

Citomegalovirus en el trasplante renal

Cytomegalovirus in the kidney transplant

Autores:

Francisco Llamas Fuentes, Juan Pérez Martínez, Eduardo Gallego Valcarce
S. Nefrología. C.H.U. Albacete

Contacto: Francisco Llamas Fuentes pacollamas@hotmail.com

Resumen:

El Citomegalovirus (CMV) es el agente infeccioso más importante entre los receptores de trasplante renal. La infección por CMV en ocasiones lleva a síndrome por CMV (fiebre, leucopenia, trombocitopenia) o enfermedad por CMV (clínica síndrómica acompañada de disfunción orgánica). Se han descrito situaciones de riesgo frecuentemente relacionadas con la infección-enfermedad por CMV. Por tanto se hacen necesarias técnicas diagnósticas rápidas, con alto valor predictivo y fácilmente realizables, así como el uso racional y adecuado de tratamientos antivirales. Hoy son de elección la monitorización de la carga viral (Agpp65 CMV o ADN en sangre) para el diagnóstico y Ganciclovir o Valganciclovir para profilaxis o tratamiento. Estas medidas han conseguido una reducción importante de enfermedad por CMV. Proponemos unas pautas de actuación en base a lo descrito en la literatura.

Palabras clave: Trasplante renal, Citomegalovirus, Antivirales.

Summary:

Cytomegalovirus (CMV) is the most important infective agent among kidney transplant receptors. CMV infection can sometimes develop a CMV syndrome (fever, leucopenia, thrombopenia) or CMV disease (clinical affection and organ disfunction). It has been described risk situations frequently related to CMV infection-disease. So, there are necessary easy-quick diagnostic techniques with a high predictive value, and a rational use of antiviral drugs. Nowadays, the main test for viral charge monitorization are Agpp65 and DNA in serum, and Ganciclovir or Valganciclovir for profilaxis and treatment. All these considerations have lead to an important decrease of CMV disease. In this review, we propose different recomendations based in the most recent studies.

Keywords: Kidney transplant, cytomegalovirus, Antiviral Drugs.

Introducción

El Citomegalovirus (CMV), es el agente infeccioso más importante entre los receptores de trasplante renal (1). La infección ocurre preferentemente entre el segundo y sexto mes postrasplante, con un pico entre el segundo y tercer mes, después de este periodo es rara, pero se ha descrito la existencia de infección tardía por CMV. La infección por CMV en ocasiones lleva a síndrome por CMV (fiebre, leucopenia, trombocitopenia) o enfermedad por CMV (clínica síndrómica acompañada de disfunción orgánica). Además aumenta la incidencia de rechazo agudo e infecciones oportunistas, todo ello contribuye a su vez, a aumentar la morbimortalidad del paciente sometido a un trasplante renal (2).

Se han descrito situaciones de riesgo frecuentemente relacionadas con la infección-enfermedad por CMV, entre las que destacan la relación serológica entre donante y receptor (Donante positivo-Receptor negativo) ,y el tratamiento con anticuerpos mono o policlonales como terapia antirrechazo (3). Dada su implicación en la evolución a corto y largo plazo del trasplante de renal se hacen necesarias técnicas diagnosticas rápidas, con alto valor predictivo y fácilmente realizables, así como el uso racional y adecuado de tratamientos antivirales para disminuir su morbilidad prevenir las complicaciones asociadas a la infección por CMV, como mayor incidencia de rechazo agudo, otras infecciones oportunistas, menor de supervivencia de injerto renal aumento de eventos cardiovasculares (4).

Aunque no existe una evidencia clara de que la infección por CMV también contribuya al desarrollo de la nefropatía crónica del injerto en el hombre, hay estudios que han establecido una relación entre ellos y es probable que la infección por CMV también deba considerarse un factor de riesgo de desarrollo de enfermedad vascular; para confirmarlo sería preciso disponer de estudios diseñados específicamente con esta finalidad.

