

Análisis clínico epidemiológico de infecciones en pacientes pediátricos con trasplante hepático y cardíaco

Clinical-epidemiological analysis of infections in pediatric patients with liver and heart transplants

Francisca Jung Montanares¹, Patricio Astudillo Paredes², Katica Vrsalovic Papic³, Valentina Rosales Alfaro³, Nicole L'Huillier Marinovic³, Cecilia Vizcaya Altamirano¹, Marcela Ferrés Garrido¹, Gonzalo Urcelay Montecinos⁴, Juan Cristóbal Gana Ansaldo⁵, y Katia Abarca Villaseca¹

¹Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátricas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Departamento Cardiología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁵Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Proyecto financiado por el Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátricas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 4 de agosto de 2023 (tercera versión: 4 de junio de 2024) / Aceptado: 14 de junio de 2024

Resumen

Introducción: El trasplante de hígado y corazón corresponde al tratamiento definitivo para la falla de estos órganos en estadio terminal. En los últimos años, un creciente número de pacientes pediátricos accede a estos procedimientos, los que se asocian a diversas complicaciones. Dentro de ellas, las infecciones destacan como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. **Objetivo:** Describir los cuadros infecciosos que afectan a los pacientes pediátricos receptores de trasplante (Tx.) de hígado y corazón. **Métodos:** Se presenta la caracterización de los cuadros infecciosos identificados en una cohorte no concurrente y otra concurrente compuesta por 31 niños receptores de Tx. de corazón y 27 de hígado, en un hospital terciario universitario desde 2002 (Tx. cardíaco) y 2009 (Tx. hepático), ambos hasta septiembre de 2022. **Resultados:** El principal motivo del trasplante de hígado fue la atresia de vías biliares y la miocardiopatía dilatada para el trasplante cardíaco. En el primer mes posterior a este procedimiento quirúrgico predominaron las infecciones bacterianas, mientras que en los meses posteriores lo fueron las virales. Las infecciones bacterianas, en global, y la bacteriemia en específico, fueron más frecuentes en los receptores de Tx. hepático. Citomegalovirus (CMV) y virus Epstein Barr, principalmente en forma de reactivaciones, fueron los virus más frecuentemente identificados, con una mayor frecuencia de CMV en el Tx. hepático. Un paciente de cada tipo de Tx. falleció

Abstract

Background: Liver and heart transplantation represents the definitive treatment for end-stage failure of these organs. In recent years, an increasing number of pediatric patients have undergone these procedures, which are associated with various complications. Among them, infections stand out as one of the main causes of morbidity and mortality. **Aim:** To describe the infections that affect pediatric recipients of liver and heart transplants (Tx.). **Methods:** A characterization of the type and timing of infections identified in 31 children who underwent heart transplantation and 27 who underwent liver transplantation at a tertiary university hospital since 2002 (cardiac Tx) and 2009 (hepatic Tx), both to 2022 is presented. **Results:** Biliary atresia and dilated cardiomyopathy were the main reasons for liver and heart transplantation, respectively. Bacterial infections predominated during the first month after these surgical procedures, while viral infections predominated later. Bacterial infections in general, and bacteriemia were more common in liver Tx. recipients. Cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus, mainly in the form of reactivations, were the most frequently identified viruses, with a higher frequency of CMV in liver Tx. recipients. One patient from each group died in a late period due to bacterial sepsis, without a specific agent identified. **Conclusion:** The preponderance of infections due to latent viral

Correspondencia a:

Katia Abarca Villaseca
kabarca@uc.cl

durante el período tardío por sepsis bacteriana, sin agente identificado. **Conclusión:** El predominio de infecciones por agentes virales latentes, como CMV, en pacientes pediátricos que recibieran trasplantes de hígado o corazón reflejan la necesidad de optimizar el manejo de estas infecciones en esta creciente población en Chile.

Palabras clave: pediatría; corazón; hígado; trasplante; infecciones.

agents, such as CMV, in pediatric liver or heart transplant recipients, reveals the need to optimize the management of these infections in this growing population in Chile.

Keywords: pediatrics; heart; liver; transplant; infections.

Introducción

El trasplante de órgano sólido (TOS) es la única alternativa de tratamiento ante la falla orgánica en etapas terminales. Según registros del *Global Observatory on Donation and Transplantation*, red dirigida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Nacional de Trasplantes de España, cada año se realizan más de 140.000 TOS totales en el mundo¹. En población pediátrica, el TOS ocurre principalmente en población adolescente y escolares. Los más frecuentes en cohortes americanas y europeas son: el TOS renal (40%), hepático (20%) y cardíaco (15%)^{2,3}. Los TOS asociados a corazón e hígado se caracterizan por presentar una alta complejidad en el manejo médico, presentando una tasa de retrasplante de 15% y una tasa de mortalidad global al seguimiento que puede llegar hasta a 10-20% en algunas cohortes^{2,4-7}. En Chile, tres centros pediátricos realizan trasplante (Tx.) hepático, con una cohorte de 250 pacientes al 2020, y un único centro realiza Tx. cardíaco, con 30 pacientes reportados al año 2017^{5,7,8}.

Una de las complicaciones más importantes en pacientes receptores de TOS cardíaco y hepático son las infecciones. Estas dan cuenta de 14% de la mortalidad al primer año del Tx. cardíaco⁹ y 4,1% de la mortalidad a los cinco años del Tx. hepático¹⁰. Las infecciones bacterianas se reportan como las más frecuentes durante el primer año de seguimiento post-Tx.^{11,12}, elevando la mortalidad hasta dos veces comparada con la de pacientes críticos de similar complejidad¹³. Los factores que influyen en el desarrollo de complicaciones infecciosas en TOS cardíaco y hepático son: la edad del paciente, su estado nutricional y esquema de inmunizaciones, el estado serológico del donante, el tipo de órgano a trasplantar, la urgencia del procedimiento y el régimen inmunosupresor utilizado¹⁴⁻¹⁶. Un elemento fundamental es el esquema de inmunosupresión condicionante de alta potencia, que aumenta la probabilidad de infecciones graves por virus como citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), BK, varicela-zoster y de agentes nosocomiales con alta patogenicidad¹⁶.

El perfil de infecciones se ha clasificado en tres periodos temporales en el seguimiento de estos trasplantes: el *primer período* se sitúa en torno al primer mes, en el cual predominan las infecciones bacterianas; el *período intermedio* (entre uno y seis meses) se caracteriza por el aumento de las infecciones virales y por agentes oportunistas; y el *período tardío* (> seis meses) en que las principales infecciones son secundarias a virus latentes¹⁷.

Objetivo de este estudio fue realizar una caracterización clínica y epidemiológica de las infecciones de pacientes pediátricos receptores de trasplantes de corazón e hígado, en un centro hospitalario terciario

de alta complejidad de derivación nacional, y determinar el perfil temporal de las infecciones.

