

PROGRAMA DE TRASPLANTE RENAL Y RENO PÁNCREAS DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS, UDELAR

Protocolo de prevención CMV

25 de mayo 2015 (Rev. 9 junio 2015)

Martes 7 de Julio de 2015

Presenta: Prof. Adj. Dra. Jimena Prieto

Supervisa: Prof. Agdo. Dr. Julio Medina





HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela

PROGRAMA DE TRASPLANTE RENAL Y RENO PÁNCREAS DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS, UDELAR

Protocolo de prevención CMV

25 de mayo 2015 (Rev. 9 junio 2015)

Cátedra Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, UdelaR. Montevideo (URU)

Cátedra de Nefrología. Facultad de Medicina, UdelaR. Montevideo (URU)

Departamento de Laboratorio Clínico Repartición Inmunología, Hospital de Clínicas, UdelaR. Montevideo (URU)

ESCRITO POR: Dra. Jimena Prieto, Prof. Adj. Cátedra de Enfermedades Infecciosas, UdelaR.

Dra. Karina Tenaglia. Asistente Cátedra de Enfermedades Infecciosas, UdelaR.

Dr. Julio Medina, Prof. Agdo. Cátedra de Enfermedades Infecciosas, UdelaR.

VALIDADO POR: Dr. Marcelo Nin, Prof. Agdo. Cátedra de Nefrología, UdelaR.

Dr. Oscar Noboa, Prof. Cátedra de Nefrología, UdelaR.

Dr. Pablo López, Prof. Adj. Departamento de Laboratorio Clínico
Repartición Inmunología, UdelaR.

Dra. Raquel Balleste, Prof. Agda. Departamento de Laboratorio Clínico
Repartición Inmunología, UdelaR



CMV: Definiciones



- **Infección o replicación viral**: aislamiento viral o la detección de proteínas virales (antigenemia) o DNA CMV en sangre periférica.
- **Enfermedad por CMV**: considerado cuando el paciente presenta síntomas y signos de síndrome viral o compromiso visceral.
 - Síndrome viral
 - Compromiso visceral



