



# **Citomegalovirus en trasplante de órganos sólidos**

**Dres. Angel Leal, Juan Pablo Castro  
Prof. Adj. Victoria Frantchez**



# Caso clínico 1

SM, 18 años. Procedente de Las Piedras.

## AP.

- CIA con resolución quirúrgica.
- ERC nefropatía de base NTIC, probable EHFYS.
- TSR 4/2019 por FAV MSI nativa proximal sin complicaciones.

## TR 29/1/2021.

- Donante cadavérico. SF. 55 años. Causa de muerte: TEC / HSA.
- Riesgo inmunológico alto.
- Inmunosupresión: **Timoglobulina**, MMF, MP.
- Serologías: **CMV +/-**, VEB +/+. Resto negativo.

## Complicaciones post TR.

- *D6* PNA del injerto bacteriémica KPN tratada con MEM y completa con cefuroxime.
- *D35* rechazo celular donde recibe **3 bolos de MP**.
- *D52* alta hospitalaria.



## Caso clínico 1

CMV: Profilaxis universal

**26/5:** Astenia, vomito y diarrea.  
Ajuste VGC 450/día a 900/día  
CV CMV

**8/6:** Agrega fiebre y se recibe CV  
CMV.  
**Planteo:** Sx. viral por CMV.  
HC / UC sin desarrollo.  
TC tórax s/p.

FECHA	CV	LOG	HB	PTL	LIN	FILTRADO	IS	ANTIVIRAL
12/4	No detectable		13,4	130	270	56	FK 5,5/6, MMF 1/1, PDN 20	VGC 450 CADA 24
27/5	21058	4,32	11,4	151	150	61	FK 3/3,5, PDN 20	VGC 450 CADA 12
10/6	41485	6,62	10,1	142	180	45	FK 2/2, PDN 20	GAN 500 CADA 12
17/6	21727	4,34	8,9	125	90	57	FK 3/3.5, PDN 20	VGC 450 CADA 12
24/6	47620	4,68	7,8	176	230	64	FK 3/3.5, PDN 20	VGC 450 CADA 12
23/6	9342	3,97	10,3	225	440	66	FK 3/3.5, PDN 20	VGC 900 CADA 12

¿Fallo?

Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 H por 10 días  
Defervescencia a la semana iniciado antiviral  
No agrega complicaciones

Mantiene VGC con ajuste según función renal hasta  
negativización de carga viral x 2

## Caso clínico 2

SM, 74 años. Procedente de Montevideo.

### AP.

- Enfermedad vascular periférica.
- HTA. ERC proteinurica 2007. TSR 2017 en contexto de síndrome urémico.

### TR 15/11/2020.

- Donante cadavérico. SM. Causa de muerte: TEC / HSA.
- Riesgo inmunológico alto por requerimiento de hemoderivados.
- Inmunosupresión: **Timoglobulina**, MP.
- Serologías: **CMV +/+**, VEB +/+. Toxoplasmosis +/- Resto negativo.

### Complicaciones post TR.

- *D7* Recuperación funcional lenta. Recibió **MP, 3 bolos**.
- *D9* PNA del injerto con aislamiento de KPN BLEE. Recibe 2 semanas MEM.
- *D23* alta hospitalaria.



## Caso clínico 2

CMV: Profilaxis selectiva

FECHA	CV	LOG	HB	PTL	LIN	FILTRADO	IS	ANTIVIRAL
21/11	No detectable		8,7	91	0,09	13,77	MMF 500/500, FK 8/8, PDN 20	VGC 450 trisemanal
4/1 – 10/2						32,47 (Promedio)	MMF 500/500, FK 8/8, PDN 15	VGC 450 diario
11/2	No detectable		11,3	126	0,20	21,64	<b>MMF 500</b> , FK 8/8, PDN 10	VGC 450 trisemanal
25/2	No detectable		10,8	140	0,98	21,64	FK 4/3,5, PDN 20	VGC 450 bisemanal
22/3			12,5	89	0,30	46,94	FK 4/3,5, PDN 20	Susp. VGC.
26/4	167	2,22	11,8	115	0,22	43,05	FK 3/3.5, PDN 10	GAN 220 mg/día
6/5	11414	4,06	11,8	86	0,47	31,42	FK 3/3.5, PDN 10	GAN 220 mg/día
17/5	6465	3,81	9,2	87	0,56	31,80	FK 4,5/5, PDN 10	450 mg/día
27/5	136	2,13	9,9	116	0,58	37,28	FK 4,5/5, PDN 10	450 mg/día
3/6	No detectable		9,9	102	0,71	37,10	FK 4,5/5, PDN 10	

26/4: Astenia, adinamia y diarrea

6/5: Persistencia de síntomas + Ingreso HC

Recibe 10 días de GAN 2,5 mg/kg/día .  
Mantiene VGC con ajuste según función renal hasta negativización de carga viral x 2.