A continuación exponemos un breve resumen de la situación actual del tema. y proponemos en base a lo revisado en la literatura un protocolo para prevención y tratamiento de la infección-enfermedad por CMV. Destacando las recomendaciones en función grado de evidencia (recomendaciones del documento en base a la calidad y potencia de las evidencias analizadas). (Tabla 1).

TABLA 1

Recomendaciones del documento en base a la calidad y potencia de las evidencias analizadas.

Potencia de la evidencia	
A	Fuerte evidencia de eficacia y beneficio clínico
B	Fuerte o moderada eficacia pero beneficio reducido
C	Insuficiente evidencia de eficacia o de posibles beneficios. Existen otras alternativas.
D	Moderada evidencia de falta de eficacia o mala evolución
E	Fuerte evidencia de falta de eficacia o mala evolución
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia al menos de un estudio rambdomizado, bien diseñado y realizado.
II	Evidencia de al menos un estudio clínico no rambdomizado, bien diseñado. Estudios cohortes o casos-control. Estudios experimentales no controlados pero de resultados concluyentes.
III	Opiniones de expertos basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

Definiciones:

Infeción activa: Aislamiento del virus, detección de proteínas virales o DNA/RNAM del CMV, en cualquier líquido o tejido del cuerpo.

Primaria: Individuo previamente seronegativo.

Recurrente: Detección de CMV al menos 4 semanas después de controlar la infección. Reactivación: misma cepa.

Reinfección : distinta cepa.

Viremia: Aislamiento de CMV por cultivo en sangre del paciente.

Antigenemia: Detección directa de Ag CMV (pp65-pp67) en leucocitos de sangre periférica.

DNA-RNAemia: Detección de DNA-RNA en plasma, sangre total o leucocitos.

Síndrome CMV:

Uno o más de los siguientes: Fiebre mayor de 38^a, sensación distérmica, leucopenia, más de 5% de linfocitos atípicos, trombocitopenia, hipertransaminasaminasemia.

+

Evidencia de CMV en sangre
(cultivo, antigenemia, PCR).

Neumonía:

Signos y/o síntomas de enfermedad pulmonar, en ausencia de otra causa.

+

Evidencia de CMV en sangre, LBA con cultivo,
antigenemia o PCR.

Enfermedad Gastrointestinal:

Síntomas de enfermedad gastrointestinal superior o inferior, en ausencia de otra causa

+

Evidencia de CMV en sangre, o biopsia con cultivo,
antigenemia, o PCR.

Hepatitis:

Elevación de bilirrubina o enzimas hepáticas, en ausencia de otra causa.

+

Evidencia de CMV en sangre, o biopsia con cultivo,
antigenemia, o PCR.

SNC:

Síntomas de o signos de afectación de SNC, en ausencia de otra causa conocida

+

Evidencia de CMV en LCR.

Alteración otros órganos:

Evidencia de disfunción del órgano en ausencia de otra causa

+

Evidencia de CMV en sangre, o biopsia con cultivo,
antigenemia, o PCR.

Aspectos generales de la infección por CMV

La infección por CMV aparece en un 30-80% de trasplantados de órgano sólido , aunque se presenta en todos los trasplantes de órganos sólidos, es más grave e incidente en intestino, páncreas y pulmón y menos en hígado, corazón, y riñón (aproximadamente 30 - 50%).

La infección primaria afecta a un 80% de los seronegativos y permite una rápida replicación del virus por lo que produce afectación sintomática (enfermedad), a veces, muy grave en un 50 – 60% de los pacientes seronegativos. La reactivación afecta a un 50% de pacientes y tiene una una tasa de replicación menor por lo que la incidencia de enfermedad grave afecta al 10 – 20% de los pacientes (1-3).

Pacientes de alto riesgo.

Donante seropositivo/receptor seronegativo (D+R-). Es el principal riesgo de enfermedad, en todo tipo de trasplante.

Los inmunosupresores antilinfocitarios (globulinas antilinfocíticas, antitimocíticas, o Acs. monoclonales) se acompañan de replicación intensa de CMV.