Pacientes y Métodos

Diseño del estudio y participantes. A partir de junio de 2018, se realizó un análisis de una cohorte no concurrente (pacientes ingresados antes de esa fecha) y otra concurrente (a partir de esa fecha), constituida por pacientes bajo 18 años de edad ingresados en el Programa de Trasplante Pediátrico Cardíaco y Hepático desde los años 2002 y 2009, respectivamente, hasta fines de septiembre 2022, en el Hospital Clínico y Clínica UC de la Red de Salud UC-Christus. La información fue obtenida desde el registro de los Servicios de Pediatría, Cuidados Intensivos, Gastroenterología y Cardiología pediátricos. Se incluyeron pacientes con un seguimiento mínimo de tres meses en nuestra institución. Los esquemas de profilaxis antimicrobiana y el manejo posterior fueron definidos por el médico tratante, en conjunto con el equipo de infectología, acorde al protocolo institucional para cada tipo de Tx., los que incorporan los riesgos y la condición individual de cada paciente. Se realizó una revisión de las fichas clínicas física y electrónica de los pacientes enrolados, registrando antecedentes demográficos (edad, género, comorbilidades, estado nutricional al trasplante acorde a las definiciones de la OMS^{18,19}, estado vacunal [revisión del Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI) cuando la información no estaba disponible en la ficha clínica] y causa del trasplante, datos relacionados al Tx. (tipo de donante, serologías del donante y receptor, esquema de inmunosupresión utilizado) y su seguimiento, tanto hospitalario como ambulatorio, (necesidad de retrasplante, mortalidad por todas las causas o global y la asociada a infección). Respecto de la inmunosupresión utilizada, los protocolos institucionales definen un esquema basado en la combinación de corticosteroides, fármacos anti-calcineurínicos (habitualmente tacrolimus) y anti-proliferativos (micofenolato o azatioprina). Éste se ajusta según factores como la causa del Tx., evolución del paciente o presencia de rechazo, pudiendo ser necesario el uso de otros fármacos, tales como timoglobulina, sirolimus o inmunoglobulina corriente.

Definiciones operacionales

Se registraron los cuadros infecciosos ocurridos entre la fecha del Tx. y hasta un máximo de cinco años posteriores a él. Estos fueron clasificados según temporalidad acorde a las definiciones descritas por Fishman JA y cols., y señaladas en la Introducción¹⁷. El agente causal de la infección (bacteria, virus, hongo o parásito) se definió en base

a la identificación del agente en cultivo microbiológico tradicional, por técnicas de biología molecular, detección de antígenos o serología y visualización en microscopio. Para agentes infecciosos que fueron identificados más de una vez en un paciente, sin negativizar el examen entre las determinaciones, solo se consideró la primera detección; en el caso de contar con un examen negativo, una nueva identificación del agente se consideró una nueva infección.

El día de inicio de la infección se definió como el día en que se recogió la primera muestra diagnóstica positiva.

Los agentes infecciosos detectados en cultivos de vigilancia fueron considerados como colonización; estos y los identificados como contaminantes de hemocultivos no fueron interpretados como infecciones, según las guías de manejo actuales²⁰⁻²². Los aislados de *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) fueron registrados como etiología infecciosa de los cuadros si el médico tratante lo consideró como el agente causal e indicó un tratamiento específico.

En el caso de las infecciones producidas por virus que establecen latencia, tales como CMV y VEB, se consideró *infección primaria* a la primera documentación del agente mediante amplificación de genoma por reacción de polimerasa en cadena (RPC) en sangre, tejido o por antigenemia, en un receptor seronegativo previo al Tx.; y como *reactivación* a los siguientes episodios de detección del agente en estos pacientes, así como al primer y siguientes episodios de detección en pacientes seropositivos al Tx.^{23,24} Se definió como enfermedad al hallazgo de viremia por medio de RPC, asociada al desarrollo de sintomatología, sin otra posible causa que explicara el cuadro clínico²⁴. Los protocolos institucionales para el manejo de estas infecciones en pacientes con TOS involucran el uso de una estrategia terapéutica basada en la clasificación de los pacientes en riesgo alto, intermedio y bajo para el desarrollo de infección, según la serología del donante y del receptor²⁵. El mayor riesgo lo tienen aquellos pacientes receptores con serología IgG CMV negativa y donante IgG positiva. Según esto, los pacientes con riesgo alto reciben profilaxis con ganciclovir desde el trasplante y durante tres meses, mientras que los pacientes de riesgo intermedio y bajo se mantienen con controles seriados de carga viral (CV) en sangre, en una estrategia de terapia anticipada (*pre-emptive*). Ellos inician tratamiento con ganciclovir ante la detección de CVs de CMV que superen 1.000 copias/mL, o menores si los pacientes están profundamente inmunocomprometidos, siempre evaluando la sintomatología y el compromiso de órganos. En el caso de VEB, la terapia es anticipada si recibieron rituximab o si presentan signos y síntomas sugerentes de trastorno linfoproliferativo post-Tx.

Mortalidad global se consideró como aquella ocurrida entre el momento del Tx. y el término del periodo de seguimiento. *Mortalidad asociada a infección* fue

considerada aquella en la cual los tratantes asignaron un cuadro infeccioso como etiología de la muerte.

Análisis estadístico y consideraciones éticas

El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS versión 25 (SPSS, Chicago, IL). Las variables numéricas fueron presentadas como mediana y rango; y las variables categóricas como frecuencia y porcentaje. Para variables categóricas se utilizó test de Fisher de dos colas o test lineal por lineal, y test no paramétricos de U Mann-Whitney o Kruskal-Wallis para variables numéricas, al comparar ambas poblaciones receptoras de trasplantes. Se realizó un análisis de sobrevida global libre de infección y por etiología bacteriana, viral (CMV o VEB) o fúngica. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de sobrevida libre de infección y Log-Rank test para comparar la sobrevida entre los grupos. Se presentan las razones de *hazard ratio* (HR) con intervalo de confianza de 95%. Los resultados fueron considerados significativos con un valor $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético-Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica (ID 19011700). Se otorgó dispensa al consentimiento informado, autorizando el acceso a la información contenida en la ficha clínica de cada paciente.

Resultados

Población

Al 30 de septiembre de 2022 se realizaron 35 Tx. pediátricos de hígado y 35 de corazón en la Red de Salud UC-Christus. Se excluyeron del estudio ocho pacientes receptores de Tx. de hígado y cuatro de corazón por no cumplir el seguimiento mínimo establecido, quedando una muestra final para análisis de 58 pacientes, 27 receptores de Tx. hepático y 31 de cardíaco (Figura 1). Dieciséis niños que recibieran trasplante hepático y ocho de corazón completaron cinco años de seguimiento.

Los antecedentes demográficos, clínicos y relacionados al Tx. y su evolución se presentan en la Tabla 1. No existieron diferencias en las características de sexo ni estado nutricional de los pacientes reclutados ni en tipo de donante, como tampoco en el esquema de inmunosupresión utilizado. Los receptores de Tx. hepático presentaban menor edad que los del grupo cardíaco. La indicación de Tx. hepático más frecuente fue la atresia de vías biliares ($n = 11$, 40%) y 40% presentó al menos una comorbilidad, siendo más común la enfermedad celíaca ($n = 2$; 18%). La indicación más frecuente para Tx. de corazón fue la miocardiopatía dilatada ($n = 21$, 67%) y 80% de estos pacientes presentó al menos una comorbilidad, siendo asma bronquial la más frecuente

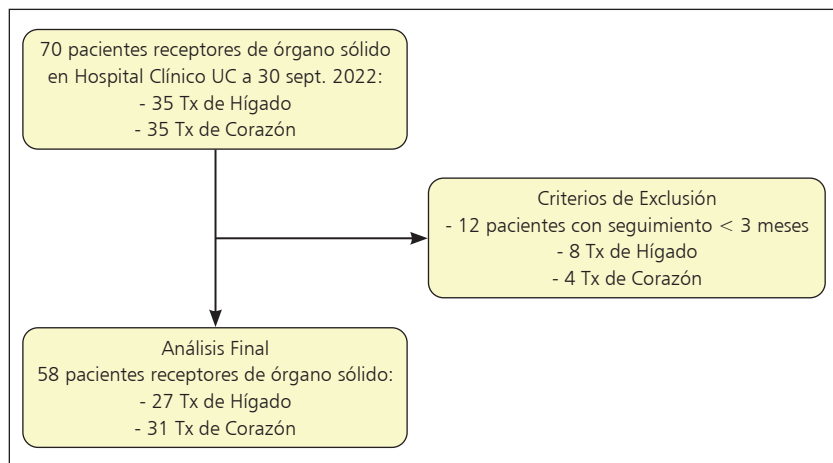


Figura 1. Flujograma de pacientes reclutados desde los Programas de Trasplante Hepático y Cardíaco pediátrico del Hospital Clínico UC-Christus.