## Caso clínico 3

SM, 43 años. Procedente de Artigas.

### AP.

- Diabetes mellitus tipo 1 con múltiples repercusiones micro / macro vasculares.
- ERC, nefropatía diabética. TSR 10/2011 por FAV MSI nativa sin complicaciones.
- Múltiples ingresos por IRB. No internaciones en último año.

### TR 20/5/2021.

- Donante cadavérico. SM. 44 años. Causa de muerte: TEC / HSA.
- Riesgo inmunológico moderado.
- Inmunosupresión: **Basiliximad**, MP, FK.
- Serologías: **CMV +/+**, VEB +/+. Resto negativo.

### Complicaciones post TR.

- D6 IRB (*H. influenzae* por FA) + bacteriuria asintomática *E. coli* tratada con PTZ.
- Recuperación de función renal lenta. D7 recibe **inmunoglobulina polivalente y MP, 3 bolos.**
- D48 alta hospitalaria



### Caso clínico 3

**CMV:** Profilaxis universal

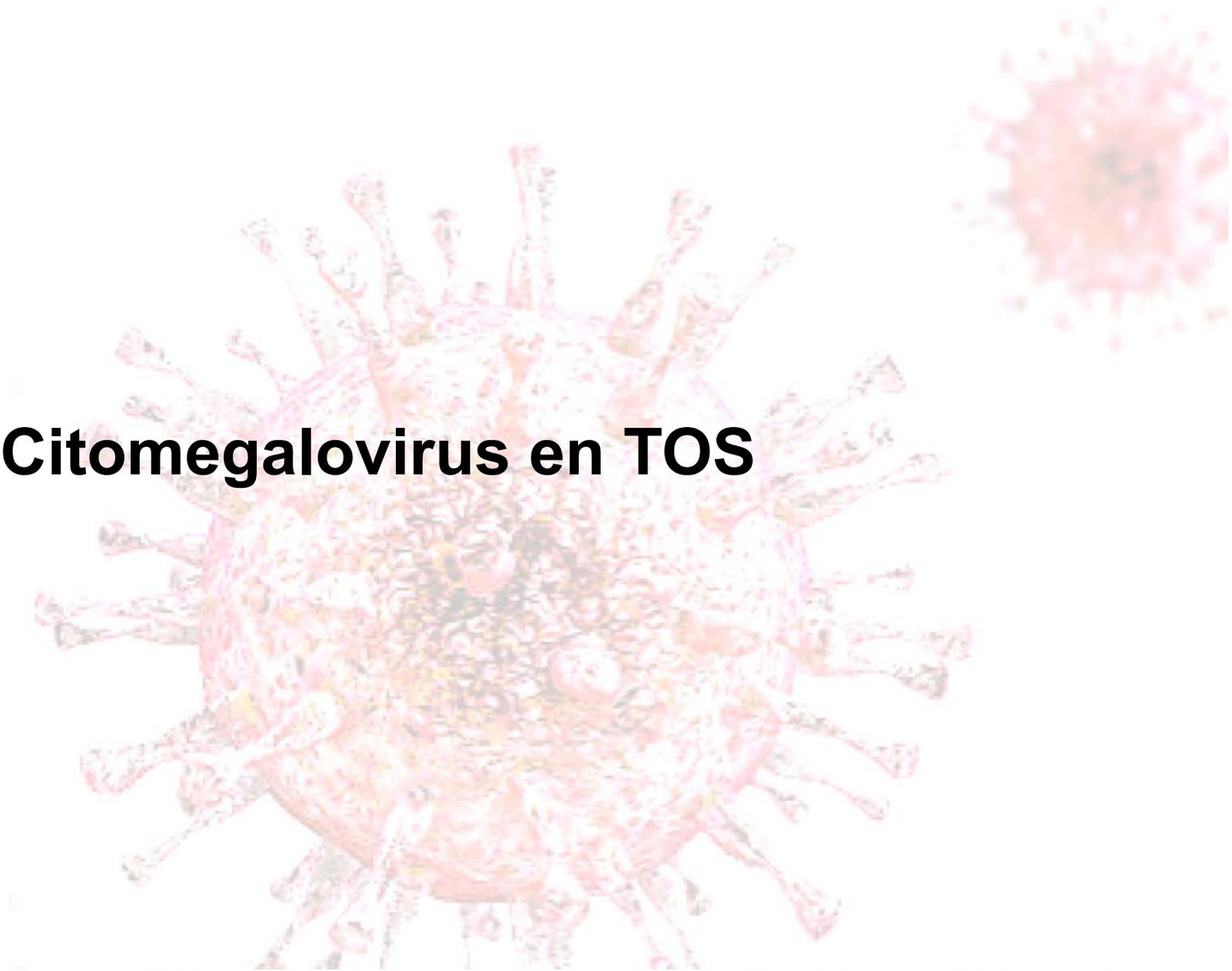
FECHA	CV	LOG	HB	PTL	LIN	FILTRADO	IS	ANTIVIRAL
24/5			7	278	0,51	13,54	FK 6/6, MMF 500/500, PDN 20	GAN 35 mg post hemodialisis
16/6	No detectable		9,1	233	0,90	74,56	FK 9,5/9,5, MMF 500, PDN 20	GAN 35 mg post hemodialisis
24/6			11,2	348	1,54	47,99	FK 11/11, MMF 500/500, PDN 15	VGC 450 diario
30/6			12,1	93	1,43	66,78	FK 6,5/6,5, MMF 500, PDN 15	VGC 900 diario
23/8			12,8	316	1,65	76,03	FK 3,5/3,5, MMF 500, PDN 10	Suspende VGC
1/10	No detectable							