CMV: Estratificación clásica de riesgo

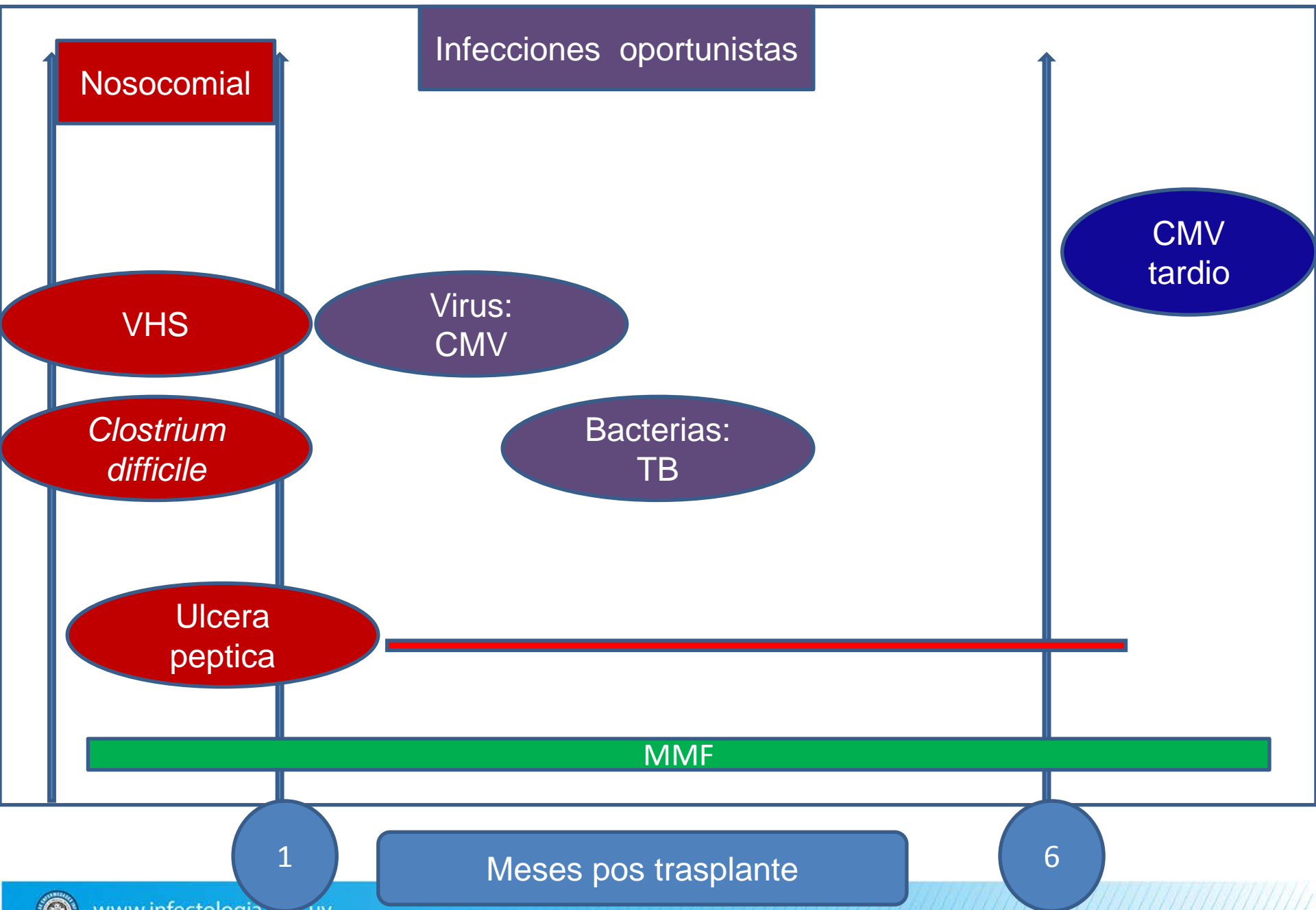


Clasificación

Riesgo	
Alto	D+/R-, Ac antitímocítícos
Intermedio	D+/R+, D-/R+
Bajo	D-/R-

D: donante
R: receptor



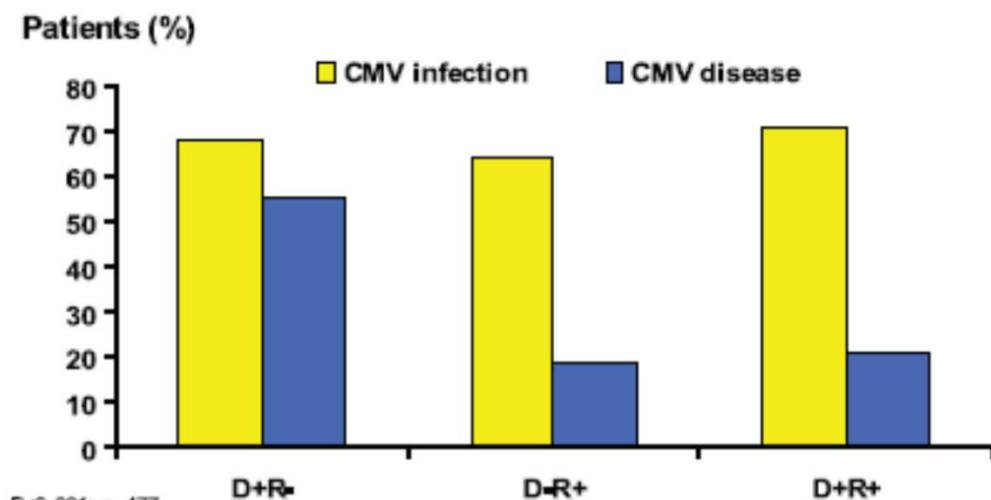


CMV: Importancia del tema



The Natural Course of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Transplant Recipients

Estudio prospectivo. N: 477 Trasplante renal.



$P < 0,001$; $n = 477$.
D+R- risk ratio: 3,926.
CMV, cytomegalovirus.

