000
 - Epidemiología: contactos domiciliarios
 - RxTx: infiltrado pulmonar
- Factores de peor pronóstico:
 - Neumonía
 - Afectación bilateral
 - Inicio tardío del tratamiento
 - Diabetes mellitus
 - Shock
 - Trasplante menor a 3 meses
 - Antilinfocíticos menor a 6 meses



Abbas S, et al. [Int J Infect Dis.](#) 2017; 62:86-93

Spencer T, et al. *Ann Pharmacother* 2012;46:255-64.

López-Medrano F, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(8):528–534



- **Complicaciones:**
 - Neumonía bacteriana
 - Neumonía fúngica (Aspergilosis pulmonar invasiva)
- **Influenza: factor de riesgo independiente para Aspergilosis pulmonar invasiva y asociado a alta mortalidad**

Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study

Alexander F A D Schauwvlieghe, Bart J A Rijnders*, Nele Philips, Rosanne Verwij, Lore Vanderbeke, Carla Van Tienen, Katrien Lagrou, Paul E Verweij, Frank L Van de Veerdonk, Diederik Gommers, Peter Spronk, Dennis C J J Bergmans, Astrid Hoedemaekers, Eleni-Rosalina Andrinopoulou, Charlotte H S B van den Berg, Nicole P Juffermans, Casper J Hodiament, Alieke G Vonk, Pieter Depuydt, Jerina Boelens, Joost Wauters, on behalf of the Dutch-Belgian Mycosis study group*

- **Diagnóstico:**
 - PCR: Alta sensibilidad y especificidad
 - Detección de Ag: - RIDT (rapid influenza diagnostic test.)/IFD/I } S: 10-70%
 - Cultivo
 - Serología

- **Tratamiento**
 - Precoz
 - Oseltamivir
- No afecta farmacocinética de FK/MMF/Ciclosporina

Stage of chronic kidney disease	GFR (mL/min)	Treatment	Prophylaxis
		75 mg first dose in all case, then:	
1-2	>60	75 mg bid	75 mg od
3	30-60	75 mg bid	45 mg od
4	15-30	45 mg od	45 mg q2d
5	<15	75 mg sd	45 mg sd

bid, twice daily; od, once daily; q2d, every other day; sd, single dose.

- **Prevención**
 - Vacunación



Discusión

Frente a resultado positivo en FilmArray y estabilidad clínica:

- Suspender ATB?
- Mantener hasta resultado de LBA?

Frente al aislamiento de virus respiratorios por biología molecular, y ausencia de microorganismos atípicos, se podría suspender cobertura para estos últimos (Macrólidos/Doxiciclina/Quinolonas).

El estudio molecular negativo para Influenza permite suspender Oseltamivir en caso de que éste se haya iniciado empíricamente.



Conclusiones:

- Sospechar siempre etiologías virales ante presencia de síntomas respiratorios.
- Mayor susceptibilidad en máximo periodo de IS (primeros 6 meses post trasplante)
- Fundamental la búsqueda etiológica exhaustiva, que evita exposición a fármacos innecesaria.
- Influenza es factor de riesgo para infección por *Aspergillus*.
- Insistir en vacunación antigripal como mecanismo de prevención.
- La situación clínica en estos pacientes puede no reflejar la gravedad real o potencial de estos cuadros.

SAVE LIVES



Clean Your Hands



#safeHANDS



World Health
Organization

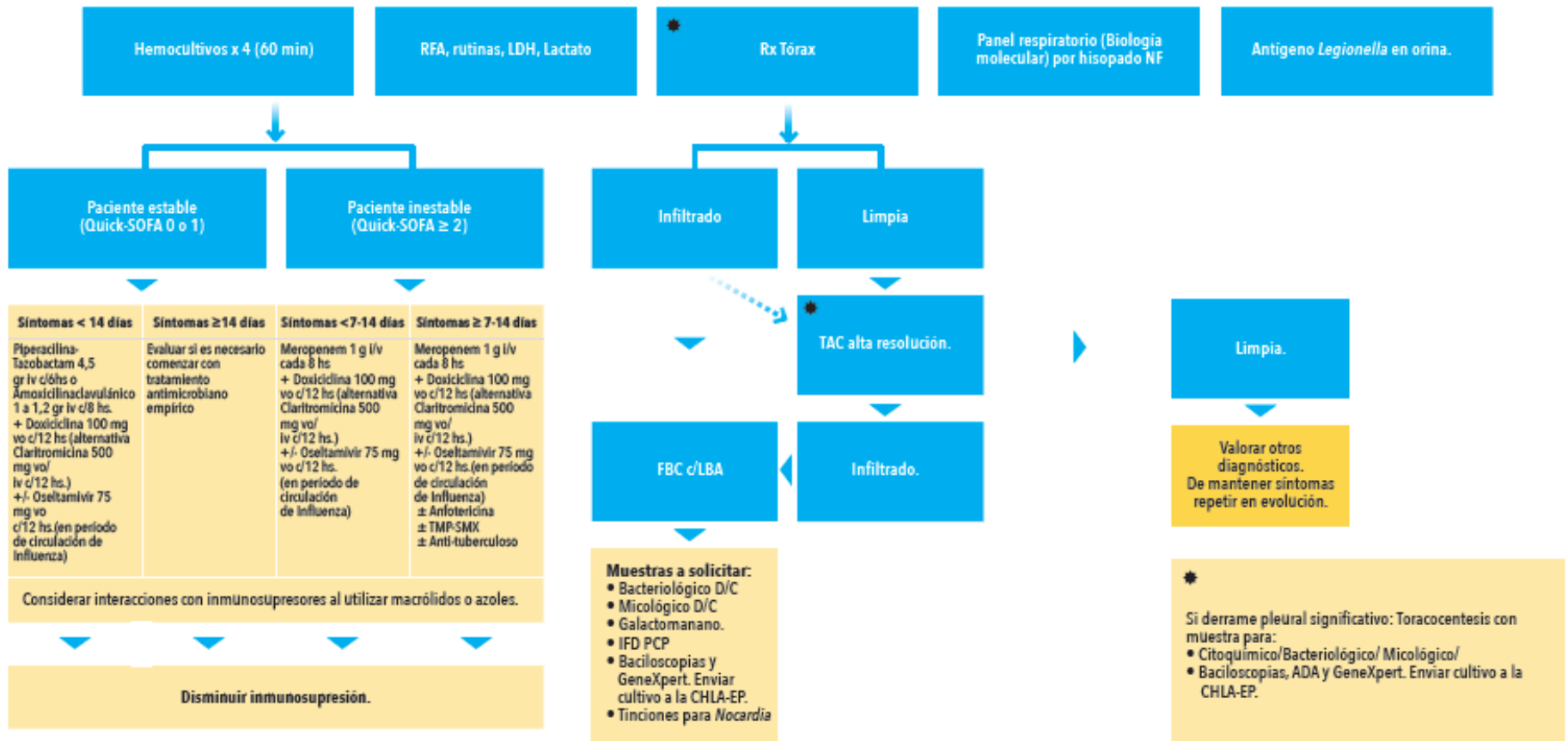
SAVE LIVES
Clean Your Hands

Clean Care
is Safer Care
2005-2015



Paciente trasplantado hepático en máximo período de inmunosupresión (Primeros 6 meses post-trasplante o 3 meses posterior a rechazo o disfunción crónica del injerto).

Síntomas de infección respiratoria baja (se excluye NAV).





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2018.

