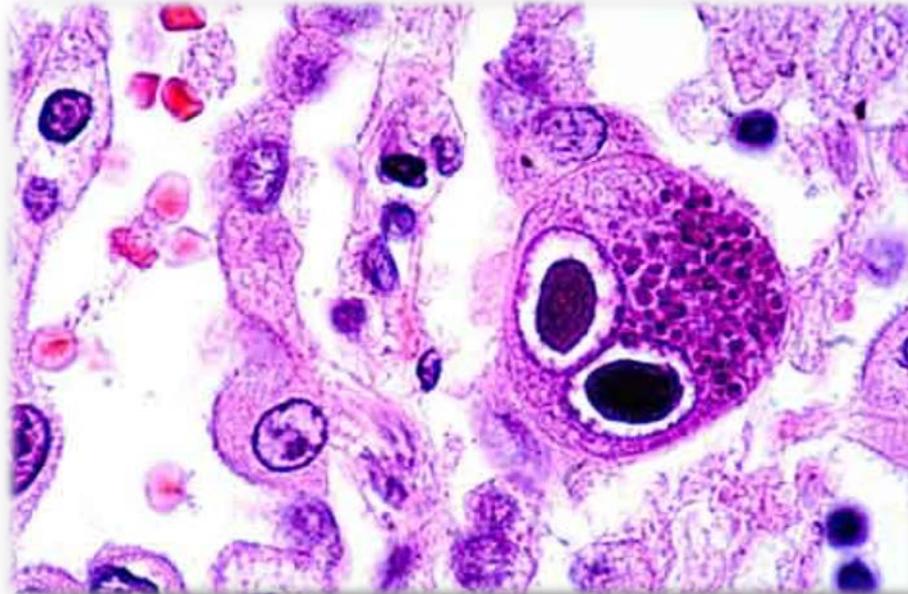


CMV en Trasplante de Órgano Sólido



Postgrado Dr. Alejandro Noda
Postgrado Dr. Jorge Narvaez
Doc. Auxiliar MSc. Dra. Jimena Prieto



Un poco de historia

- 1906: Mathieu Jaboulay, publica el primer xeno-trasplante en ser humano, falló.
- Premio Nobel de Medicina y Fisiología a Carrell por trasplantes experimentales en animales.
- 1933: primer trasplante de un riñón humano al hombre en Ucrania por Voronoy, fallecimiento a las 48 horas.
- 1951: René Kuss describe la técnica del trasplante renal habitualmente empleada desde entonces.
- 1954: primer trasplante renal con supervivencia a largo plazo, Hospital Brigham de Boston, por Murray, Merrill y Harrison.
- Decada de 50', desarrollo de corticoides.
- 1963: empleo sistemático de azatioprina y glucocorticoides.
- 1967: Denver, primer trasplante hepático con supervivencia a largo plazo.
- 1967: Sudáfrica, primer trasplante cardiaco (18 días de supervivencia).
- 1980': Transplantes pulmonares con supervivencia a largo plazo.



Citomegalovirus (CMV)

- Causa de infección diseminada en pacientes con o sin inmunocompromiso.
- Causa de enfermedad grave en inmunocomprometidos, incluyendo receptores de trasplante y en pacientes VIH con severa inmunodepresión, llegando a relacionarse incluso con la inmunosenescencia.
- Causa de importantes trastornos del desarrollo embrio-fetal.
- Raramente causa síntomas en inmunocompetentes.
- Generalmente el contagio ocurre por el contacto con secreciones orales y genitales, puede adquirirse por la lactancia
- Otras formas es la transmisión donante-receptor en el trasplante.
- Se ha descrito la reinfección, generalmente en inmunocomprometidos.