La incidencia de enfermedad por CMV es casi 3 veces mayor (56% vs 20%; $P < 0,001$) en pacientes con Status +/- que en los grupos +/+ o -/+

Hartman. A. *Transplantation* 2006;82:S15-S17



Efectos indirectos CMV

- Disfunción y fallo del injerto
- Rechazo agudo y crónico
- Enfermedad vascular del injerto
- Incremento de infecciones bacterianas y fúngicas
- Mayor agresividad de la infección por VHC
- Diabetes
- Incremento de los costes



CMV: Estrategias de prevención



Un debate abierto sobre prevención

	Ventajas	Inconvenientes
Terapia anticipada	Favorece la reconstitución inmune. Evita profilaxis innecesaria	Problemas logísticos. Efectos indirectos
Profilaxis universal	Evita la replicación Evita los efectos indirectos	Evita la reconstitución inmune (D+/R-) Enfermedad tardía Resistencias? Toxicidad, gasto



Profilaxis vs. Pre-emptive Therapy

	Profilaxis	Pre-emptive
Evidencia de eficacia	Buena evidencia	Buena evidencia (a excepción alto riesgo)
Infecciones oportunistas	Pueden prevenirse	Se desconoce
Costes	Mayor coste fármaco	Mayor coste laboratorio
Facilidad	++	+/-
Resistencia	Baja	Baja
Seguridad	Efectos tóxicos	Menos frecuente
Enfermedad tardía	++ (D+/R-)	-
Efectos indirectos	++	desconocido



CASO CLÍNICO

- SM. 37 años. **Trasplante renal 04/04/15**. Estatus CMV +/-.
- Inmunosupresion inicial (ISI): basiliximab, metilprednisolona, tacrolimus. Inmunosupresión mantenimiento (ISM): tacrolimus 12 mg, micofenolato 2 grs, prednisona 20 mg.
- **4/15**: Rechazo : recibió 10 dosis ATG.
- **Estrategia CMV profilaxis selectiva por ATG.**
- Creatinina basal 2,1 mg/dl. Valganciclovir 450 mg dias L-M-V.
- **FI:26/06/15 (78 días pos trasplante)**
- **EA**: ingresa por cuadro 5 días diarrea 8-10 deposiciones día.
- CV CMV: 70000 copias/ ml

Enfermedad con compromiso digestivo

Fallo en la estrategia de profilaxis

Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation

Camille N. Kotton,^{1,8} Deepali Kumar,² Angela M. Caliendo,³ Anders Åsberg,⁴
Sunwen Chou,⁵ Lara Danziger-Isakov,⁶ and Atul Humar,⁷

on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group

When a prophylaxis strategy is used for prevention in

Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

R. R. Razonable^{a,*}, A. Humar^b and the AST
Infectious Diseases Community of Practice

Recommendation/options (see Table 2 for dose and text for

Alto Riesgo (D+/R- : pulmón, corazón, intestino, pancreas?
timoglobulina)
Profilaxis

Riesgo intermedio(R+): profilaxis/ estrategia anticipada

liver transplant recipients (89).

- Heart transplant: valganciclovir, IV or oral ganciclovir (II), ±CMV immunoglobulin (III).
- Lung transplant: valganciclovir or IV ganciclovir (II), ±CMV immunoglobulin (III).
- Intestinal transplant: valganciclovir, IV or oral ganciclovir, ±CMV immunoglobulin (III).

Duration: 3 months

Preemptive therapy (see Figure 1).

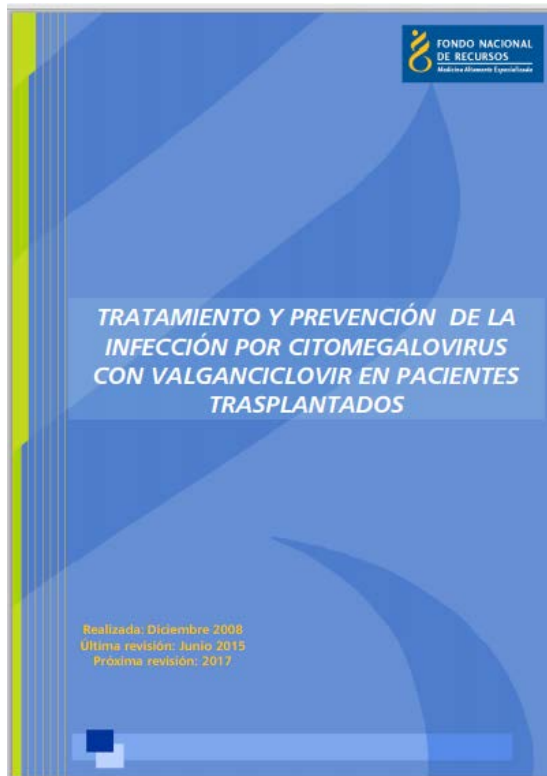
Weekly CMV PCR or pp65 antigenemia for 12 weeks after transplantation, and if a positive CMV threshold is reached, treat with (1) valganciclovir 900-mg¹ p.o. BID, or (2) IV ganciclovir 5-mg/kg IV every 12 h until negative test