(n = 4; 16%). La inmunosupresión empleada en esta serie se muestra en la Tabla 1.

La mortalidad asociada a infección fue de un caso en cada tipo de Tx. Ambos pacientes fallecieron a causa de sepsis sin agente etiológico aislado. Uno de ellos era un lactante mayor que recibiera un Tx. hepático y que falleció a los 7 meses del trasplante; el otro, una adolescente que recibió un Tx. cardíaco, fallecida a los 4 años del procedimiento.

Infecciones

Durante el período de seguimiento del estudio se registraron 259 infecciones en 25 (92%) pacientes que recibieran Tx. hepático y 118 infecciones en 27 (87%) pacientes receptores de Tx. cardíaco. La Figura 2 muestra la distribución de los tipos de agentes causantes de episodios infecciosos en cada tipo de Tx., acorde a su

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 58 niños receptores de Tx. de hígado o corazón

Características clínicas	Trasplante hepático (n = 27)	Trasplante cardíaco (n = 31)	Valor p ^a
Edad al trasplante, años mediana (rango)	2,43 (0-16)	12,9 (2-14)	< 0,001*
Sexo masculino, n (%)	12 (44,2)	18 (58,1)	0,43
Estado nutricional, n (%)			0,11
Desnutrición	2 (7,4)	5 (16,1)	
Riesgo de desnutrición	3 (11,1)	8 (25,8)	
Eutrofia	17 (63,0)	9 (29,0)	
Sobrepeso	3 (11,1)	7 (22,6)	
Obesidad	2 (7,4)	2 (6,5)	
Estado vacunal según edad, n (%)			0,001*
Completo	15 (55,6)	7 (22,6)	
Incompleto	8 (29,6)	1 (3,2)	
Desconocido	4 (14,8)	23 (74,2)	
Tipo de donante, n (%)			NA
Fallecido	11 (40,7)	31 (100)	
Vivo	16 (59,3)	0 (0)	
Fuente del órgano donado, n (%)		-	NA
Relacionado	16 (59,3)		
No relacionado	11 (40,7)		
Retrasplante, n (%)	4 (14,8)	0 (0)	NA
Inmunosupresores utilizados, n (%)			1,0
Corticosteroides sistémicos	27 (100)	30 (96,8) ^b	
Inmunoglobulina	5 (18,5)	6 (19,4)	
Biológicos	0 (0)	3 (9,7)	
Timoglobulina	0 (0)	10 (32,3)	
Mortalidad global, n (%)	1 (3,7)	9 (29)	0,014*
Muerte asociada a infección, n (%)	1 (3,7)	1 (3,2)	1,0

* Valor p significativo. ^aEl valor p no se indica cuando una o más celdas presenta un valor 0. ^bEn un paciente no fue posible encontrar este dato.

temporalidad. Globalmente, las infecciones virales fueron más frecuentes, predominando después del primer mes post-Tx. Las infecciones bacterianas fueron las segundas en frecuencia global, pero las más frecuentes en el primer mes post-Tx ($p = 0,03$) (Figura 2).

Infecciones virales

Los virus detectados más frecuentemente fueron CMV y VEB. La Tabla 2 muestra el desarrollo de infección por CMV según la clasificación de riesgo en ambos Tx. En el grupo de Tx hepático, 19 pacientes presentaron 50 episodios de viremia por CMV. En el grupo de Tx cardíaco hubo 33 episodios de viremia por CMV en 17 pacientes. En ambos grupos, todos los episodios de infección primaria fueron asintomáticos y ocurrieron solo

en pacientes con riesgo alto de infección. Los pacientes de bajo riesgo no presentaron infección por CMV. Los casos se produjeron fundamentalmente en pacientes que habían suspendido la profilaxis antiviral y en aquellos con alto grado de inmunosupresión. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infección entre pacientes de riesgo alto e intermedio, tanto en receptores de Tx. hepático como cardíaco.

Se registraron dos casos de enfermedad por CMV. Uno de ellos se presentó en una paciente con Tx. hepático cuya primoinfección ocurrió tras dos meses de efectuarse el Tx.; sin embargo, la enfermedad por CMV ocurrió tras la reactivación del virus al quinto mes del procedimiento, manifestándose como una hepatitis. En aquel momento, la paciente había suspendido la profilaxis antiviral. El

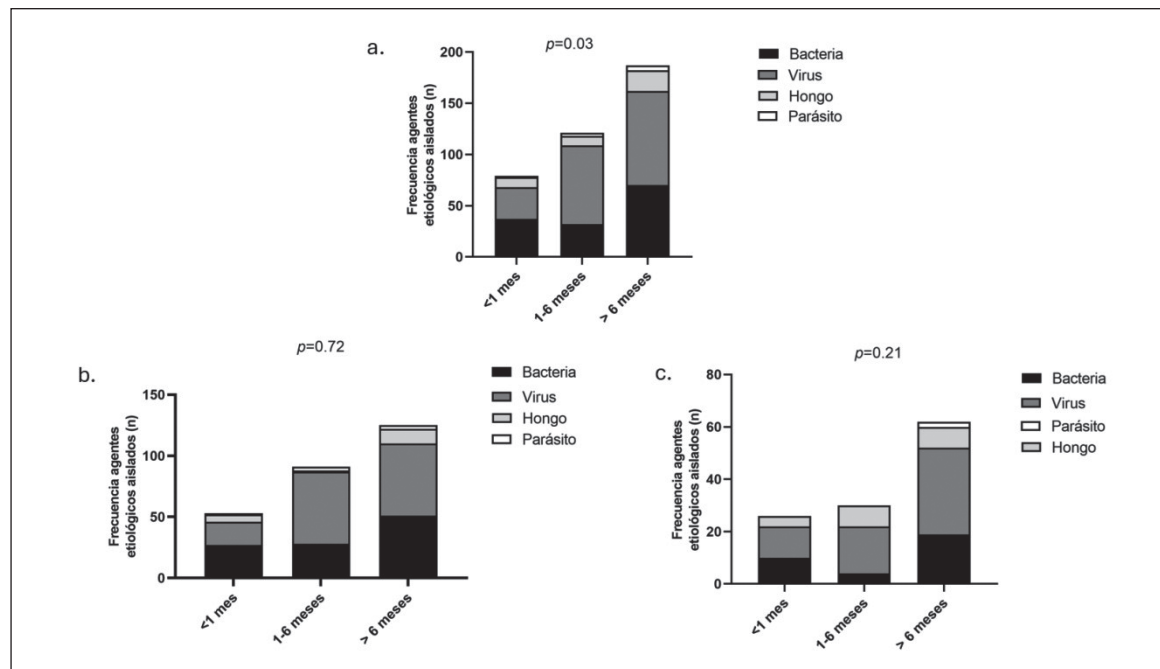


Figura 2. Distribución de infecciones en trasplantes globales (a), hepático (b) y cardíaco (c) según etiología y tiempo de seguimiento.

