



INMUNOSUPRESION E INFECCION EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Elisa Cordero Matía

UGC Enfermedades Infecciosas,
Microbiología y Medicina Preventiva

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Índice

- Tacrolimus vs. ciclosporina o micofenolato
- Terapias de inducción
- ¿Está indicada la inmunosupresión con inhibidores de mTOR en los siguientes escenarios de infección por CMV en TOS?
 - Inmunosupresión de inicio pacientes de alto riesgo por ser D+/R.
 - Conversión de la inmunosupresión en pacientes con replicación de CMV persistente o recidivante.

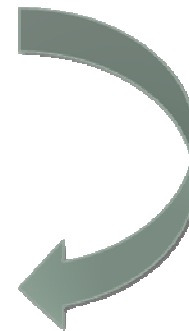
Infecciones en el paciente trasplantado



- Aunque la incidencia y mortalidad por infecciones en pacientes con trasplante de órgano sólido ha disminuido, éstas constituyen la principal complicación en estos enfermos.

Infecciones víricas en trasplante

- Primera causa de infección
 - Aumentan morbilidad
 - Aumento de hospitalización
 - Aumento de costes
- En el equilibrio complejo de
 - Infección
 - Respuesta inmune a la infección
 - Tratamiento inmunosupresor

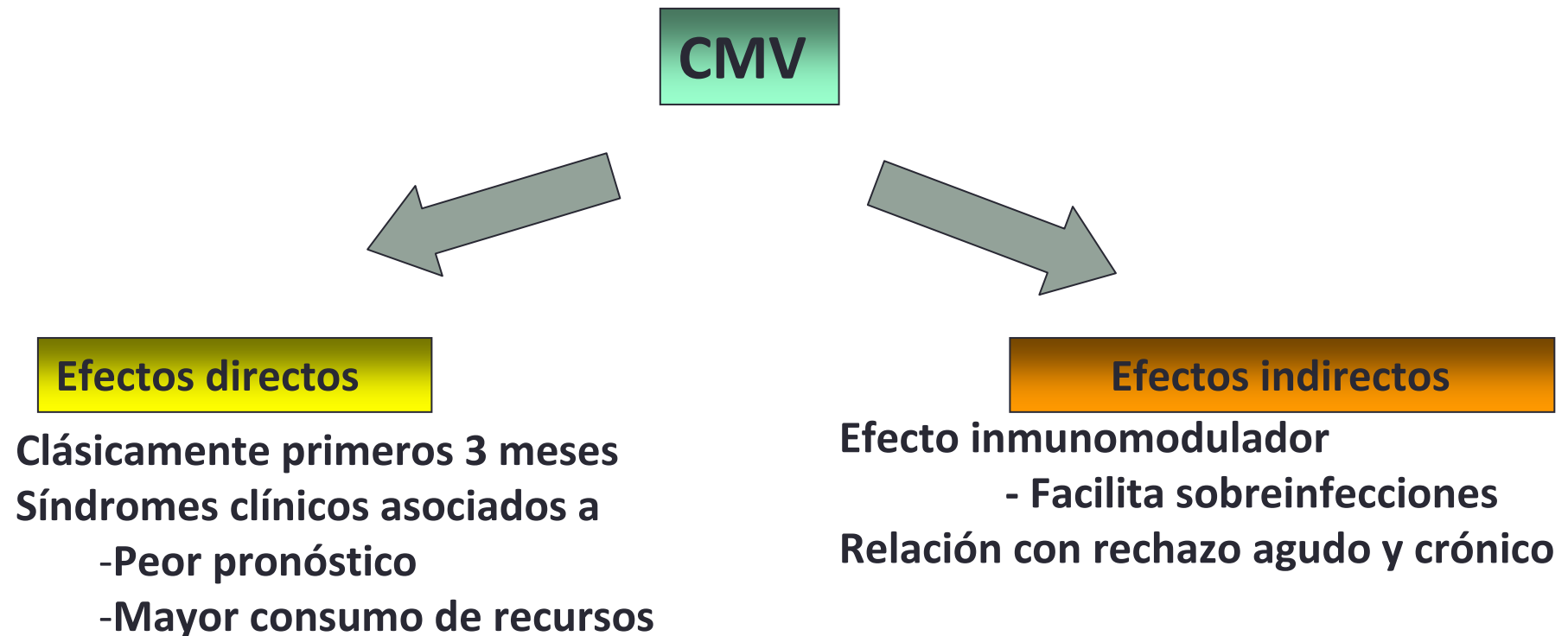


Virus favorecen

- Rechazo
- Otras infecciones
- Enfermedad vascular
- Neoplasias

Infección por CMV en el TOS

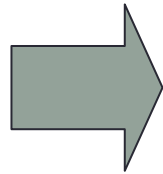
- Citomegalovirus es uno de los patógenos oportunistas más importantes en los receptores de trasplante