Kotton CN et al. Transplantation 2010; 333-359

Razonable R et al. Am J Transplant 2013; 13: S93



Normativa FNR



Pacientes de alto riesgo profilaxis universal

En los pacientes riesgo intermedio se puede implementar una estrategia anticipada si se implementa adecuadamente (semanalmente el primer mes y luego quincenal hasta finalizar el tercer mes).

CMV: Situación en Programa de Trasplante renal (TR) y Trasplante reno pancreas (TRP) del Hosp. de Clínicas (UdeLaR)



Protocolo en Programa de TR y TRP del Hosp. de Clínicas (UdeLaR)

Alto Riesgo: Reno pancreas. Status D+/R-

Profilaxis universal : Valganciclovir (VGC) 900 mg día 3 meses.

Alto Riesgo: Ac antitímocíticos

Profilaxis selectiva: Valganciclovir (VGC) 900 mg día 3 meses.

Riesgo intermedio: D+/R+ ; D-/R+

No se implementa estrategia de prevención



CMV: algunos casos clínicos

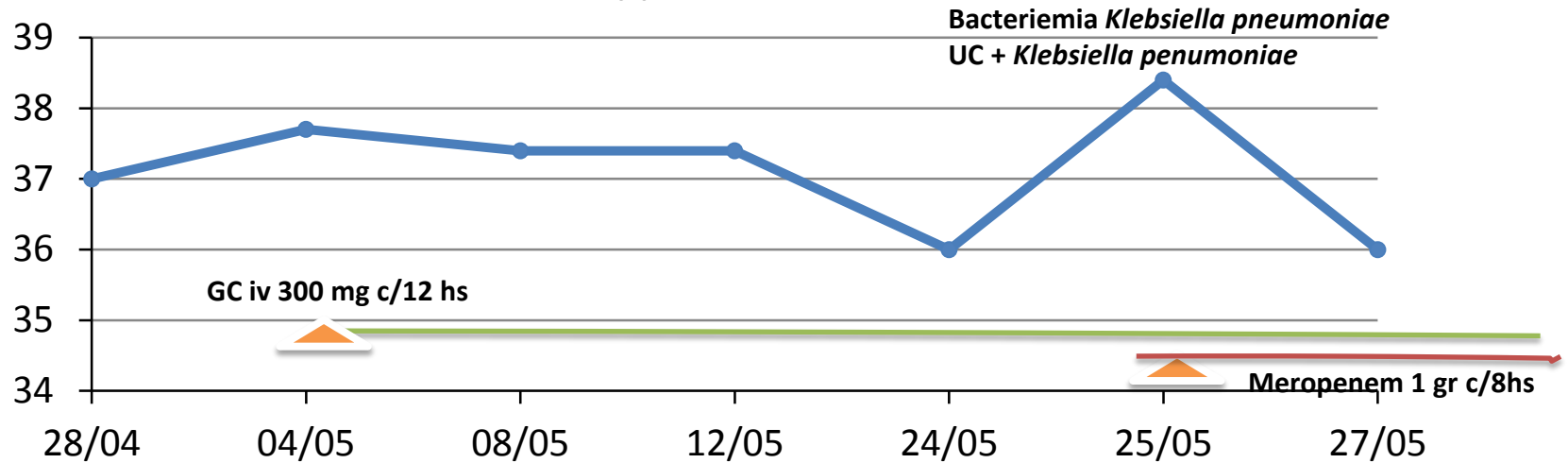


- **CASO 2**
- SF. Paciente 15 años. **Trasplante renal: 20/03/15. CMV +/-**
- ISl: basiliximab, metilprednisolona, y micofenolato.
- ISM: micofenolato 1 gr, tacrolimus 12 mg, prednisona 20 mg.
- **No se implementó estrategia prevención CMV.**