Tabla 2. Clasificación de riesgo de infección por CMV en pacientes receptores de Tx. de hígado y corazón, basado en resultados de la serología entre donante y receptor

Riesgo de infección por agente, n (%)	Trasplante hepático (n = 27)		Trasplante cardíaco (n = 31)	
	n	Detección de viremia	n	Detección de viremia
CMV				
Alto (D+ R-)	6	5	6	4
Intermedio (D- R+ y D+ R+)	20	14	22	13
Bajo (D- R-)	0	0	2	0
Indeterminado	1	0	1	0

segundo caso se produjo en una paciente que recibiera un Tx. de corazón, con riesgo intermedio para CMV y antecedente de rechazo humoral crónico. Ella presentó una reactivación inicial del virus, asintomática, dentro del primer mes post-Tx., sin lograr negativizar las cargas virales a posterior. Durante el período mayor a seis meses evolucionó con un cuadro de neumonía.

Con relación a VEB, 11 receptores de Tx. hepático eran de riesgo alto, 15 intermedio y uno, indeterminado. En ellos se presentaron 54 episodios de viremia por VEB, seis de las cuales fueron infecciones primarias, todas ocurridas en pacientes con riesgo alto. En los pacientes receptores de Tx. cardíaco, hubo dos pacientes de riesgo alto, 23 de riesgo intermedio y seis indeterminados. En ellos se registraron 12 episodios de viremia, con dos infecciones primarias, una de ellas en una paciente con riesgo alto y la otra en un paciente cuyo riesgo no pudo ser determinado previo al Tx.

Les siguieron en frecuencia, en ambos tipos de Tx., las infecciones por virus respiratorios (62 episodios en Tx. hepático y 15 en cardíaco) y gastrointestinales (28 infecciones en receptores de Tx. hepático y seis de Tx. cardíaco).

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas ocurridas durante el período de seguimiento del estudio se detallan en las Tablas 3 y 4.

En los pacientes con Tx. de hígado, las infecciones por bacilos gramnegativos fueron, en globo, más frecuentes que las causadas por agentes grampositivos ($p = 0,013$) y también lo fueron en el período intermedio comparado con el primer mes post-Tx. ($p = 0,007$). El segundo agente en frecuencia fue SCN, produciendo principalmente bacteriemias ($n = 6$) e infecciones asociadas a catéter ($n = 4$). En el primer mes post-Tx. el cuadro clínico más frecuente fue la peritonitis, entre uno y seis meses fue la bacteriemia y después de los seis meses, la colangitis.

En los pacientes que recibieran Tx. cardíaco no hubo diferencias significativas en las infecciones por grampositivos o gramnegativos. Las bacteriemias fueron las infecciones precoces más frecuentes, mientras que en los otros períodos predominaron los cuadros diarreicos (Tabla 4).

Infecciones fúngicas

Se presentaron 39 episodios de infecciones fúngicas, con un predominio de levaduras, mayormente del género

Tabla 3. Tipo y frecuencia de episodios de infecciones bacterianas en pacientes receptores de trasplante de hígado

Período	Cuadros clínicos		Bacterias aisladas		Gramnegativas	
			Grampositivas			
< 1 mes	Peritonitis	(n = 11)	SCN	(n = 5)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(n = 3)
	ITS CVC	(n = 6)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(n = 3)	<i>Klebsiella spp</i>	(n = 2)
	Bacteriemia	(n = 3)	<i>Enterococcus faecalis</i>	(n = 2)	<i>Escherichia coli</i>	(n = 2)
	Colección abdominal	(n = 3)	<i>Enterococcus faecium</i>	(n = 2)	Otros	(n = 5)
	Traqueítis	(n = 2)	<i>Streptococcus grupo viridans</i>	(n = 2)		
	Bilioma	(n = 1)	<i>Lactococcus lactis</i>	(n = 1)		
	Infección urinaria	(n = 1)				
1-6 meses	Bacteriemia	(n = 7)	SCN	(n = 3)	<i>Escherichia coli</i>	(n = 8)
	ITS CVC	(n = 5)	<i>Enterococcus faecalis</i>	(n = 2)	<i>Enterobacter cloacae</i>	(n = 5)
	Infección de herida operatoria	(n = 5)			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(n = 3)
	Infección urinaria	(n = 4)			<i>Clostridioides difficile</i>	(n = 2)
	Diarrea	(n = 3)			Otros	(n = 5)
	Bilioma	(n = 3)				
	Infección asociada a catéter	(n = 1)				
> 6 meses*	Colangitis aguda	(n = 20)	SCN	(n = 5)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(n = 11)
	Bacteriemia	(n = 9)	<i>Enterococcus faecium</i>	(n = 4)	<i>Escherichia coli</i>	(n = 6)
	ITS CVC	(n = 3)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	(n = 2)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(n = 4)
	Infección urinaria	(n = 3)	<i>Enterococcus faecalis</i>	(n = 2)	<i>Clostridioides difficile</i>	(n = 2)
	Infección herida operatoria	(n = 3)	<i>Weissella sp</i>	(n = 2)	<i>Enterobacter cloacae</i>	(n = 2)
	Diarrea	(n = 2)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(n = 1)	Otros	(n = 8)
	Peritonitis	(n = 2)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(n = 1)		
	Traqueítis	(n = 2)				
	Amigdalitis aguda	(n = 2)				
	Infección piel y tejidos blandos	(n = 2)				
	S. bronquial obstructivo	(n = 1)				
	Coqueluche	(n = 1)				

*Se suma una detección de *Mycoplasma pneumoniae* en el cuadro bronquial obstructivo. ITS CVC: infección del tracto sanguíneo asociada a catéter venoso central. SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativa

Tabla 4. Tipo y frecuencia de episodios de infecciones bacterianas en pacientes receptores de trasplante cardíaco

Período	Cuadros clínicos		Bacterias aisladas			
			Grampositivas		Gramnegativas	
< 1 mes	Bacteriemia	(n = 3)	SCN	(n = 2)	<i>Enterobacter cloacae</i>	(n = 3)
	Diarrea	(n = 2)	<i>Bacillus</i> sp	(n = 1)	<i>Clostridioides difficile</i>	(n = 2)
	Sinusitis	(n = 2)			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(n = 1)
	ITS CVC	(n = 1)			<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(n = 1)
	Traqueítis	(n = 1)				
	Infección de herida operatoria	(n = 1)				
1-6 meses*	Diarrea	(n = 3)	-		<i>Escherichia coli</i>	(n = 1)
	Neumonía atípica	(n = 1)			<i>Clostridioides difficile</i>	(n = 1)
					<i>Yersinia enterocolitica</i>	(n = 1)
> 6 meses*	Diarrea	(n = 5)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(n = 2)	<i>Escherichia coli</i>	(n = 5)
	Infección de herida no operatoria	(n = 3)	SCN	(n = 1)	<i>Clostridioides difficile</i>	(n = 2)
	Otitis externa	(n = 3)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(n = 1)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(n = 1)
	Infección urinaria	(n = 2)	<i>Streptococcus</i> grupo viridans	(n = 1)	<i>Pseudomonas</i> sp	(n = 1)
	Neumonía	(n = 2)	<i>Enterococcus faecalis</i>	(n = 1)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(n = 1)
	Absceso perianal	(n = 2)			<i>Serratia marcescens</i>	(n = 1)
	Bacteriemia	(n = 1)				
	S. bronquial obstructivo	(n = 1)				

*Se suma un caso de infección por *Mycoplasma pneumoniae* en el período de 1-6 meses (neumonía atípica), y otra en el > 6 meses (cuadro bronquial obstructivo); y una detección de *Mycobacterium mycogenicum* en tejido colónico en un cuadro diarreico en el período > 6 meses. ITS CVC: infección del tracto sanguíneo asociada a catéter venoso central. SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativa.