Efectos indirectos de CMV

Inmunomodulador

1. Disfunción linf T helper
2. Disfunción fagocitosis
3. Producción de citoquinas supresoras



↑ Infecciones

1. Infecciones fúngicas, protozoos.
2. Bacteriemia
3. Infección por VEB- SLPT
4. Interacción con otros virus: VH6, VH7

Aumenta el riesgo de rechazo

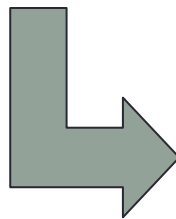
Agudo

- Trasplante renal



Crónico

-Trasplante renal
-Hepático: vanishing byle syndrome
-Cardiaco: vasculopatía acelerada del inierito



Tratamiento inmunosupresor

- **Objetivos:**
 - Prevenir el rechazo intentando alterar lo mínimo posible la inmunidad no relacionada con el órgano injertado.
 - Actúan a diferentes niveles del ciclo celular.
 - La inmunosupresión aumenta el riesgo de infecciones pero

¿Todos los fármacos tienen el mismo riesgo?



MOFETIL MICOFENOLATO

Micofenolato

- Inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa.
- Factor limitante en la conversión de inosina monofosfato a guanosina monofosfato.
- Esta última es un importante intermediario en la síntesis del ADN, ARN, proteínas y glicoproteínas. A diferencia de otras células que pueden utilizar guanosina monofosfato procedente del catabolismo, los linfocitos necesitan sintetizarlo de novo.
- El ácido micofenólico, impide la proliferación de linfocitos y la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitógeno

Además el MMF

- Bloquea las respuestas secundarias de los Ac moduladas por la células B de memoria.
- Además, a diferencia de la azatioprina que tiene un efecto no selectivo sobre la síntesis del ADN en todo tipo de células, el micofenolato mofetilo actúa solamente sobre la proliferación de los linfocitos.
- Inhibe la proliferación de líneas celulares derivadas de los linfocitos B humanos transformados por el virus de Epstein-Barr.

Acido micofenólico

Micofenolato vs azatioprina

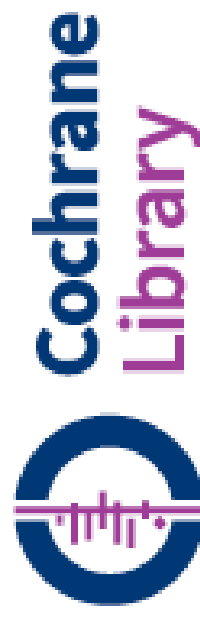
- Incidencia de sepsis, ITU e infecciones oportunistas.

Infección por CMV

- Tendencia a mayor riesgo de infección por CMV con MMF en algunos estudios, en otros datos contradictorios.

Table 3 Comparative types of infectious complications in renal allograft recipients receiving mycophenolate (MMF cohort) or quadruple immunosuppression (ATG-AZA cohort) during the first 6 months after transplantation

Type of infection	No. (%)		P value
	MMF cohort	ATG-AZA cohort	
Urinary tract infection	34 (45)	51 (60)	0.12
Symptomatic bacteriuria	22	38	
Pyelonephritis	12	13	
Cytomegalovirus disease	23 (31)	8 (9.5)	0.005
Viral syndrome	7	2	
Gastroduodenitis	16	2	0.001
Hepatitis	0	1	
Disseminated infection	0	2	
Fever and impaired graft function	0	1	
Herpes simplex stomatitis	4 (5)	4 (5)	
Surgical wound infection	3 (4)	3 (3.5)	
Skin and soft tissue infection	3 (4)	5 (6)	
Primary bacteremia	3 (4)	6 (7)	
Pneumonia	3 (4)	2 (2)	
Other	2	6	



Cochrane Database of Systematic Reviews

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD007746.