- FI: **21/05/15 (61 días pos trasplante)**
- **MC:** fiebre, diarrea, dolor RT. Sin muguet. Abdomen: sin dolor en RT.
-
- **Planteo:** PNA del Riñon trasplantado. Enfermedad digestiva CMV.

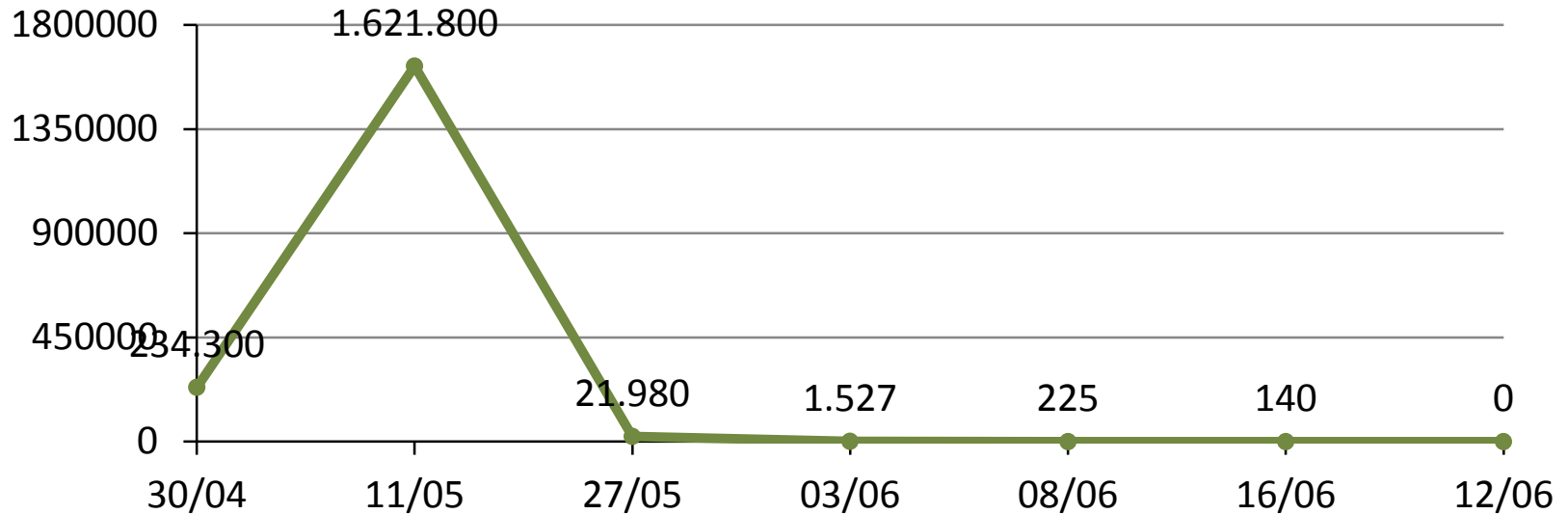
Paraclinica	21/05	28/05	05/06
UC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
CV CMV copias	2754	288	negativo

- **CASO 3**
- SF. 46 años. **Trasplante renal: 28/03/15.** CMV +/-
- IS inducción: basiliximab, metilprednisolona, tacrolimus.
- IS mantenimiento: micofenolato 1 gr, prednisona 15 mg, tacrolimus 7 mg.
- **No se implementa estrategia de prevención CMV.**
- **FI. 28/04/15 (30 días pos Trasplante)**
- **EA:** fiebre y dolor RT. Ex. muguet orofaríngeo.
- **Planteo:** Enfermedad digestiva CMV, PNA riñón trasplantado

Curva térmica y planes antimicrobianos



CV CMV



- **CASO 4**
- SM. 51 años. **Trasplante renal 5/11/2014**. CMV +/-.
- IS inducción: basiliximab, metilprednisolona.
- IS mantenimiento: Prednisona 10 mg, tacrolimus 7 mg, micofenolato 2 gr día.
- **Sin estrategia específica para CMV.**

- **FI: 29/12/2014 (54 días pos Trasplante)**

- EA: melenas, epigastralgia y Hb 5,5 gr/dl.