## Puntos a discutir:

1. ¿Cuáles son las pautas de profilaxis para CMV? ¿En quienes aplicar cada una?
2. ¿Cuándo iniciar el antiviral en profilaxis y tratamiento de viremia? ¿Dosis? ¿IV o VO?
3. Factores de riesgo para desarrollar viremia CMV bajo ganciclovir / VGC.
4. Criterio de suspensión de antiviral y monitorización de CV CMV.
5. ¿Cuales recomendaciones se puede brindar a equipo de trasplante y al paciente?

# Revisión del tema: Citomegalovirus en TOS



# Generalidades

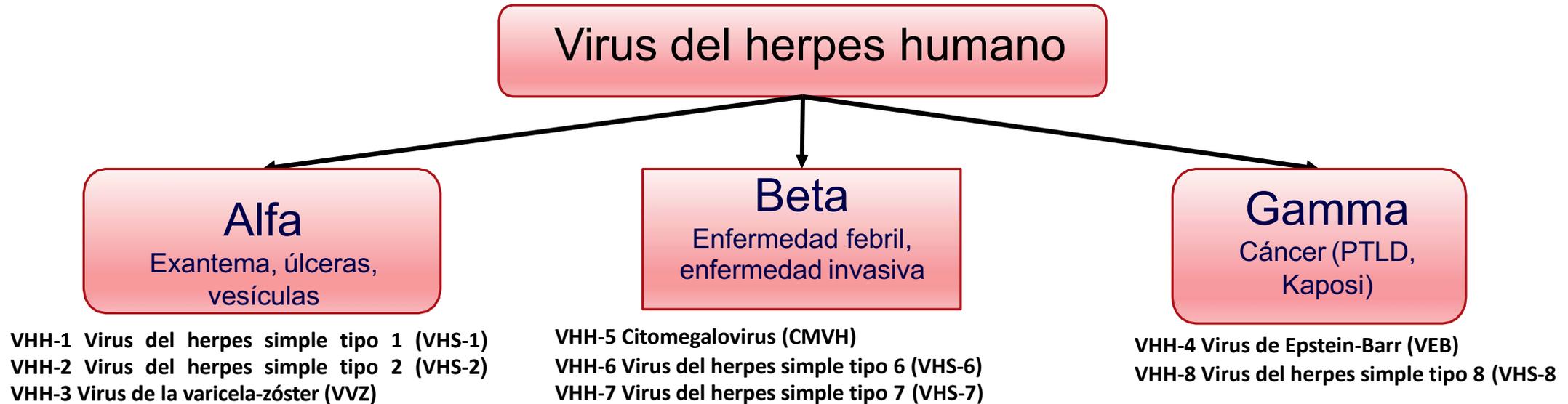
Virus de ADN (bicatenario).

**Familia/Orden:** Herpesviridae.

**Subfamilia:** Betaherpesvirinae.

**Género:** Cytomegalovirus.

**Especie:** Human herpes virus (CMVH).



# Generalidades

## Epidemiología:

- Infección viral frecuente. Prevalencia oscila entre 30% - 90% en la población mundial.
- Una de las infecciones más frecuentes en pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS).
- **Transmisión:** Ocurre por contacto con fluidos corporales (saliva, orina, gotitas respiratorias, secreciones genitales, sangre o tejidos / órganos).

## Patogenia

- *Primoinfección en inmunocompetentes:* Asintomática o síntomas inespecíficos y leve. Latencia / Reservorio en MO, células fagocíticas, entre otros.
- El CMV produce los síndromes más significativos y graves en TOS. Enfermedad oportunista siendo de morbimortalidad muy significativa.
- La infección sintomática o enfermedad aparece en un porcentaje variable en función del tipo de trasplante.

# Factores de riesgo en trasplante de órganos sólidos

## Principales factores para desarrollo:

- Enfermedades de base.
- Inmunosupresión, linfopenia.
- Estatus serológicos (Incompatibilidad CMV R+/D-, **alto riesgo**)
- Rechazo de aloinjerto

Según el órgano, de mayor a menor riesgo de desarrollo de enfermedad invasiva:

Pulmón, intestino delgado > corazón, hígado > riñón, páncreas.