Candida, siendo *Candida albicans* la especie con mayor frecuencia (58%). El cuadro clínico más frecuente fue la candidiasis oral (25%). Un receptor de Tx. cardíaco presentó una candidiasis diseminada a partir de un foco urinario (*Candida krusei*) y un receptor de Tx. hepático tuvo una candidemia de foco abdominal (*Candida guilliermondii*). Destacable es un episodio de criptococosis diseminada secundaria a *Cryptococcuszbekistanensis* en un receptor de Tx. hepático, en el período de uno a seis meses post-Tx., sin compromiso del sistema nervioso central, el que fuera tratado con anfotericina liposomal. No se presentaron infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, lo que pudiera atribuirse al uso de profilaxis universal con cotrimoxazol en nuestra institución.

Respecto de los hongos filamentosos, se identificó un caso de neumonía por *Aspergillus fumigatus* confirmada en una paciente que recibiera un Tx. de corazón, en el período de uno a seis meses, quien se recuperó tras el uso de tratamiento antifúngico con voriconazol. La paciente había recibido previamente profilaxis antifúngica con fluconazol y requirió aumento de la dosis de inmunosupresores en el contexto de un rechazo agudo diagnosticado por biopsia miocárdica; tenía el antecedente de una remodelación de vivienda en su domicilio. Por otro lado, una paciente con Tx. de hígado presentó

una aspergilosis pulmonar probable caracterizada por un cuadro respiratorio durante el primer mes post-Tx., asociado a la presencia de galactomanano positivo, por lo cual recibió tratamiento con anfotericina liposomal. Esta paciente había recibido profilaxis antifúngica con fluconazol y requirió aumentar las dosis de corticosteroides en el contexto de sospecharse un rechazo agudo, el cual fue descartado en forma posterior.

Infecciones parasitarias

En relación a las infecciones parasitarias, estas fueron las menos frecuentes en ambos grupos. El agente predominante fue *Cryptosporidium* sp, seguido por *Giardia lamblia*; ambos agentes se presentaron como síndrome diarreico agudo.

Finalmente, se evaluó la sobrevida libre de eventos infecciosos de bacteriemia, infección fúngica, e infección viral por CMV y VEB en el seguimiento de los pacientes a cinco años. Los pacientes pediátricos que recibieran un Tx. de hígado presentaron mayor frecuencia de episodios de bacteriemias y primoinfección/reactivación de CMV comparado con receptores de Tx. cardíaco. No se encontraron diferencias en infección por VEB o fúngica (Figura 3).

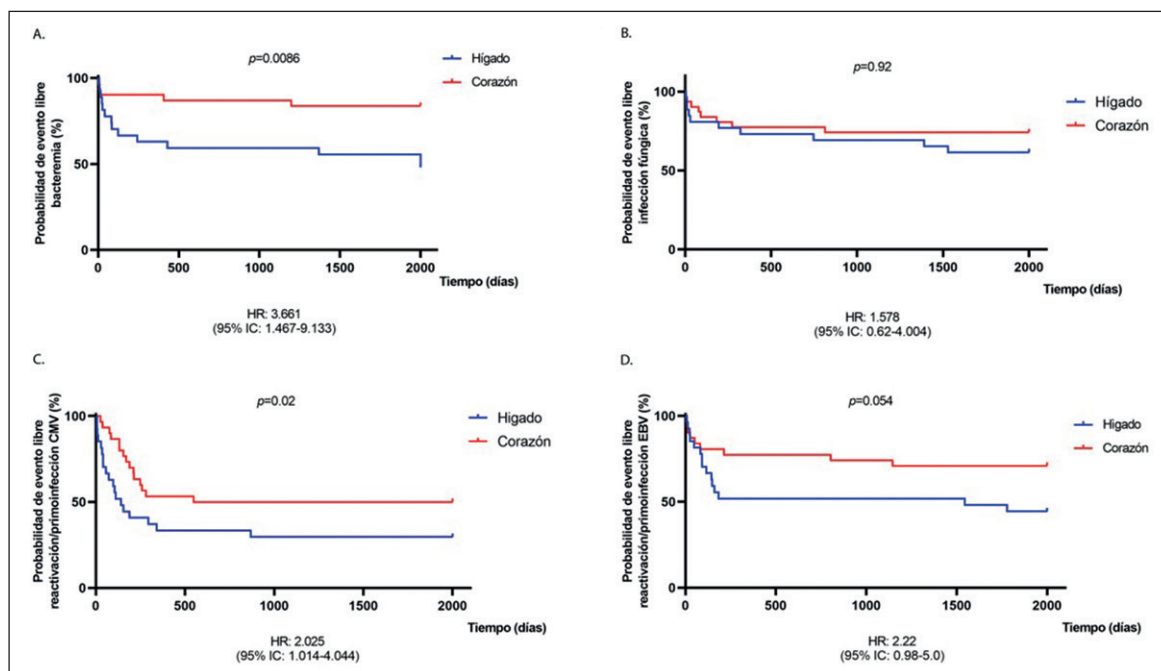


Figura 3. Sobrevida libre de episodios de bacteriemia (A), infección fúngica (B), infección por CMV (C) e infección por EBV (D) en la cohorte de pacientes pediátricos post trasplante cardíaco (rojo) y hepático (azul).

Discusión

Características de la población receptora de Tx. de hígado o corazón. Este reporte constituye la primera descripción de los episodios de infecciones ocurridas en una cohorte de niños receptores de Tx. de hígado o corazón en Chile, compuesta por 31 pacientes que recibieron Tx. cardíaco y 27 hepático. De manera similar a lo reportado en otras series, la indicación más frecuente de Tx. de hígado en esta serie fue la atresia de vías biliares^{26,27}. Respecto a los receptores de Tx. de corazón, la principal indicación del procedimiento fue la miocardiopatía dilatada; cohortes pediátricas de Suiza y Países Bajos coinciden con nuestros hallazgos, mientras que en Estados Unidos de América (E.U.A.), la primera indicación de este procedimiento son las cardiopatías congénitas²⁸⁻³¹.

Es destacable la diferente mediana de edad observada entre los pacientes que recibieron Tx. de hígado y de corazón, siendo de menor edad el subgrupo de Tx. hepático. Lo anterior se debe fundamentalmente a que la etiología principal en el Tx. de hígado es una condición congénita de presentación precoz en la vida y que requiere rápida resolución y, por otra parte, a la escasa disponibilidad de donantes de corazón en edad de lactantes, tendencia observada en general en el mundo³².