- FGC: úlcera en rodilla duodenal de 6 mm en cara posterior de bulbo, proximo a duodeno II múltiples lesiones ulceradas.

- CV CMV: 2500 copias/ml.

- **Planteo:** Enfermedad digestiva CMV.

Pacientes de riesgo intermedio

Indicación formal de recibir algún tipo de estrategia de prevención para CMV

Herramientas disponibles en nuestro centro

Logística



CMV: Herramientas disponibles



Biología molecular CMV

Cual es el principal desafío

Determinar cut off
definir infección/
enfermedad

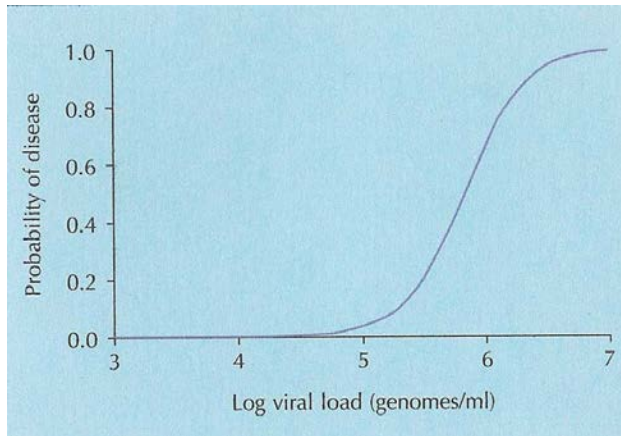
Sensibilidad /
Especificidad

Estandarizado

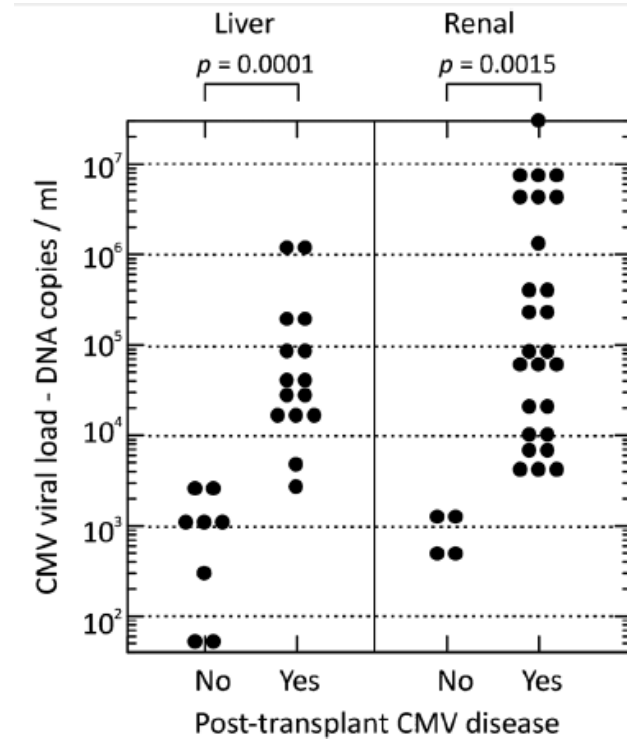
Validado



Umbral de carga viral y probabilidad de enfermedad CMV



Infect Dis, 1997, 176:1484-1490



Harvala E. et al. *J. of Med Virol* 2013; 85:893–898

Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection

C. Martín-Gandul^{a,*,1}, P. Pérez-Romero^{a,1}, M. Sánchez^a, G. Bernal^b, G. Suárez^c, M. Sobrino^d, L. Merino^a, J.M. Cisneros^a, E. Cordero^a, The Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

- Objetivo: estandarizar y validar punto de corte para iniciar estrategia anticipada.
- Diseño: estudio prospectivo de cohorte. Quant CMV LightCycler 2.0 real-time PCR System (Roche Applied Science) y los resultados se estandarizados WHO International Standard
- 141 pacientes (982 test) / 254 pacientes validacion (2522 test)
- Resultados

Table 4
Clinical characteristics of patients with CMV disease.