## D+ R-

Prevalencia 20%-30%  
Infección por CMV 45%-70%  
Profilaxis **15%-30%**

## D+ R+

Prevalencia 40%-50%  
Infección por CMV 15%-20%  
Profilaxis 1%-5%

## D- R+

Prevalencia 20%-30%  
Infección por CMV 5%-10%  
Profilaxis 0-5%

## D- R-

Prevalencia 10%-20%  
Infección por CMV 1%-3%  
Sin profilaxis

**Otros factores:** transfusiones de sangre, edad más temprana, coinfecciones por otros herpes virus, hipotermia intraoperatoria, el estrés asociado a situaciones críticas (sepsis, cirugías).

# Manifestaciones clínicas

**Infección por CMV:** Presencia de CMV en tejido/sangre/otros fluidos

**Enfermedad por CMV:** Infección por CMV + signos y síntomas clínicos

---

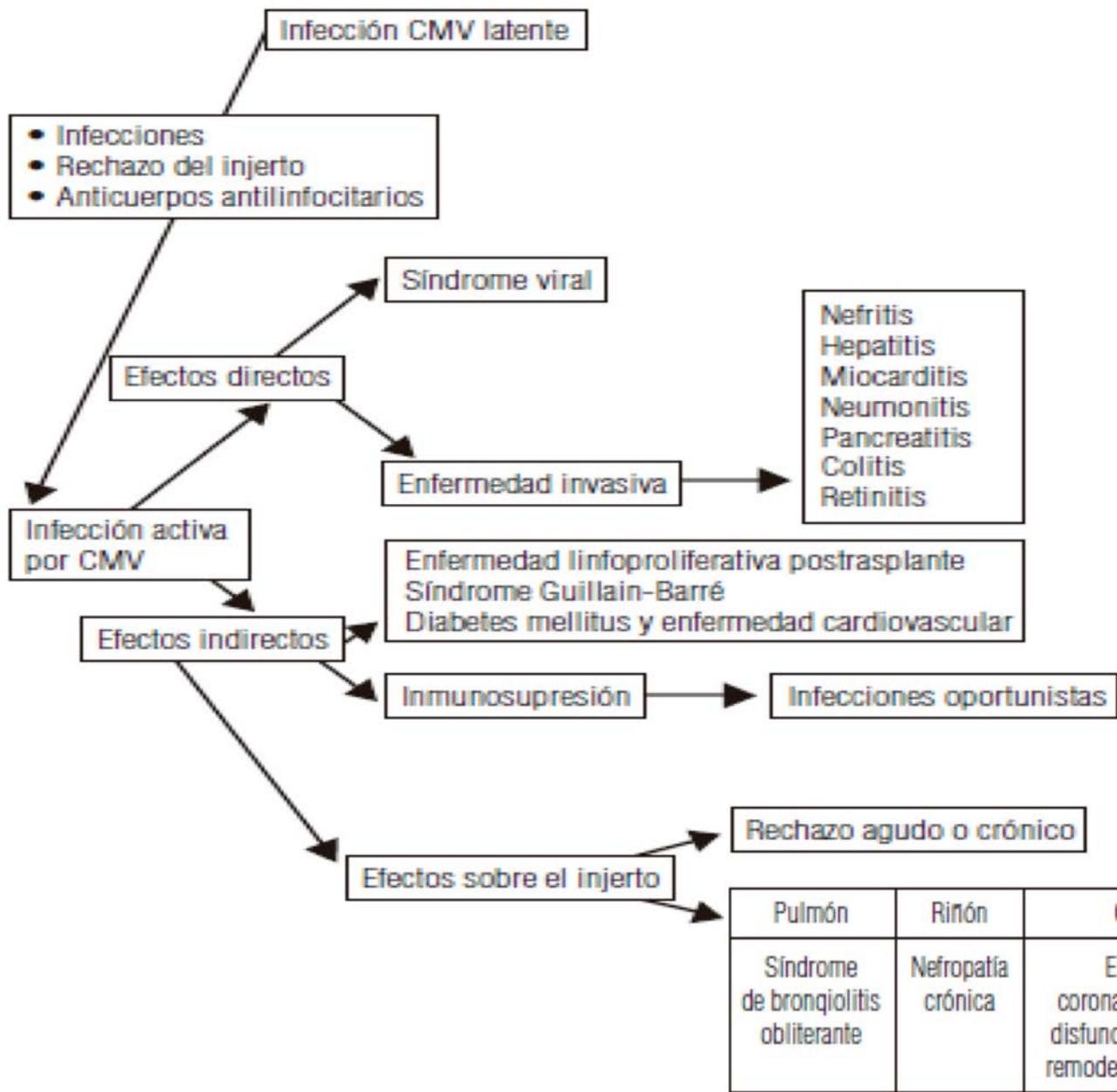
## Síndrome de CMV :