Otros factores predisponentes son: Dosis elevadas de corticoides, cargas virales de CMV elevadas, micofenolato mofetil, coinfecciones con otros virus, y el estrés asociado a situaciones críticas (5).

Diagnóstico.

Serología. Importante para conocer situación pretrasplante, valor limitado como diagnóstico de infección aguda. Útil para definir serostatus del receptor y riesgo postrasplante. Recomiendan métodos de enzimoimmunoensayo o de aglutinación con látex.

Cultivo: demasiado lento y poco sensible. Su mejor utilidad es en biopsias y Lavado Broncoalveolar (LBA).

Histopatológico: Importante en el diagnóstico de enfermedad invasiva, Se puede realizar análisis morfológico más sensitivo usando inmunohistoquímica y/o técnicas de hibridación "in situ" para identificar células infectadas de CMV.

Carga viral de CMV, medida en sangre periférica, mide el efecto de reactivación - replicación por la respuesta inmune a CMV. Puede ser usada como marcador de riesgo. Es la clave diagnóstica usada para el manejo de enfermedad por CMV, por ser sensible, cuantificable, rápida y reproducible.

- Antigenemia pp65 CMV. Ha sido el patrón oro para el diagnóstico de infección por CMV, sigue siendo valioso para centros con pequeño número de casos (AIII). Necesita interpretación subjetiva, se considera positivo con más de 5-10 células afectas por cada 100000 leucocitos. La presencia de leucopenia severa (<1000) dificulta su interpretación (BIII). A título orientativo se pueden considerar valores de 10 células CMV positivas, con valores inferiores se recomienda repetir la determinación en un corto plazo de tiempo. Actualmente esperamos trabajos validando la utilidad del Ag pp67.

- Muchos laboratorios han optado por técnicas de ampliación de DNA (DNAemia cuantitativa) o RNA m, no hay referencias externas estándar, existe mucha variabilidad entre laboratorios, no parecen significativas por debajo de incrementos de 3-5 veces. (AII).

La carga viral ha demostrado mejorar el seguimiento del paciente si se utiliza como diagnóstico de enfermedad y monitorización del tratamiento (6). Ha demostrado menos sensibilidad en afectación intestinal o pulmonar. Los análisis de carga viral tienen utilidad y deben estar disponibles en

todos los programas de trasplante, (Ag CMV, y/o DNA CMV, en plasma o sangre completa). La estandarización de los métodos analíticos para la determinación de la carga viral es esencial (AIII). Se recomienda su realización semanal, al menos mientras el paciente permanezca ingresado.

Profilaxis.

• Profilaxis universal. Tratamiento antiviral durante un determinado tiempo a toda la población en riesgo. En ausencia de sospecha clínica o datos microbiológicos de infección. Protege contra otros herpesvirus. Favorece la resistencia, y el balance toxicidad-incidencia no la aconseja.

Valaciclovir 8g/día o valganciclovir 900mg/día. VO. 12-14 semanas (A1).

El beneficio de IgG anti CMV no está claro (CII).

La monitorización de la carga viral es innecesaria en los pacientes que reciben profilaxis primaria (BII). El beneficio de monitorizar la carga viral dos o tres meses tras finalizar la profilaxis en estos pacientes no está claro (CII).

• Profilaxis Selectiva. Tratamiento a pacientes que reciben terapia de rechazo corticorresistente o inducción con anticuerpos mono o policlonales. En ausencia de sospecha clínica o datos microbiológicos de infección. En todos los trabajos la frecuencia de enfermedad se mantuvo por debajo del 15%, frente al 45% obtenido con placebo (7).

• Tratamiento preventivo. Tratamiento en relación con la medida de la carga viral, en pacientes asintomáticos.

Tanto la profilaxis selectiva como el tratamiento preventivo reducen la toxicidad y el coste. Necesitan pruebas de alto valor predictivo para la temprana identificación de los pacientes de riesgo. También se han visto resistencias con tratamientos preventivos de larga duración.