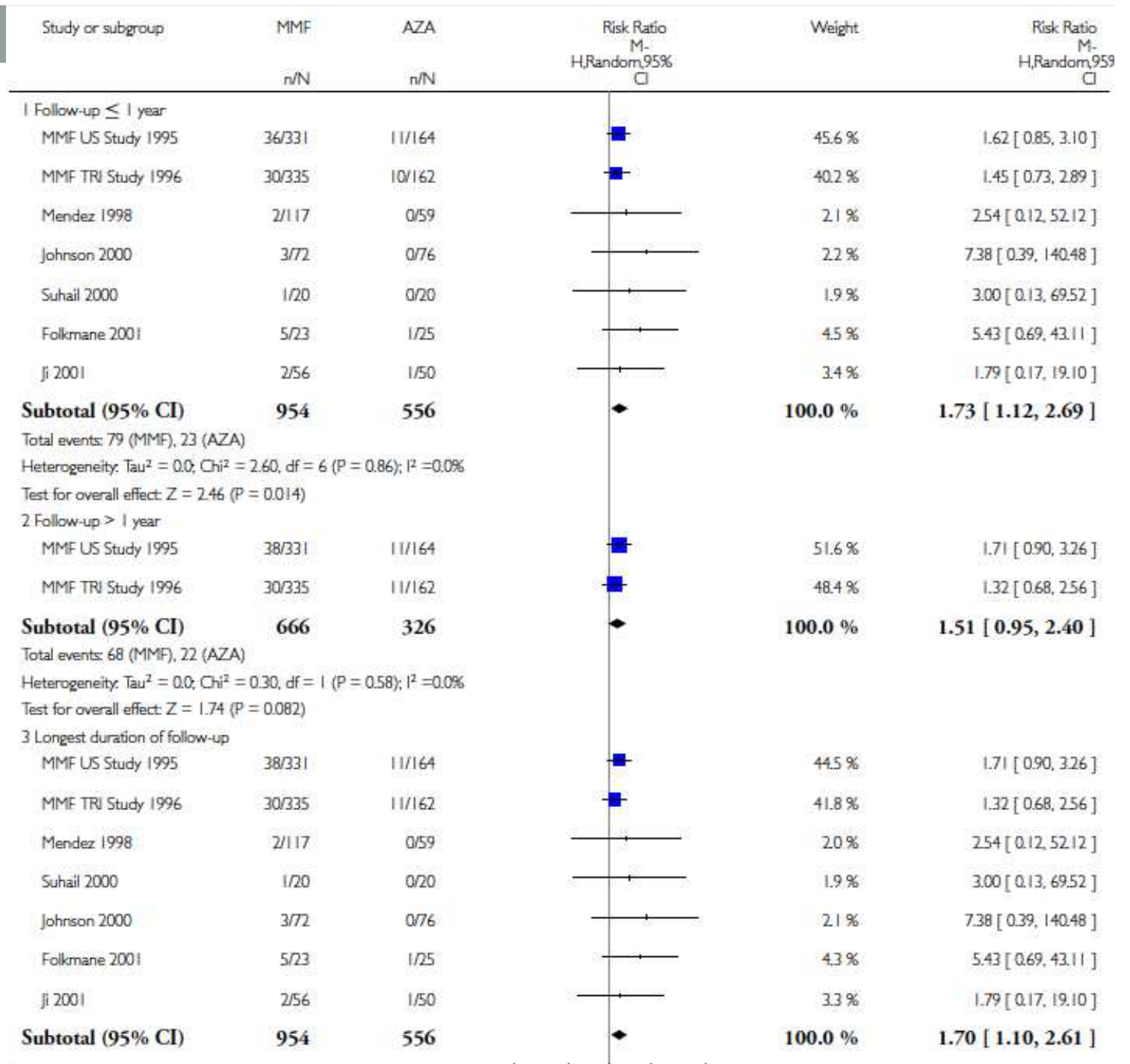
Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Review)

Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K

23 estudios

- MMF reduce el riesgo de pérdida del injerto
- No diferencias en cuanto a la muerte.
- Infecciones:
 - No diferencias en:
 - *P. jirovecii*
 - VVZ
 - Infección de tracto urinario
 - Candidiasis, aspergilosis
 - Virus BK
 - No diferencias en infección por CMV