Detección de CMV en sangre + 2 de los siguientes hallazgos:

- Fiebre  $\geq 38$  °C por  $\geq 2$ d
- Malestar/fatiga
- Linfocitosis atípica 5%
- Leucopenia o neutropenia
- Enzimas hepáticas elevadas  $>x2$

## Enfermedad por CMV en órgano específico

- Enfermedad GI
- Neumonitis
- Hepatitis
- Nefritis
- Miocarditis
- Pancreatitis
- Encefalitis
- Retinitis



## Efectos directos e indirectos

## Mecanismos diagnósticos

### Ensayos moleculares/prueba de ácido nucleico (NAT) /

- Cualitativa/cuantitativa
- Sangre/Plasma

### Antigenemia

- Detección de antígeno PP65 en leucocitos de sangre periférica.
- Necesidad de procesar muestras en pocas horas.
- Utilidad limitada con leucopenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1000).
- No estandarización.

### Histopatología

- Criterio de referencia para CMV en órgano específico
- GI, sistema nervioso puede tener enfermedad compartimentalizada con CV en sangre / suero negativa.

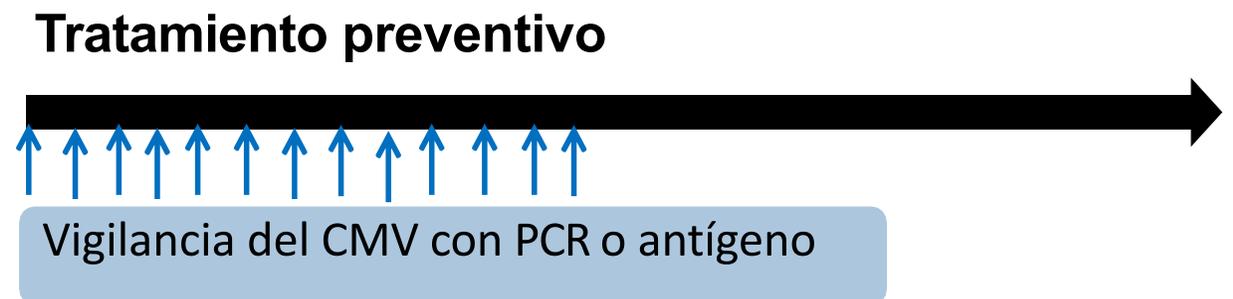
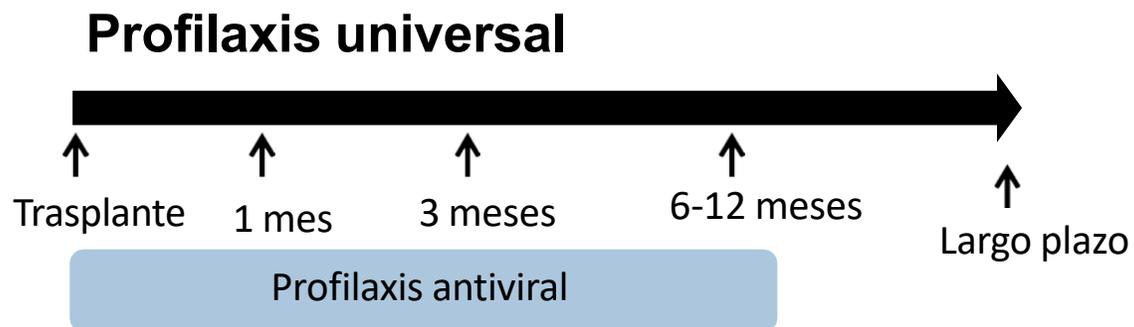
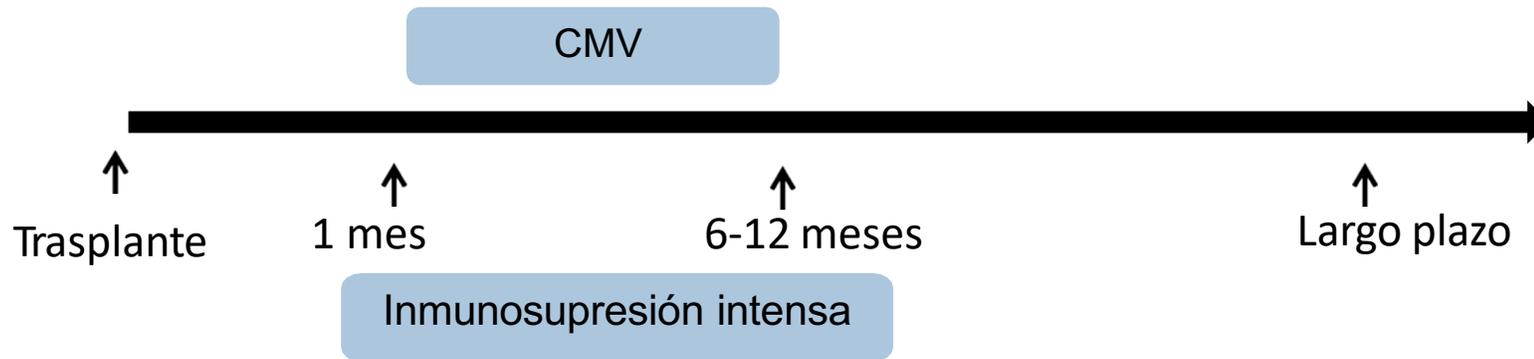
**Cultivo viral:** Baja sensibilidad, resultados lentos