El estado nutricional previo al Tx. se ha descrito entre los factores que influyen en el desarrollo de infecciones^{4,33}. Así, se ha reportado un aumento en la incidencia de infecciones en pacientes en estado de desnutrición, en

los cuales las complicaciones infecciosas aumentan al doble³⁴. El bajo número de pacientes con desnutrición de nuestra serie no permite establecer una asociación entre el estado nutricional y los cuadros infecciosos presentados.

El cumplimiento con el programa de vacunación de estos pacientes se ha descrito como otro factor que influye en el desarrollo de infecciones^{4,33}. Respecto a ello, destaca en nuestra serie el porcentaje elevado de ausencia de este dato en los pacientes receptores de Tx. cardíaco, lo que probablemente se debe a la mayor edad de estos niños, por lo que una importante proporción no cuenta con registros en el poder de los padres ni en el RNI, registro iniciado recién el año 2011. En la población receptora de Tx. hepático, que por su menor edad podría contar con este registro, un tercio llegó al trasplante con sus inmunizaciones programáticas incompletas. Otras series publicadas también reportan bajos porcentajes en la cobertura de inmunización; por ejemplo, una serie austriaca de 30 pacientes pediátricos receptores de TOS, incluyendo 13 pacientes receptores de Tx. hepático y tres de corazón, mostró que solo 47% de los pacientes contaban con sus inmunizaciones al día³⁵. De modo similar, en una cohorte de 281 pacientes pediátricos que recibieran un Tx. de hígado en E.U.A. y Canadá, solo 55% tenía su estado vacunal completo³⁶. Este retraso en las inmunizaciones muy probablemente se deba a la grave afección de estos niños que los llevó a necesitar de un trasplante, con frecuentes postergaciones de vacunación asociadas a hospitalizaciones previas al procedimiento.

Infecciones

Las infecciones en los pacientes con TOS presentan una temporalidad bien definida en cuanto al tipo de microorganismos causantes de infección en cada etapa. Nuestros hallazgos concuerdan con series extranjeras, las que describen una mayor incidencia de cuadros bacterianos en el período temprano post trasplante y un predominio de infecciones virales y oportunistas en forma posterior¹².

Infecciones virales

Acorde a la literatura médica consultada, CMV y VEB dan cuenta de la mayoría de los cuadros infecciosos virales en pacientes pediátricos que reciben un TOS, y se presentan después del mes post-Tx^{14,37}. Una cohorte prospectiva chilena de 20 niños receptores de Tx. hepático entre los años 2004 y 2006 en otro centro, reportó infección por CMV en 35% de los pacientes, presentándose en promedio durante la quinta semana post-Tx³⁸. Nuestros resultados concuerdan en la relevancia de estos dos virus en estos pacientes, con ciertas diferencias según el tipo de Tx. Observamos que la infección por CMV fue levemente más frecuente en receptores de Tx. hepático que de corazón. Si bien estos hallazgos son contrarios a lo reportado en la literatura médica²⁴ –vale decir que las infecciones por CMV son más frecuentes en Tx. cardíaco y pulmonar– nuestra observación puede ser asociada a la diferencia de edad de las poblaciones, concentrando niños más pequeños entre los receptores de hígado, quienes, acorde a lo reportado por Abdullatif y cols., tienen mayor riesgo de infección³⁷. Sin embargo, sería deseable una cohorte más numerosa para reforzar o descartar esta tendencia.

En ambos grupos de receptores de TOS se observa que la reactivación, tanto de CMV como de VEB, sería responsable de la viremia detectada en la población, mayoritariamente en una condición de riesgo intermedio. Dulek y cols., reportan una baja tasa de incidencia de compromiso orgánico por CMV, la que alcanza a 1-2% en pacientes pediátricos con TOS³⁹. Si bien nuestros datos se encuentran limitados por el tamaño muestral del estudio, nuestra cohorte registra sólo dos casos de enfermedad producida por este virus, lo que corresponde a 0,03%. En nuestra serie no se cuenta con un correlato clínico de las infecciones por VEB; sin embargo, el rango de manifestaciones que pueden presentar los pacientes con TOS infectados por este virus es amplio; se describe un espectro que abarca síntomas de síndrome mononucleósico, compromiso orgánico como hepatitis, neumonía o enteritis, hemofagocitosis y trastornos linfoproliferativos⁴⁰.

Infecciones bacterianas

Se observó una mayor frecuencia de ellas en los pacientes que recibieran un Tx. hepático que en los de corazón; en los primeros predominaron las causadas por

bacilos gramnegativos, principalmente a partir del segundo mes post-Tx., seguido por SCN. En forma similar, los hallazgos de Rostad y cols.,¹¹ tras el análisis del *Pediatric Heart Transplant Study* (PHTS), a cargo de la Universidad de Alabama en Birmingham, muestran que las bacterias aisladas más frecuentemente fueron SCN y *Pseudomonas* spp. Otro estudio, realizado en Dinamarca, demostró un predominio de bacilos gramnegativos entre receptores de Tx. hepático que cursaron con bacteriemias⁴¹.

Infecciones fúngicas. Con relación a las infecciones fúngicas, no hubo diferencias de incidencia en ambos tipos de Tx. Los agentes etiológicos descritos con mayor frecuencia en TOS corresponden a las especies de *Candida* spp y *Aspergillus* spp, asociados en especial a los Tx. de hígado y pulmón, respectivamente¹². Dentro de los factores de riesgo descritos para la infección por *Candida* spp. se encuentran las estadías prolongadas en unidades de paciente crítico, uso de antimicrobianos de amplio espectro, presencia de catéteres vasculares, y re-exploraciones quirúrgicas, las que son frecuentes en los receptores de Tx. hepático¹². En concordancia con lo detallado previamente, *Candida* spp. fue el agente prevalente dentro de las infecciones fúngicas presentadas por los pacientes de nuestra muestra, con una distribución uniforme en términos de temporalidad.

Infecciones parasitarias. Las infecciones por parásitos fueron infrecuentes en nuestra serie y la mayoría de ellas se presentó como un síndrome diarreico agudo. La literatura médica reporta que los agentes aislados más frecuentemente en estos cuadros son *Cryptosporidium*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora* y *Entamoeba histolytica*⁴². En nuestro estudio, *Cryptosporidium* fue el agente etiológico más frecuente.

Al comparar el riesgo de las principales infecciones (bacteriemia, infección fúngica e infección por CMV y VEB) en ambos tipos de Tx., representada en las curvas de sobrevida, destaca que los receptores de Tx. hepático tuvieron 3,6 veces mayor riesgo de presentar un cuadro de bacteriemia y dos veces mayor riesgo de presentar infecciones por CMV respecto de los receptores de Tx. cardíaco. Dentro de un período de cinco años tras el Tx., la mitad de estos pacientes presentaron al menos un episodio de bacteriemia y alrededor de 70% una infección por CMV.