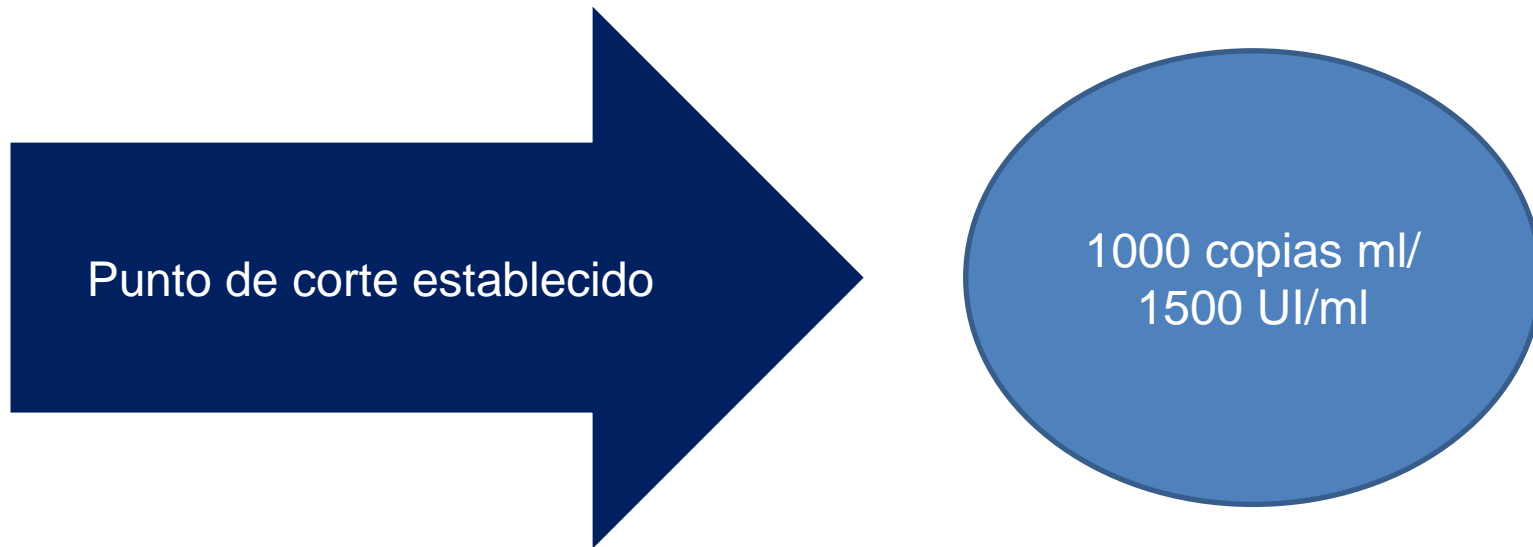
Organ transplanted	Immunosuppressive regimens	Acute rejection (yes/no)	Peak viral load IU/ml (copies/ml)	Time from transplant to CMV disease (days)	CMV disease	Death
Renal	PDN + TAC + MMF	No	3324 (2170)	106	Gastritis	No
Liver	PDN + TAC + MMF	No	10,142 (6620)	81	Gastritis	No
Liver	PDN + TAC + MMF	Yes	18,997 (12,400)	44	Hepatitis	Yes
Liver	PDN + CYA + MMF	No	5638 (3680)	34	Viral syndrome	No
Heart	PDN + CYA + MMF	Yes	329,380 (215,000)	59	Viral syndrome	No
Kidney	PDN + TAC + MMF	No	698,592 (456,000)	67	Duodenitis	No
Kidney	PDN + TAC + MMF	No	4412 (2880)	47	Viral syndrome	No
Kidney	PDN + TAC + MMF	No	4029 (2630)	42	Gastritis	No
Renal	PDN + TAC + MMF	No	24,512 (16,000)	37	Viral syndrome	No
Renal	PDN + TAC + MMF	No	5546 (3620)	172	Gastritis	No
Liver	PDN + TAC + MMF	No	17,832 (11,640)	69	Encephalitis	No
Liver	PDN + CYA + MMF	No	1930 (1260)	93	Gastritis	No
Liver	PDN + TAC + MMF	No	Negative	139	Gastritis	No
Liver	PDN + TAC + MMF	No	81,809 (53,400)	28	Colitis	No
Kidney	PDN + TAC + MMF	No	52,701 (34,400)	46	Colitis	No
Liver	PDN + TAC + MMF	No	22,980 (15,000)	47	Colitis	No
Liver	PDN + CYA + MMF	No	5408 (3530)	37	Gastritis	No
Kidney	PDN + TAC + MMF	No	4044 (2640)	53	Duodenitis	No