**Serología del CMV:** utilidad limitada.



# Estrategias en el postrasplante

El CMV se manifiesta inicialmente como viremia que puede ser asintomática. Al no ser tratada de forma adecuada, puede avanzar a la enfermedad lo que conduce a tasas mucho mayores de morbi -mortalidad.



Kotton CN, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931. Cytomegalovirus in Transplantation: Developing Drugs to Treat or Prevent Disease. US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). May 2020:1-30. <https://www.fda.gov/media/112942/download>



## Estrategias en el postrasplante

	Profilaxis universal	Tratamiento preventivo
Eficacia clínica	Sí (gran ensayo clínico aleatorizado)	Sí (estudios más pequeños)
Facilidad de aplicación	Más fácil de coordinar	Más difícil
Costo	Mayor costo de fármaco	Mayor costo de laboratorio
Enfermedad por CMV de aparición tardía	Común en D+/R-	Menos común
Toxicidad	Mielosupresión	Menor (ya que la duración es menor si se comienza con el fármaco)
Efectos indirectos	Positivo. Menor pérdida de injerto, mortalidad, infecciones (metaanálisis, pruebas limitadas)	Datos muy limitados
Farmacorresistencia	Sí	Sí (menor)

Razonable, RR, Humar, A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019



## Criterios de inclusión para profilaxis

### PROFILAXIS SELECTIVA

Todo paciente trasplantado que reciba tratamiento con inmunoglobulinas anti timocíticas.

### PROFILAXIS UNIVERSAL

D +/ R-.  
D-/R+ ó D+/ R+: de no poder asegurar un seguimiento adecuado.

### TRATAMIENTO PREVENTIVO

D+/ R+, D-/ R+.

**Punto de corte: Carga viral: 1500 UI/ml.**

Consideraciones:

- La cinética de replicación viral es más importante que un valor único y aislado de carga viral.
- Para tomar decisiones se repetirá muestra en 7 días.
- En algunos pacientes se podrá intentar disminuir la inmunosupresión antes de iniciar el tratamiento antiviral.

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

Razonable, RR, Humar, A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019



## Pautas nacionales para CMV en TOS (Hígado)

Agente	Criterios	Esquema	Duración
CMV	<b>D+/R- (Profilaxis universal)</b>	Elección: GCV 5 mg/kg i.v. d. Alternativa: VGC 900 mg v.o. d.	Estándar: 3 meses. Situaciones especiales: timoglobulina: 6 meses. Control posterior carga viral
	<b>Ac antitimocíticos (Profilaxis selectiva)</b>	Elección: GCV 5 mg/kg i.v. d. Alternativa: VGC 450 mg v.o. d.	3 meses. Control posterior con carga viral
	<b>D+/R+; D-/R+ (Estrategia anticipada)</b>	- Control con carga viral	- 1 al 3 <sup>er</sup> mes c/ 7 d - hasta el 6 <sup>to</sup> mes c/ 15 d - hasta el año c/ 30 d
		- Si carga viral positiva CV > 1500 UI/ml Elección: GCV 5 mg/kg i.v. c/12 h Alternativa: VGC 900 mg v.o. c/12 h.	- Monitorizar con carga viral semanal. - Mantener tratamiento hasta tener carga viral negativa en dos semanas consecutivas. - Mínimo de tratamiento 14 días

# Tratamientos

## Ajuste inmunosupresión

---

### Fármacos antivirales

#### Ganciclovir IV – Valganciclovir VO

- Fármacos de referencia ajustado por filtrado glomerular (GFR). Leucopenia, toxicidad grave

#### Consideraciones

- No reducir dosis de VCG para leucopenia en profilaxis. Considerar filgrastim.
- Control estrecho del FG al momento de indicar GAN / VGC.
- Usar presentación IV en sospecha de malabsorción, enfermedad grave o CV > 20000 copias/ml.

#### Tratamiento complementario

- Inmunoglobulina IV / inmunoglobulina anticitomegalovirus.