Enfermedad por CMV





TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Tratamiento de inducción con basiliximab

- Combinación MMF +Tacrolimus vs. Tacrolimus + daclizumab en trasplante hepático
 - Mayor riesgo de infecciones bacterianas
 - No diferencia en CMV

	TAC/DAC (N=305)	TAC/MMF (N=297)
Bacterial urinary tract infection	8.9	7.7
Bacterial pneumonia	5.9	6.7
Bacterial infection (other) ^a	3.3	8.4
Cholangitis	6.2	6.1
CMV infection	6.2	8.1
Hepatitis C	7.2	5.1

Becker Transplantation 2008

Tratamiento de inducción ATG

- Estudio Harmony: 21 centros, trasplante renal
- Tres brazos:
 - Todos MMF + tacrolimus:
 - 1. Basiliximab + corticoides
 - 2. Baxiliximab + retirada precoz de corticoides
 - 3 ATG + retirada precoz de corticoides

	Arm A: basiliximab plus steroids (n=206)	Arm B: basiliximab plus rapid steroid withdrawal (n=189)	Arm C: rabbit ATG plus rapid steroid withdrawal (n=192)	p value
--	---------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	---------

(Continued from previous page)

Infections

Infections*	106 (51%)	108 (57%)	104 (54%)	0.53
Opportunistic infection*	71 (34%)	59 (31%)	59 (31%)	0.69
Non-opportunistic infection*	61 (30%)	71 (38%)	69 (36%)	0.20
Cytomegalovirus infection*	43 (21%)	39 (21%)	38 (20%)	0.96
BK virus infection*	26 (13%)	14 (7%)	21 (11%)	0.21
Epstein-Barr virus infection*	6 (3%)	2 (1%)	7 (4%)	0.25

Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise stated. The intention-to-treat population consists of all patients who received at least one dose of a study drug. The calculated GFR was determined from the serum creatinine level with the use of the Cockcroft-Gault formula or the CKD-EPI equation to calculate the creatinine clearance. CKD-EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. ESA=erythropoiesis-stimulating agent. *Fisher's exact test: p value calculated for study arm A vs B vs C. †Fisher's exact test: p value calculated for study arm B vs C. ‡Student's t test: p value calculated for study arm A vs B vs C. §Student's t test: p values calculated for study arm A vs B and C.