Dada la relevancia de las infecciones por CMV y los resultados anteriores, cabe preguntarse qué cambios podrían adoptarse en nuestra institución para disminuir el riesgo de esta infección. Una revisión Cochrane publicada en 2024 describe, con moderada certeza de evidencia, que la prolongación del uso de valganciclovir incluso hasta un año en los pacientes con TOS, en contraste con su uso durante tres meses, reduciría el riesgo de enfermedad por CMV

con un RR 0,2 (95% CI 0,12-0,35) y, con baja calidad de evidencia, el riesgo de infección por CMV con un RR 0,27 (95% CI 0,10-0,71), sin diferencias en el desarrollo de efectos adversos⁴³. Lo anterior permite plantear esta estrategia en los pacientes de riesgo alto de infección de nuestro centro, sobre todo en aquellos con altos grados de inmunosupresión. Otro antiviral utilizado en la profilaxis de infección por CMV es letermovir, un fármaco específico para este virus, que inhibe a la subunidad viral pUL56. Letermovir ha demostrado no ser inferior a valganciclovir para la profilaxis de CMV en adultos receptores de Tx. renal con alto riesgo de infección, y además, presenta un menor riesgo de neutropenia⁴⁴. Actualmente no se dispone de estudios en población pediátrica, por lo que su uso no está recomendado para pacientes pediátricos con TOS⁴⁵. Sin embargo, esta alternativa podría plantearse en caso de contar con mayor evidencia en el futuro. Por otro lado, el uso de inmunoglobulinas para la profilaxis de CMV en TOS continúa siendo tema de debate, ya que hay estudios que no reportan beneficios en el riesgo de infección, mientras que otros sugieren algún grado de efectividad en combinación con el uso de antivirales en determinadas poblaciones como receptores de Tx. cardíaco^{46,47}.

Respecto de la profilaxis otorgada por vacunas, recientemente se publicaron los resultados de un estudio fase 2, dirigido por Moderna Inc., para su vacuna mRNA-1647 contra CMV en 315 adultos sanos entre 18 y 40 años. En este se describe la persistencia de anticuerpos neutralizantes contra la infección de células epiteliales y fibroblastos por CMV a un año plazo desde la administración de tres dosis de vacuna, tanto en pacientes seropositivos como seronegativos para CMV⁴⁸. Actualmente hay dos estudios en desarrollo, uno de fase 3 en hombres y mujeres sanos de 16 a 40 años que busca evaluar eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna y otro de fase 1/2a en pacientes sanos de 9 a 15 años y mujeres sanas de 16 a 25 años para evaluar seguridad e inmunogenicidad de distintas dosis^{49,50}. Los resultados de estos estudios podrían avalar futuras investigaciones sobre el uso de estas vacunas en población pediátrica con TOS.

Limitaciones

Los episodios de colangitis en los pacientes receptores de Tx. hepático probablemente han sido subestimados, ya que en su mayoría se diagnostican en forma clínica y este estudio incluyó en su análisis solo aquellos episodios con confirmación microbiológica. La dificultad para acceder a los registros clínicos más antiguos e información fidedigna del estado de vacunación de los primeros pacientes que recibieron Tx. en cada programa constituye otra limitación. Finalmente, el pequeño tamaño de la muestra no permite establecer diferencias o identificar con solidez variables asociadas a ciertas infecciones. Sin embargo, siendo este el primer reporte de infecciones en población pediátrica receptora de estos dos Tx. en Chile, los resultados pueden ser de utilidad para enfocar el cuidado de estos pacientes en los mayores riesgos observados.

Conclusiones

La temporalidad de las infecciones y los agentes aislados en los cuadros infecciosos de los pacientes pediátricos que recibieron un Tx. de corazón o hígado en nuestro centro reflejan los hallazgos descritos previamente en la literatura médica. Se observa un predominio de infecciones bacterianas en el primer mes post-Tx., con un aumento de las infecciones virales por CMV y VEB en forma posterior, las que globalmente constituyen las infecciones más frecuentes en esta población. Los cuadros fúngicos y parasitarios son infrecuentes. Los pacientes que reciben un Tx. de hígado presentan un mayor riesgo de bacteriemias e infecciones por CMV que los receptores de un Tx. cardíaco, por lo que surge la necesidad de enfocar los esfuerzos en prevenir estas infecciones.

Agradecimientos: A E.U. Paulina Dellepiane y E.U. María Jesús González.

Referencias bibliográficas

- 1.- Transplantation GOODa. Global Observatory On Donation and Transplantation. 2023. <https://www.transplant-observatory.org/>
- 2.- Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007; 7(5 Pt 2): 1339-58. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01780.x
- 3.- George M, Thomas G, Karpelowsky J. Pediatric transplantation: An international perspective. *Semin Pediatr Surg*. Jun 2022; 31(3): 151192. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151192
- 4.- Salonen R, Jahnukainen T, Nikkila A, Enden K. Long-term mortality in pediatric solid organ recipients-A nationwide study. *Pediatr Transplant*. Mar 2023; 27(2): e14463. doi: 10.1111/petr.14463
- 5.- Becker P, Besa S, Riveros S, González R, Navia A, Dellepiane P, et al. [Results of a national program of pediatric heart transplantation: strengths and weakness]. *Rev Chil Pediatr*. Jun 2017;88(3):367-376. Resultados de un programa nacional de trasplante cardíaco pediátrico: fortalezas y debilidades. doi: 10.4067/S0370-41062017000300009
- 6.- Mastrobuoni S, Dell'Aquila AM, Azcarate PM, Rabago G, Herreros J. Long-term survival (>20 years) following heart transplantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. Oct 2012; 53(5):677-84. PMID: 22955557
- 7.- Acuna C, Zuleta R, Dalmazzo R, Valverde C, Uribe M, Alba A, et al. Pediatric liver transplantation experience and outcome in Chile. *Transplant Proc*. 2013; 45(10): 3724-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.090
- 8.- Diaz LA, Lopez M, Sin P, Wolff R, González G, Muñoz M, et al. Current situation of pediatric