**Otras opciones:** Foscarnet, Cidofovir, Letermovir, Maribavir

### Ganciclovir i.v.

Clearance creatinina (ml/min)	Dosis tratamiento	Dosis profilaxis
>70	5 mg/kg i.v. cada 12 horas	5 mg/kg i.v. cada 24 horas
50-69	2,5 mg/kg i.v. cada 12 horas	2,5 mg/kg i.v. cada 24 horas
25-49	2,5 mg/kg i.v. cada 24 horas	1,25 mg/kg i.v. cada 24 horas
10-24	1,25 mg/kg i.v. cada 24 horas	0,625 mg/kg i.v. cada 24 horas
<10	1,25 mg/kg i.v. 3 veces por semana después de la hemodiálisis	0,625 mg/kg i.v. 3 veces por semana luego de la hemodiálisis

### Valganciclovir v.o.

Clearance creatinina (ml/min)	Dosis tratamiento	Dosis profilaxis
>60	900 mg v.o. cada 12 horas	900 mg v.o. cada 24 horas
40-59	450 mg v.o. cada 12 horas	450 mg v.o. cada 24 horas
25-39	450 mg v.o. cada 24 horas	450 mg v.o. cada 48 horas
10-24	450 mg v.o. cada 48 horas	250 mg v.o. 2 veces por semana
<10	200 mg v.o. 3 veces por semana después de la hemodiálisis	300 mg v.o. por semana 3 veces por semana luego de la hemodiálisis

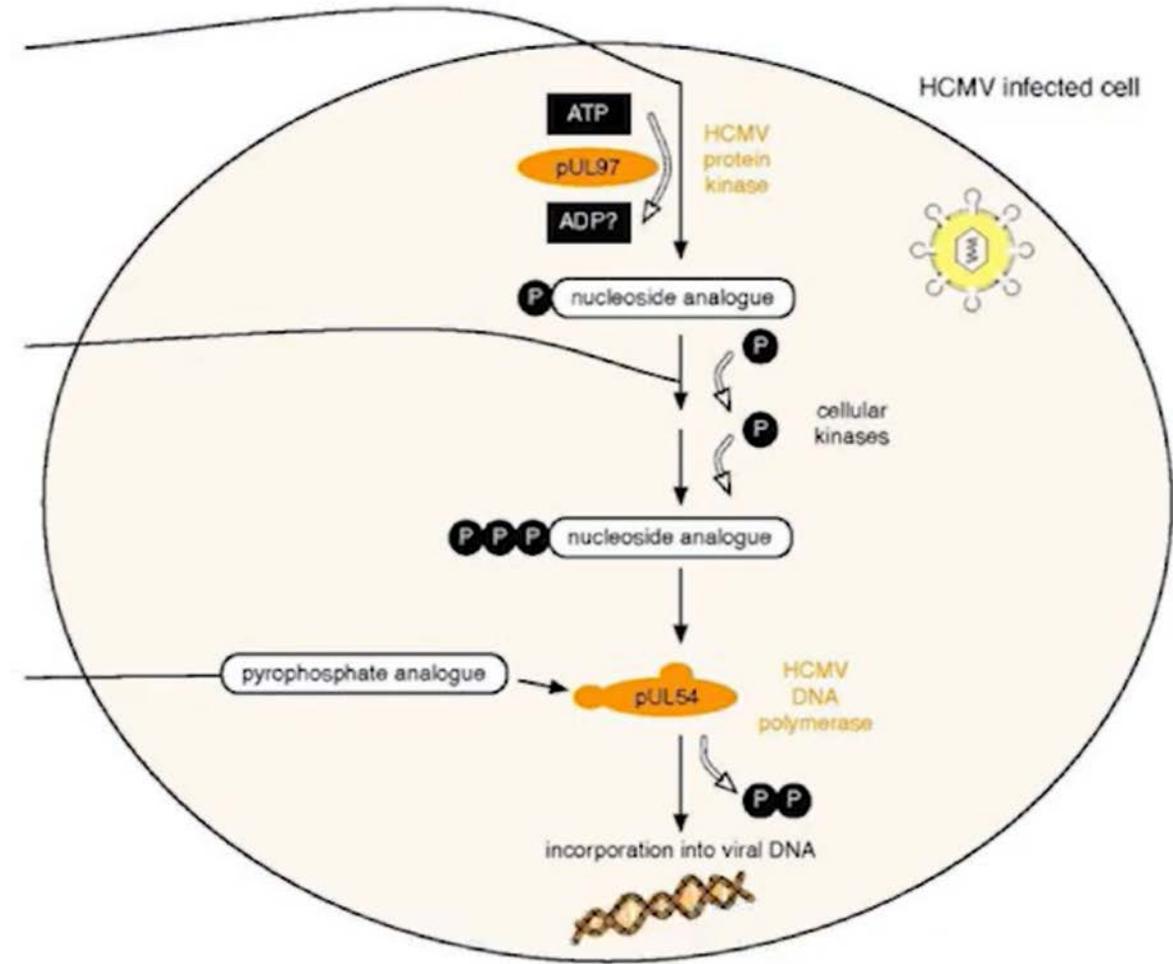
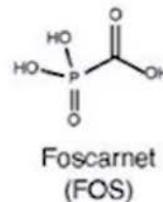
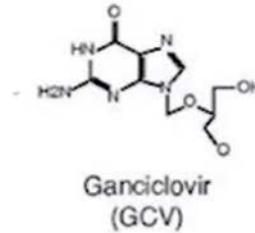
# Resistencia