Table 2: Primary endpoint and selected secondary endpoints at 1 year

Inducción con timoglobulina

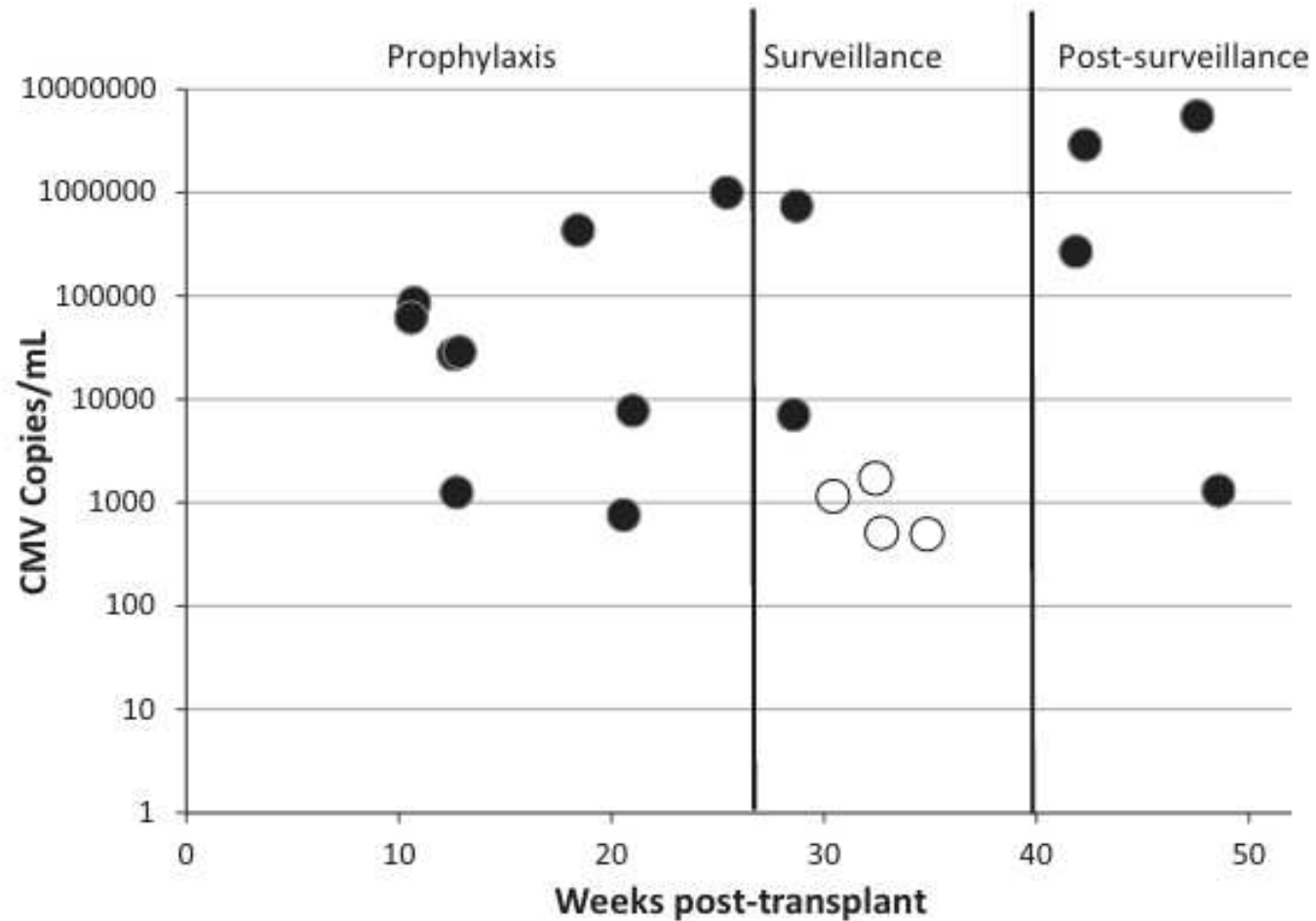
- Factor de riesgo de ITU recurrente en Trasplante renal
- No aumenta el riesgo de PTLD o infección por VEB
- No aumenta el riesgo de aspergilosis ni leishmaniasis

Cause	no. (percentage)			P ^a
	Group A: ATG (N=43)	Group B: alemtuzumab (N=43)	Group C: daclizumab (N=42)	
Urinary tract infection	7 (16%)	9 (21%)	7 (17%)	0.82
Bacteremia	6 (14%)	3 (7%)	4 (10%)	0.56
Bronchitis	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	0.60
Pneumonia	7 (16%)	5 (12%)	4 (10%)	0.63
Sepsis	4 (9%)	3 (7%)	3 (7%)	0.90
Abscess (fungal or bacterial)	2 (5%)	1 (2%)	0 (0%)	0.37
Cellulitis	2 (5%)	2 (5%)	0 (0%)	0.36
Sinusitis	1 (2%)	2 (5%)	0 (0%)	0.37
Other bacterial infections	4 (9%)	3 (7%)	5 (12%)	0.74
CMV infection ^b	1 (2%)	2 (5%)	0 (0%)	0.37
Polyoma viral infection	2 (5%)	1 (2%)	0 (0%)	0.37
RSV infection	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0.61
Herpes zoster	3 (7%)	2 (5%)	0 (0%)	0.24
Herpes simplex virus infection	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0.36
Influenza	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	0.13
Any viral infection	7 (16%)	7 (16%)	1 (2%)	0.07
Total no. of infected patients	19 (44%)	21 (49%)	15 (36%)	0.46

Timoglobulina y CMV

- Estudio retrospectivo
 - 129 tx renal
 - ATG y R-D+ factores de riesgo de enfermedad por CMV.
- ECA 1:1. 309 pacientes
 - rATG > incidencia de infección por CMV que pacientes sin timoglobulina (32.5% vs. 19%)