PDN, prednisone; TAC, tacrolimus; CYA, cyclosporin; and MMF, mycophenolate mofetil.

Punto de corte de :
3983 IU/ml (2600 copies/ml)
NPV : 99,6%
S: 89,9%. E: 88,8%.



Programa de TR y TRP del Hosp. de Clínicas (UdeLaR)



CMV: Logística



- Cuando los pacientes vienen a control a policlínica requerirán una enviar una muestra al sector de biología molecular.
 - Dos Tubos EDTA (frio)
 - Antes de las 6 horas debe llegar al sector de biología molecular



A tener en cuenta

- Paciente con Enfermedad CMV su mayoría ingresan
- Requieren CV seriadas
- Costo adicional de fármacos antivirales



CMV: Protocolo propuesto



Recomendación según grupo de riesgo

Pacientes de alto riesgo.

a) Todo paciente trasplantado reno páncreas.

b) Trasplante renal:

- Donante seropositivo a un receptor seronegativo (D+/R-)
- Uso de inmunosupresores antilinfocitarios, como las globulinas antilinfocíticas o antitimocíticas. (Timoglobulina, ATG)

Criterios

- **PROFILAXIS UNIVERSAL**

Criterios de inclusión:

-Todo paciente trasplantado reno pancreas

- Trasplante renal:

-Status CMV: Donante IgG+/ Receptor IgG-.

-Status CMV: Donante IgG-/Receptor + o Donante IgG +/ Receptor +: de no poder asegurar un adecuado control con carga viral CMV.



- **PROFILAXIS SELECTIVA**

Criterios de inclusión:

Todo paciente trasplantado que reciba tratamiento con Inmunoglobulinas anti-timocíticas para tratamiento de rechazo.

Protocolo en Programa de TR y TRP del Hosp. de Clínicas (UdeLaR)

Alto Riesgo: Reno pancreas. Status D+/R-

Profilaxis universal : VGC 900 mg día 3 meses.

Alto Riesgo: Ac antitímocíticos

Profilaxis selectiva: VGC 900 mg día 3 meses.

Riesgo intermedio: D+/R+ ; D-/R+



- **ESTRATEGIA ANTICIPADA**

Criterios de inclusión:

Status CMV: Donante IgG+/ Receptor IgG+; Donante IgG-/ Receptor IgG+.

Agente	Criterios	Esquema	Duración
CMV	D+/R+; D-/R+ (Estrategia anticipada)	-Control con carga viral	-1er mes c/ 7 d -2º- 3 er mes c/ 15 d. -hasta el sexto mes c/ 30 d
		-Si CV > 1500 UI/ml :VGC 900mg v/o c/12hs. -Si CV < 1500 UI/ml repetir en 7 d.	-Monitorizar con carga viral semanal. -Mantener tratamiento hasta tener dos cargas virales negativas en dos semanas consecutivas. -Mínimo de tratamiento 14 días.



Conclusiones

- Luego del ateneo realizado el 07.07.15 se acuerda seguir trabajando para evaluar la estrategia a instrumentar en el programa de TR y TRP del Hospital de Clínicas y también evaluar junto al FNR y al resto de los programas de Trasplante renal si esta estrategia se puede universalizar a todos los grupos.