## MUTACION UL97

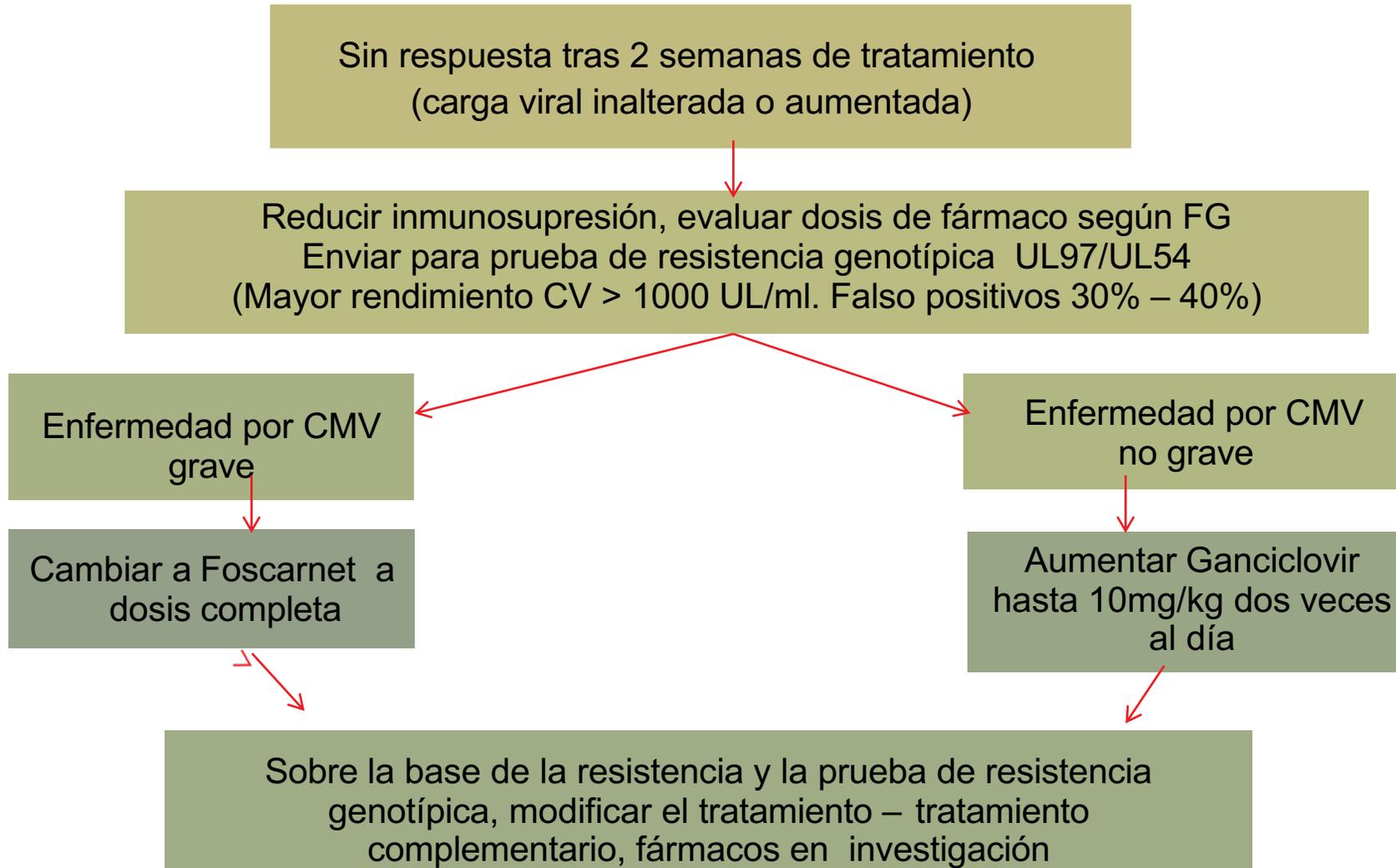
- Constituye mas del 95% de las cepas resistentes.
- Previene fosforilacion inicial del GCV.
- Otorga grados de resistencia al GCV.

## MUTACION UL54

- Codifica la polimerasa de ADN viral
- Dependiendo del sitio puede otorgar resistecia a multiples antivirales.
- Generalmente evoluciona tras UL97.
- Al darse en concomitancia con UL54/U presentan alto grado de resistencia al GCV.



# Manejo del CMV farmacorresistente





**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2021.**