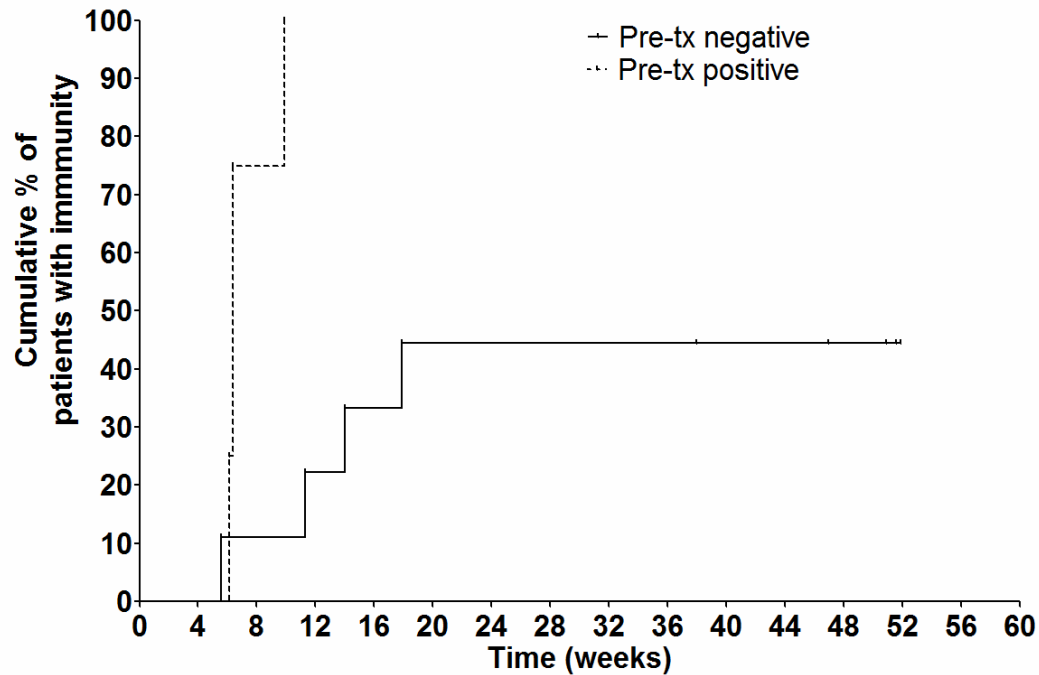
Inducción con timoglobulina e infección por CMV



N=48 tx renales

Puttarajappa Clin Transplant 2016

Timoglobulina y respuesta inmune celular específica de CMV





CORTICOSTEROIDES

TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

- Linfopenia absoluta, depleción de linfocitos CD4+
 - Alteración funcional de linfocitos
- Defectos funcionales de granulocitos
- Monocitos/macrófagos
 - Monocitopenia absoluta
 - Alteración de maduración de monocitos a macrófagos
 - Alteración funcional de monocitos y macrófagos
- Otros efectos inmunitarios
 - Disminución y alteración funcional de células dendríticas, microglía y células de Langerhans epidérmicas

Dosis altas de corticoides

Asociado a aumento de incidencia de múltiples infecciones:

CMV

Fúngicas: candidiasis, aspergilosis

Leishmaniasis

ITU de repetición....

Regímenes con y sin corticoides

Trasplante hepático

- No diferencias en frecuencia de infecciones
 - 120/382 (31%) versus 142/396 (36%); RR 0.88, 95% CI 0.73- 1.05
- No diferencias en incidencia de PTLD
 - 3/ 162 (2%) versus 1/168 (1%); RR 2.39, 95%CI 0.36 -15.95;
- No diferencias en incidencia de infección por CMV
 - 28/387 (7%) versus 38/399 (10%); RR 0.74, 95% CI 0.48- 1.16

Regímenes con y sin corticoides

Trasplante renal

- No diferencias en frecuencia de infecciones
- No diferencias en incidencia de PTLD
- No diferencias en incidencia de infección por CMV

Tacrolimus vs. ciclosporina

- Menor incidencia de infecciones por CMV con tacrolimus
 - ¿Por menor frecuencia de rechazo?
- No diferencia en incidencia de infección por *C. difficile*
- PTLD
 - No diferencias en PTLD si se usa inducción con Ac
 - Mayor riesgo si tacrolimus que con ciclosporina
- Poliomavirus.
 - Aumento con tacrolimus respecto a ciclosporina
- Infecciones fúngicas
 - Algunos estudios sugieren mayor riesgo con ciclosporina