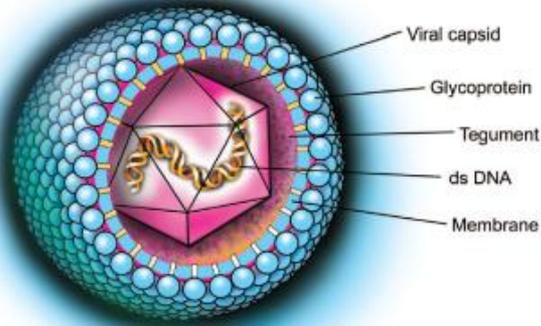


Virus ADN

Familia *Herpesviridae*
(HHV-5)

Betaherpesvirus

Múltiples genotipos
(cuasiespecies)



- Envoltura lípídica con glucoproteínas.
- Core nucleoproteico envuelto en proteínas de la matriz y Ag pp65.
 - ADN bicatenario

Interacción CMV/mecanismos celulares del huésped

Regulación del ciclo celular

- Inhibiendo la progresión del ciclo celular

Metabolismo de glúcidos y lípidos

- Aumento de la utilización de la glucosa y trastornos del metabolismo lipídico

Respuesta ante el estrés

- Inhibe la respuesta celular ante estresor externo

Mecanismos de muerte celular

- Inhibe apoptosis y necroptosis

Respuesta inmune del huésped

- Inhibición de respuestas intrínsecas, innatas y adaptativas del sistema inmune



Importancia de CMV en TOS

- La infección por CMV es una de las principales complicaciones infecciosas en Trasplante Órgano Sólido (TOS)
- Causa importante morbimortalidad (por enfermedad invasiva por CMV o por los efectos moduladores del CMV en el sistema inmunitario del huésped).
- CMV resistentes a ganciclovir (GCV), con incidencia de 0-3%.



Factores de riesgo



El principal factor de riesgo es deficiencia (cualitativa o cuantitativa) en la inmunidad global y/o CMV específica.

En la
práctica
clínica



Clasificación
serológica

Alto riesgo:

Donante + Receptor – (+/-)

Anti-linfocitos/timocitos, alemtuzumab, OKT3

Moderado riesgo:

Donante - Receptor + (-/+)

Donante + Receptor + (+/+)

Bajo riesgo:

Donante - Receptor – (-/-)

Inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus)

- El tejido trasplantado es decisivo: pulmón, tejidos de aloinjertos compuestos vascularizados e intestino delgado (mayor riesgo).
- Otros son: elevadas dosis de corticoides, VH6 y VH7, el micofenolato mofetil, la hipotermia intraoperatoria, estrés

Manuel O, et al. Clin Infect Dis. 2013;56(6):817-824.

Meesing A, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(8):773-788.

Burton CE, et al. J Infect Dis. 2018;218(8):1205-9

Gardiner BJ, et al. Clin Infect Dis. 2018;67(9):1395-1402

Razonable RR, et al. Mayo Clin Proc. 2019;94(1):166-170.

Medina JC, Prieto J. Actualización de Protocolos Trasplante Hepático. 2018



Definiciones básicas

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.

a) Síndrome viral probable: replicación CMV en sangre periférica sumada a dos de los siguientes: fiebre con temperatura mayor a 38°C (al menos 48 h), astenia nueva o que aumenta entidad, fatiga que aumenta entidad, leucopenia, trombocitopenia.