El **tratamiento preventivo** es apropiado en pacientes con riesgo bajo o intermedio de enfermedad por CMV. Reduce considerablemente la frecuencia de enfermedad, (0 vs 24%), No modifica la incidencia de rechazo agudo (BII).

Se recomienda realizar carga viral durante el periodo de mayor riesgo (En todas las visitas, durante los primeros tres meses (BII).

Valganciclovir 900mg/día. O Ganciclovir 5mg/Kg/12h.

O tres meses. (BII).

La **profilaxis selectiva** se recomienda en tratamiento del rechazo o terapia de inducción con anticuerpos policlonales o monoclonales (BIII).

Valganciclovir 900mg/día. Ganciclovir 5mg/Kg/12h.

Tres meses.

Tratamiento.

• Ganciclovir droga de elección. (5mg/kg/12h), ajustado a función renal. Se desaconseja su uso con aclaramientos inferiores a 10 ml/m). Evitar en lo posible disminuir la dosis por leucopenia (considerar el uso de Factor Estimulador de Colonias, si es necesario) (BIII).

• Valganciclovir VO podría sustituir a ganciclovir IV, pero son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis, sobre todo en lo referente a tratamiento (CIII). (8)

• Inmunoglobulina (IG) antiCMV se aconseja en caso de enfermedad por CMV o hipogammaglobulinemia (BIII).

• Inmunosupresión debe reducirse (AIII), aunque no esta claro cuanta dosis o cuanto tiempo.

La monitorización de la carga viral debe ser realizada semanalmente, para valorar resistencia y monitorizar la respuesta (AII). Comenzando 1 semana después de iniciar tratamiento y hasta objetivar 2 semanas con carga viral negativa tras tratamiento. A continuación se volverá al protocolo de seguimiento habitual.

No esta claro el beneficio de una profilaxis secundaria post tratamiento (CIII), aunque de hacerlo debe hacerse con valganciclovir oral (BIII).

La Resistencia debe ser sospechada cuando la carga viral permanezca estable o aumente, y/o persistan síntomas clínicos tras una semana de dosis adecuada y completa de antiviral.

Es necesaria una adecuada dosificación de la droga, ya que niveles subterapeuticos en presencia de carga viral promueven la resistencia. Muchas de los 15-35% de recurrencias de enfermedad por CMV reflejan incompleta supresión de carga viral, más que resistencia de la droga.

La existencia de D+/R-, Enfermedad multisistémica y tratamiento de rechazo agudo, son factores de riesgo para la recurrencia. La antigenemia puede aumentar en los primeros días de tratamiento, sin que signifique resistencia.

El diagnóstico debe realizarse con una prueba de resistencia genotípica (AIII). Es la más práctica, aunque tiene dificultades en identificar mutaciones nuevas o fenotípicas (exigen aislamiento previo del CMV con cultivo).

El tratamiento de la resistencia incluye varios escalones:

- Reinicio de ganciclovir al doble de dosis de la habitual (AII).
- Asociar gammaglobulina anti CMV (BII).
- Asociar Foscarnet o sustituir a ganciclovir por Foscarnet (AII).
- Si todo falla se puede pautar Cidofovir (BIII).

La monitorización de la carga viral se debe realizar, para valorar resistencia y monitorizar la respuesta. Comenzando 1 semana después de iniciar tratamiento y hasta 2 semanas con carga viral negativa tras tratamiento.

MEDIDAS PREVENTIVAS

Pretrasplante:

Serología CMV. Utilización de hemoderivados con filtro

Postrasplante renal

- **Profilaxis selectiva.**

(D+/R-):

Valganciclovir 900mg/día. VO.12-14 semanas (AI)

El beneficio de IgG anti CMV no esta claro (CII)

Inmunosupresores antilinfocitarios:

Ganciclovir 5mg/Kg/12h. 2 semanas y continuar con Valganciclovir 900mg/día. VO. Hasta 12-14 semanas en total. (BII).