- liver transplantation in Chile. Inequities associated with the MELD/PELD prioritization system. *Rev Med Chil.* Sep 2020; 148(9): 1261-70. doi: 10.4067/S0034-98872020000901261
- 9.- Dipchand AI, Laks JA. Pediatric heart transplantation: long-term outcomes. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* Aug 2020;36(Suppl 2): 175-89. doi: 10.1007/s12055-019-00820-3
- 10.- Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E, et al. Prognosis of children undergoing liver transplantation: a 30-year European study. *Pediatrics.* Oct 1 2022; 150(4) doi: 10.1542/peds.2022-057424
- 11.- Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, Naftel D, Pruitt E, Hoffman TM, et al. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: Epidemiology, risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* Sep 2017; 36(9): 996-1003. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.009
- 12.- Kim JJ, Marks SD. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69 Suppl 1(Suppl 1): 28-38. doi: 10.6061/clinics/2014(sup01)06
- 13.- Jackson KR, Motter JD, Bae S, Kernodle A, Long JJ, Werbel W, et al. Characterizing the landscape and impact of infections following kidney transplantation. *Am J Transplant.* Jan 2021; 21(1): 198-207. doi: 10.1111/ajt.16106
- 14.- Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* Mar 2013; 13 Suppl 4: 3-8. doi: 10.1111/ajt.12093
- 15.- Len O, Ramos A, Pahissa A. Evaluating the risk of transmission of infection from donor to recipient of a solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* Mar 2012; 30 Suppl 2: 19-26. doi: 10.1016/S0213-005X(12)70078-2
- 16.- Moghadamnia M, Eshaghi H, Alimadadi H, Dashti-Khavidaki S. A quick algorithmic review on management of viral infectious diseases in pediatric solid organ transplant recipients. *Front Pediatr.* 2023;11: 1252495. doi: 10.3389/fped.2023.1252495
- 17.- Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* Apr 2017; 17(4): 856-79. doi: 10.1111/ajt.14208
- 18.- Group WHOMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* Apr 2006; 450: 76-85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x
- 19.- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* Sep 2007; 85(9): 660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497
- 20.- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* Jul 1 2009; 49(1): 1-45. doi: 10.1086/599376
- 21.- Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventilatoritis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* Mar 15 2017;64(6):e34-e65. doi: 10.1093/cid/ciw861
- 22.- Gutierrez V, Perez R, Pavez D, Hevia P, Acuña M, Benadof D, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of urinary tract infection in pediatrics. Part 2: Working group associated with the Antimicrobial Committee, Chilean Society of Infectology. *Rev Chilena Infectol.* Apr 2022;39(2):184-192. doi: 10.4067/S0716-10182022000200184
- 23.- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* Jun 2018;102(6):900-931. doi: 10.1097/TP.00000000000002191
- 24.- Seo E, Kim J, Oh SH, Kim KM, Kim DY, Lee J. Epstein-Barr viral load monitoring for diagnosing post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* Jun 2020; 24(4): e13666. doi: 10.1111/ptr.13666
- 25.- Humar A, Snyderman D, Practice ASTIDCo. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* Dec 2009;9 Suppl 4: S78-86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x
- 26.- Mullapudi B, Hendrickson R. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg.* Jun 2022; 31(3): 151191. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151191
- 27.- de Ville de Goyet J, Baumann U, Karam V, Adam R, Nadalin S, Heaton N, et al. European Liver Transplant Registry: Donor and transplant surgery aspects of 16,641 liver transplantations in children. *Hepatology.* Mar 2022; 75(3): 634-45. doi: 10.1002/hep.32223
- 28.- Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* Feb 2023; 23(2 Suppl 1): S178-S263. doi: 10.1016/j.ajt.2023.02.006
- 29.- Roest S, van der Meulen MH, van Osch-Gevers LM, Constantinescu AA, de Hoog M, et al. et al. The Dutch national paediatric heart transplantation programme: outcomes during a 23-year period. *Neth Heart J.* Feb 2023; 31(2): 68-75. doi: 10.1007/s12471-022-01703-w
- 30.- Schweiger M, Erdil T, Di Bernardo S, Balmer C, Yildiz M, Kadner A. Use of induction therapy in pediatric heart transplant recipients in Switzerland - Analysis of the Swiss national database. *Transpl Immunol.* Oct 2021; 68: 101443. doi: 10.1016/j.trim.2021.101443
- 31.- Colvin MM, Smith JM, Ahn YS, Messik E, Lindblat K, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant.* Feb 2023; 23(2 Suppl 1): S300-S378. doi: 10.1016/j.ajt.2023.02.008
- 32.- Wen S, Zhou Y, Qiao W, Wang Y, Zhang J, Dong N. Infant heart transplantation with extremely oversized donor heart: is the donor-recipient size matching too conservative? *ESC Heart Fail.* Apr 2023; 10(2): 1431-4. doi: 10.1002/ehf2.14238
- 33.- Knackstedt ED, Danziger-Isakov L. Infections in pediatric solid-organ transplant recipients. *Semin Pediatr Surg.* Aug 2017; 26(4):199-205. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.001
- 34.- Pawlowska J. The importance of nutrition for pediatric liver transplant patients. *Clin Exp Hepatol.* Sep 2016;2(3):105-108. doi: 10.5114/ceh.2016.61665
- 35.- Cortina G, Ojinaga V, Zlamy M, Giner T, Riedl M, Rauchenzauner M, et al. Vaccination status in pediatric solid-organ transplant recipients and their household members. *Exp Clin Transplant.* Aug 2019; 17(4): 429-34. doi: 10.6002/ect.2018.0184
- 36.- Feldman AG, Sundaram SS, Beaty BL, Torres R, Curtis DJ, Kempe A. Immunization status at the time of liver transplant in children and adolescents. *JAMA.* Nov 12 2019; 322(18): 1822-4. doi: 10.1001/jama.2019.14386
- 37.- Abdullatif H, Dhawan A, Verma A. Epidemiology and risk factors for viral infections in pediatric liver transplant recipients and impact on outcome. *Viruses.* Apr 26 2023; 15(5) doi: 10.3390/v15051059
- 38.- Salazar EM, Alba GA, Deluchi BA, Hunter B, Godoy J, Ferrario M, et al. Cytomegalovirus infection and disease in pediatric solid organ transplantation. Experience in a Chilean multiorgan transplantation center] *Rev Chilena Infectol.* Aug 2009; 26(4): 311-7. Infeccion y enfermedad por citomegalovirus en niños sometidos a trasplante de órgano sólido. Experiencia en un centro de referencia chileno.
- 39.- Dulek DE. Update on epidemiology and outcomes of infection in pediatric organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* Sep 2023; 37(3): 561-75. doi: 10.1016/j.idc.2023.06.002
- 40.- Allen UD, Preiksaitis JK, Practice ASTIDCo. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* Sep 2019; 33(9): e13652. doi: 10.1111/ctr.13652
- 41.- Moller DL, Sorensen SS, Wareham NE, Reza Hosseini O, Knudsen AD, Knudsen JD, et al. Bacterial and fungal bloodstream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis.* Jun 8 2021; 21(1): 541. doi: 10.1186/s12879-021-06224-2
- 42.- Chaudhuri A, Goddard EA, Green M, Ardura

- MI. Diarrhea in the pediatric solid organ transplantation recipient: A multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Pediatr Transplant*. Mar 2021; 25(2): e13886. doi: 10.1111/ptr.13886
- 43.- Vernooij RW, Michael M, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. May 3 2024;5(5):CD003774. doi: 10.1002/14651858.CD003774.pub5
- 44.- Limaye AP, Budde K, Humar A, Vicenti F, Kuypers DR; Carroll RP, et al. Letermovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial. *JAMA*. Jul 3 2023;330(1):33-42. doi: 10.1001/jama.2023.9106
- 45.- Valencia Deray KG, Danziger-Isakov LA, Downes KJ. Current and emerging antiviral agents in the prevention and treatment of cytomegalovirus in pediatric transplant recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. Feb 28 2024; 13(Suppl 1): S14-S21. doi: 10.1093/jpids/piad059
- 46.- Stewart AG, Kotton CN. What's new: updates on cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. Apr 1 2024; 108(4): 884-97. doi: 10.1097/TP.0000000000004855
- 47.- Rea F, Potena L, Yonan N, Wagner F, Calabrese F. Cytomegalovirus hyper immunoglobulin for cmv prophylaxis in thoracic transplantation. *Transplantation*. Mar 2016; 100: (Suppl 3): S19-26. doi: 10.1097/TP.0000000000001096
- 48.- Panther L, Basnet S, Fierro C, Brune D, Leggett R, Peterson J. Safety and immunogenicity of mRNA-1647, an mRNA-based cytomegalovirus vaccine in healthy adults: results of a phase 2, randomized, observer-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Open Forum Infect Dis*. December 2023 2023;10(2)doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.2475>
- 49.- Register ECT. A phase 3, randomized, observer-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of mRNA-1647 cytomegalovirus (CMV) vaccine in healthy participants 16 to 40 years of age. ModernaTX, Inc. 06-02-2024, 2024. Accessed 06-02-2024, 2024. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-006051-17/DE>
- 50.- homepage CgrttC. A study of mRNA-1647 cytomegalovirus vaccine in healthy participants 9 to 15 years of age and participants 16 to 25 years of age. ModernaTX, Inc. Updated 2024-04-09. Accessed 2024-02-06, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05575492>