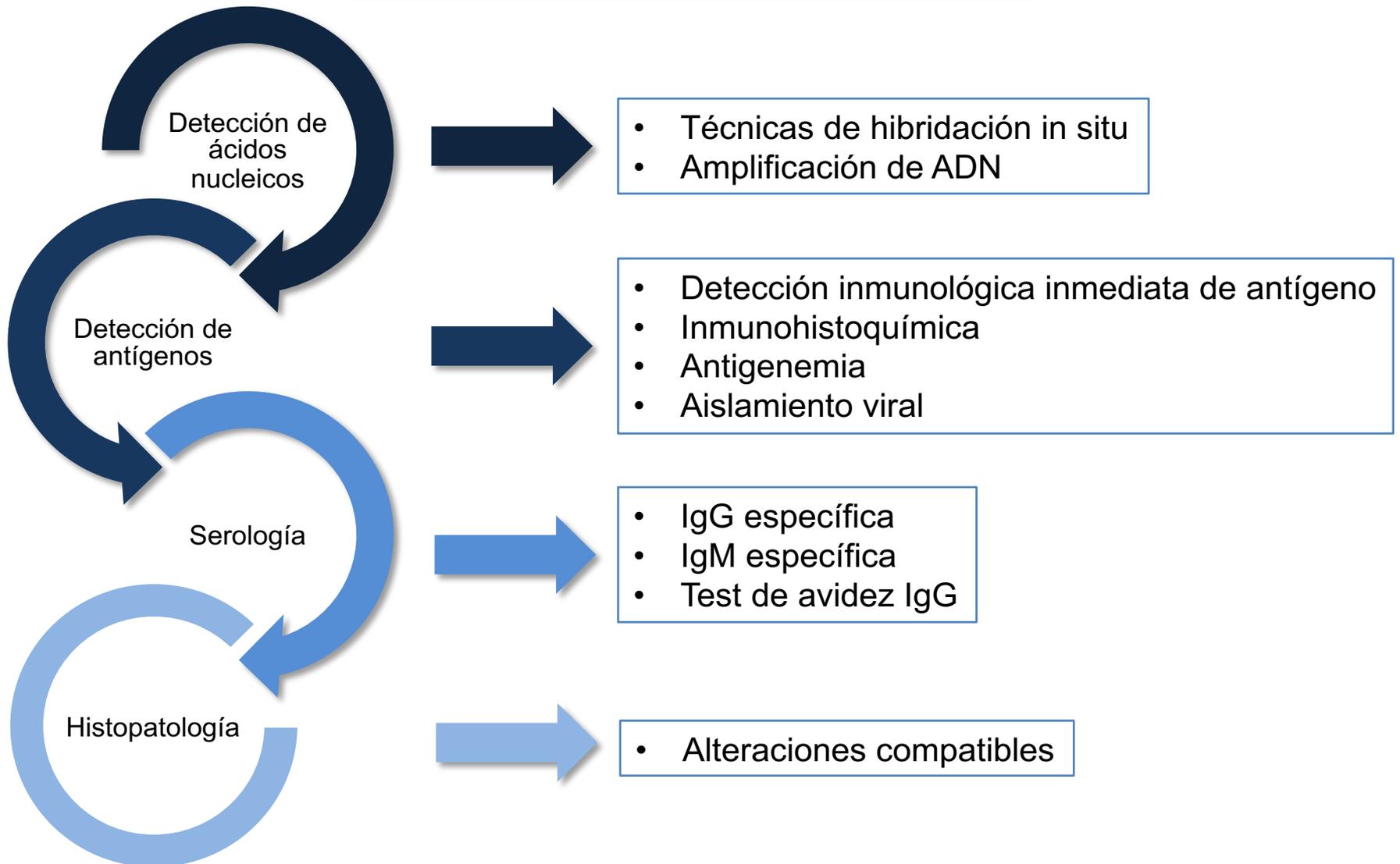
b) El compromiso visceral se traduce por síntomas y signos que afecten el órgano diana.

Manifestaciones clínicas

	Confirmado	Probable
Síndrome por CMV	No definido	Carga viral detectable en sangre, cultivo celular o antigenemia, + al menos 2: Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por al menos 2 días; decaimiento o fatiga nueva o intensificada; leucopenia o neutropenia en 2 muestras; 5% de linfocitos atípicos; trombopenia; dos veces incremento de enzimas hepáticas.
CMV gastrointestinal	Síntomas digestivos altos y/o bajos, + lesiones macroscópicas de mucosa + CMV en histopatología, aislamiento viral, inmunohistoquímica o técnicas de hibridación.	Síntomas digestivos altos y/o bajos y CMV tisular documentado, pero sin lesiones macroscópicas.
Neumonía CMV	Síntomas y/o signos de neumonía. + CMV en tejido celular pulmonar	Síntomas y/o signos de neumonía. + CMV en aislado en LBA
Hepatitis CMV	Alteraciones analíticas hepáticas + CMV en tejido + ausencia de otra causa posible documentada	No definido
Retinitis CMV	Signos oftalmológicos típicos establecidos por oftalmólogo experimentado; DNA de CMV detectable en humor vítreo.	No definido
Encefalitis CMV	Síntomas compatibles con encefalitis + aislamiento viral en tejido.	Síntomas compatibles con encefalitis + detección de CMV en LCR con Punción lumbar no traumática + resultados de imagen alterados