- **Tratamiento Preventivo.**

Carga viral positiva:

– Ag pp65 mayor de 10 células CMV + por cada 10^5 leucocitos

– DNAemia positiva mayor de 3 veces el valor normal).

Valganciclovir 900mg/día. VO.12-14 semanas o

Ganciclovir 5mg/Kg/12h. 2 semanas y continuar con Valganciclovir 900mg/día. VO.12-14 semanas. (AII).

TRATAMIENTO:

ENFERMEDAD POR CMV: Signos o síntomas de disfunción orgánica (Neumonitis Colitis Encefalitis Hepatitis) y CMV en sangre o tejido o LCR o LBA.

SÍNDROME VIRAL POR CMV:

Uno o más de los siguientes síntomas: Fiebre mayor de 38^a , leucopenia, sensación distérmica, más de 5% de linfocitos atípicos, trombocitopenia, hipertransaminasemia.

+

Evidencia de CMV en sangre

(cultivo, antigenemia, PCR).

Ganciclovir 5mg/Kg/12h. IV + IgG antiCMV 2 semanas (AII).

Gammaglobulina AntiCMV 150 mg / Kg (primera dosis),100 mgr./ Kgr.(dosis siguientes). 1 dosis semanal. Completar 7-10 dosis. (BII).

Valganciclovir 900mg/día. VO hasta .20-24 semanas.(CIII).

El papel de la profilaxis secundaria tras tratamiento es incierto, si se realiza debe monitorizarse la carga viral para detectar el desarrollo de resistencias, en este caso

Valganciclovir oral es preferible a Ganciclovir por sus propiedades de farmacocinéticas.

RESISTENCIA

Ganciclovir al doble de dosis de la habitual con FSC, si es necesario. (AII). Asociado a IG anti CMV si no se pautó (BIII).

Foscarnet. 60 mgr IV / 8 h. Muy nefrotóxico, necesita ajuste de dosis en IR. Asociado con Ganciclovir ambos en dosis bajas (AII).

Cidofovir 5 mgr. / Kgr. IV cada 7 días las dos primeras semanas y posteriormente cada 14 días como mantenimiento. Muy nefrotóxico. Se debe administrar con hidratación y Probrenecid (BIII).

Valorar la posibilidad de realizar genotipo de CMV para descartar mutaciones UCL97 0 UCL54 con resistencia a Ganciclovir (AIII).

MONITORIZACIÓN CARGA VIRAL Y DETECCIÓN DE CMV

Estado serológico pretrasplante:

Serología CMV de Donante y receptor. (IgG y IgM).

Ag CMV pp65:

Inicio y en cada revisión hasta los 6 meses en todos los pacientes.

Semanal primer mes.

Bisemanal segundo y tercer mes.

Mensual cuarto, quinto y sexto mes.

Si signos o síntomas de síndrome o enfermedad viral

Cultivo Tisular, LBA o LCR:

A partir de los seis meses. En pacientes con carga viral positiva y disfunción orgánica sin otra causa conocida.

PROTOCOLO

Profilaxis selectiva.

(D+/R-):

Ganciclovir 5mg/Kg/12h. Hasta recuperación de función renal

(2 semanas máximo). Continuar con Valganciclovir 900mg/día. VO. Hasta 12-14 semanas. (AI).

Monitorización de carga viral todas las visitas hasta 4º mes.

Inmunosupresores antilinfocitarios:

Ganciclovir 5mg/Kg/12h. 2 semanas y continuar con Valganciclovir (900mg/día). VO. 12-14 semanas. (BII).

Monitorización de carga viral todas las visitas hasta 4º mes

Tratamiento Preventivo.

Carga viral positiva: Más de 10 células CMV + / 10⁵ leucocitos.

Si 5 -10 células CMV +, repetir en 72 horas.

Valganciclovir (900mg/día). VO.12-14 semanas. (BII).