Técnicas diagnósticas



Técnicas diagnósticas: especificaciones

- PCR cuantitativa para CMV es la técnica diagnóstica de elección.
- Antigenemia pp65 es una técnica alternativa (algunas desventajas).
- PCR cuantitativa debe ser calibrada según estándares de OMS (UI/ml)
- Sangre entera es la muestra preferida para la detección de replicación activa de CMV, siendo mayor la carga viral en sangre total que en plasma.
- La enfermedad órgano-específica necesita demostración histopatológica.
- El cultivo viral no está recomendado de rutina.
- La serología IgM/IgG no debe ser utilizada para diagnóstico de enfermedad por CMV postrasplante.
- El monitoreo inmunológico postrasplante puede ser utilizado para la estratificación de riesgo.

Prevención

Profilaxis

- Universal:
 - +/-
 - +/+ o -/+, (de no poder realizar control)
- Selectiva:
 - Anti-timocitos

Tratamiento anticipado

- -/+
- +/+

Vacunas?

- Prototipos vacunales:
 - Preclínicas
 - Fase I
 - Fase II



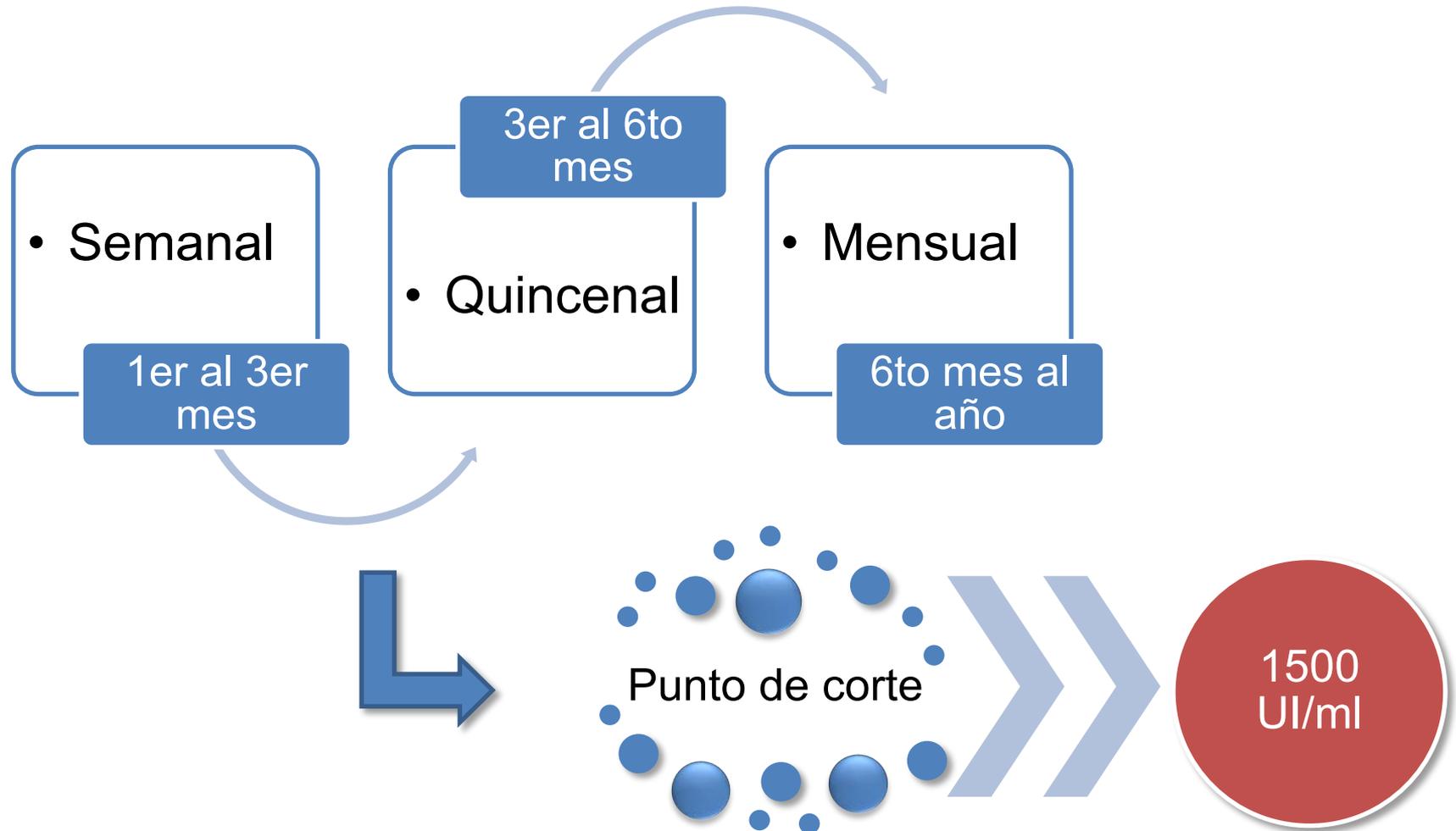
Ganciclovir: 5mg/kg/día IV
Rotar a Valganciclovir 900mg/día hasta 3 meses postrasplante
(6 meses si timoglobulina)