Monitorización de carga viral todas las visitas desde una semana después de iniciar tratamiento hasta 2 semanas tras finalizarlo,

Tratamiento:

Enfermedad por CMV o síndrome viral por CMV:

Ganciclovir + IgG antiCMV.

Ganciclovir 5mg/Kg/12h. IV 2 semanas. (AII)

Gammaglobulina AntiCMV 150 mgr / Kgr (primera dosis), 100 mgr./ Kg.(dosis siguientes). 1 dosis semanal. Completar (10) dosis. (BII).

Valganciclovir (900mg/día). VO. Hasta completar 20-24 semanas. (CII).

Monitorización de carga viral todas las visitas desde una semana después de iniciar tratamiento hasta 2 semanas tras finalizarlo,

Resistencia:

Foscarnet. 60 mgr IV / 8 h. Valorar duración en función de respuesta y toxicidad.

Asociar a Ganciclovir a dosis bajas para evitar toxicidad. (AII).

Cidofovir. 5 mgr. / Kgr. IV cada 7 días las dos primeras semanas y posteriormente cada 14 días como mantenimiento. (BII).

Monitorización de carga viral todas las visitas desde una semana después de iniciar tratamiento hasta 2 semanas tras finalizarlo.

Dosificación de Fármacos

Valganciclovir		
Aclaramiento	Dosis de inducción	Dosis Mantenimiento
≥ 60 ml/m	900 mg / 12 h.	900 mg / 24 h.
40 - 59 ml/m	450 mg / 24 h.	450 mg / 24 h.
25 - 39 ml/m	450 mg / 24 h.	450 mg / 24 h.
10 - 24 ml/m	450 mg / 48 h.	450 mg / dos en semana

Ganciclovir		
Aclaramiento	Dosis de inducción	Dosis Mantenimiento
≥ 90 ml/m	5 mg / Kg / 12 h.	5 mg / Kg / 24 h.
50 - 90 ml/m	5 mg / Kg / 12 h.	2,5-5 mg / Kg / 24 h.
10 - 50 ml/m	1,25-2,5mg /Kg /24h.	0,6-1,25mg/Kg/24h.
<10 ml/m	1,25 mg /Kg /tres en semana.	0,6 mg/Kg/ tres en semana 24h.

Cytotec	
Primeras 72 h. y semanas 2,4,6,8,12,16	
Primera dosis	150 mg / Kg
2ª - 5ª dosis	100 mg / Kg
6ª - 10ª dosis	50 mg / Kg

BIBLIOGRAFIA:

1. An update on Herpes Virus infection in graft recipients. Markus, Uta Kunter and Jürgen Flöge. NDT. 2003. 18 1703-1706
2. Documento de consenso GESITRA – SEIMC sobre infección y tratamiento de pacientes trasplantados. Grupo de estudios de la infección en el trasplante (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbiología Clínica.
3. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. V Ausina, S Moreno Guillen.- Médica panamericana 2005. ISBN 84-7903-921-3.
4. Canadian Society of transplantation consensus workshop on Cytomegalovirus Management in solid Organ Transplantation Final report.. Jutta K. Preiksaitis, Daniel C. Brennan, Jay Fishman and Upto Allen. American Journal of transplantation 2005; 5: 218-227.
5. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid transplant recipient. Florencia Pereyra and Robert H. Rubin. Current opinion infectious diseases. 2004. 17: 357-361.
6. Cytomegalovirus and solid organ transplantation and update. Irmeli Lautenshlager. Current opinion organ trasplantation 8: 269 – 275.
7. Pre-emptive Treatment for Cytomegalovirus Viremia to prevent Cytomegalovirus disease in solid organ trasplantati recipients. Giovanni F, M. Strippoli, Elizabeth M. Hodson, Cheryl Jones, Jonathan craig. Trasplantation Volumen 81, Number 2, January 27, 2006.
8. Valganciclovir: What is the status in solid organ trasplantation?. Mark D Pescovitz.Future virology. (2006). 1(2). 147-156.