Posteriormente

Seguimientos con Cargas Virales según pauta

Como debemos monitorizar las Cargas virales de CMV en postrasplante?

Pauta programa nacional trasplante hepático



Prevención: ventajas y desventajas

	Profilaxis	Tratamiento anticipado
Infección/DNAhemia por CMV precoz	Raro	Común
Eficacia	Buena	Buena
Enfermedad/infección por CMV tardía	Común	Rara
Facilidad	Fácil de coordinar	Mayores dificultades (múltiples factores)
Prevención de otros herpes virus	HZV, HSV	No
Toxicidad	Efectos adversos por drogas	Menor toxicidad
Efectos indirectos (rechazo, mortalidad, infecciones oportunistas)	Impacto positivo	Datos limitados
Desarrollo de resistencia	Si	Si



Tratamiento



Ganciclovir 5mg/kg/12 horas – Valganciclovir 900mg c/12 horas

- **En pacientes con leve/moderada enfermedad por CMV que tolere VO, de elección Valganciclovir (VGCV).**
- **En enfermedad severa, de elección Ganciclovir (GCV) IV, posteriormente puede rotar VGCV.**
- **En pacientes sin rechazo activo, se solicita reducir inmunosupresión, principalmente en: enfermedad por CMV severa, mala respuesta al tratamiento inicial, alta CV, citopenia severa.**
- **Duración del tratamiento mínimo 2 semanas, con resolución clínica y CV menor de 200 UI/ml en 1 o 2 muestras semanales consecutivas.**
- Aciclovir o valaciclovir no están recomendados.
- No se recomienda de rutina IVIG como adyuvante.
- Seguimiento con cinética viral (CV semanal) con técnicas calibradas según OMS.
- Es necesario monitorizar función renal (formula de Cockcroft-Gault), con necesidad de ajuste si esta está afectada.
- De existir leucopenia, no se recomienda cambiar la droga sin antes adicionar factor estimulador de colonias granulocíticas o disminuir terapia inmunosupresiva.
- Foscarnet como segunda línea



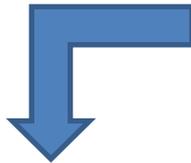
CMV resistente



CMV refractario



- **Infección por CMV refractario** si la CV o antigenemia aumenta luego de dos semanas de tratamiento apropiado (aumento de 1 log o mas)
- **Probablemente refractario** si la CV persiste igual o incrementa menos de 1 log después de dos semanas de tratamiento adecuado.



La no resolución o ausencia de mejoría de síntomas clínicos luego de dos semanas de tratamiento adecuado es sugestivo de enfermedad refractaria, causas potenciales podrían ser:

- Estado de sobre-inmunosupresión, que incluya ausencia/deficiencia de inmunidad CMV específica.
- Concentraciones subterapéuticas de drogas antivirales.
- **Resistencia** a ganciclovir u otro antiviral, determinado por estudio genotípico.

CMV resistente

Factores de riesgo



- Intensa inmunosupresión
- Estatus D+/R-
- Elevada carga viral
- Exposición prolongada a antivirales
- Dosis subterapéuticas

Epidemiología



- 0-3% después de 100-200 días de Px con GCV o VCGV
- 5-12% posterior a Tx con GCV
- Hasta del 18% en Trasplante Pulmonar
- Hasta 31% en trasplante intestinal y multivisceral

Wong DD, et al. Rev Med Virol. 2018;e2023

Lawrence W. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:733–736

Fisher CE, et al. Clin Infect Dis. 2017;65:57–63.

Young PG, et al. Transpl Infect Dis. 2016;18:390–395.

Camille N, et al. Transplantation 2018; 102(6): 900-931



CMV resistente



Principales mutaciones en los genes *UL97* y *UL54*

Cuando testear

- Viremia persistente o recurrente durante terapia antiviral prolongada (GCV 6 o mas semanas de exposición acumulativa)

Como testear

- Ensayos genotípicos en sangre completa, plasma, leucocitos, fluidos (orina, LCR, LBA, humor vitreo), o tejidos.
- Mayor rendimiento en CV mayor a 1000 UI/ml
- Falsos negativos 20-30%

Sahoo MK, et al. J Clin Microbiol. 2013;51:3700–3710.

Garrigue I, et al. J Clin Virol. 2016;80:74–81.

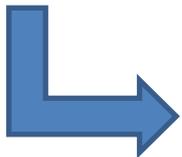
Chou S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:4697–4702.

Camille N, et al. Transplantation 2018; 102(6): 900-931



Estrategia frente a CMV resistente

- Limitadas posibilidades.
- Resistencia cruzada ante mutación *UL54* para GCV, Foscarnet y Cidofovir.
- Mutación *UL97* determina resistencia para GCV.
- **Reducir inmunosupresión, evaluar cambio a everolimus.**
- Como tratamiento empírico, antes de testeo, elevar dosis de GCV a 10mg/kg/12h es una opción.
- Si *UL97*, uso de Foscarnet o Cidofovir (efectos adversos renales).
- En fase de ECA: Letermovir, Maribavir, Brincidofovir.
- Rol controversial de Leflunomida y Artesunato.
- Uso anecdótico de IVIG como adyuvante.
- Transferencia de células T CMV específicas.



No contamos en Uruguay: Cidofovir, Letermovir, Maribavir, Brincidofovir, Artesunato

Razonable RR, et al. Clinical Transplantation. 2019;33:e13512

Camille N, et al. Transplantation 2018; 102(6): 900-931

Papanicolaou GA, et al. Clin Infect Dis. 2018

Marty FM, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;25(2):369-381



Aprendizajes

- CMV es un herpesvirus con alta prevalencia en la población mundial.
- Importante causa de enfermedad grave en inmunocomprometidos, principalmente en trasplantados de órganos sólidos.
- La estrategia de prevención dependerá fundamentalmente del estatus serológico donante/receptor y del inmunosupresor recibido.
- El diagnóstico se basa en la clínica con apoyo en los exámenes complementarios (biología molecular, histopatología y serología)..
- La resistencia a antivirales es un problema emergente, siendo necesario la temprana sospecha, ya que las estrategias para su manejo son limitadas.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