Inhibidores de mTOR

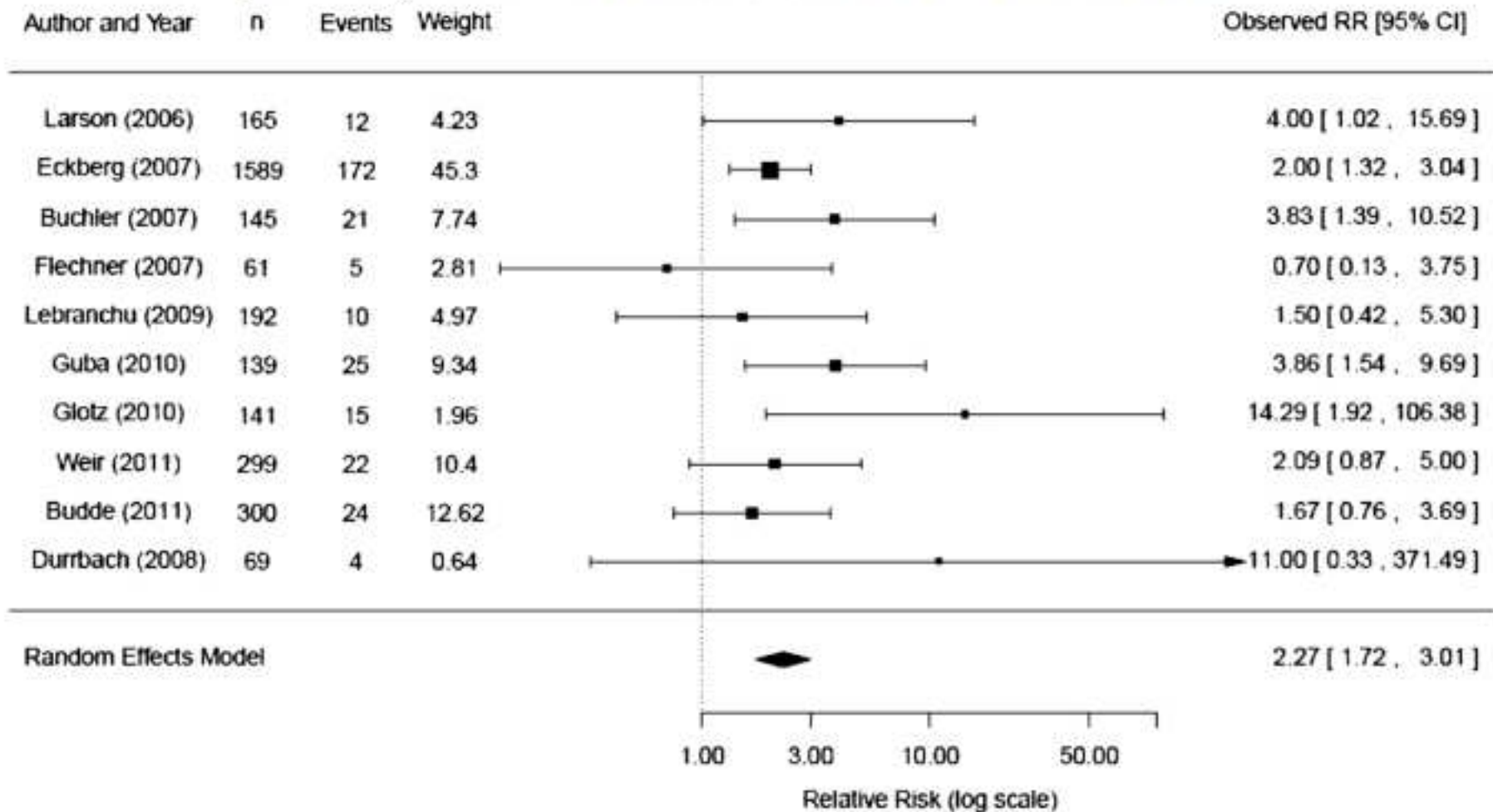
Inhibidores mTOR

- Inhiben la activación de células T mediante el bloqueo de la traducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio.
- Inhibe la activación de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular.
 - Bloquea varias rutas específicas de transducción de señales
 - Inhibición de la activación de linfocitos

Inhibidor de mTOR e infecciones

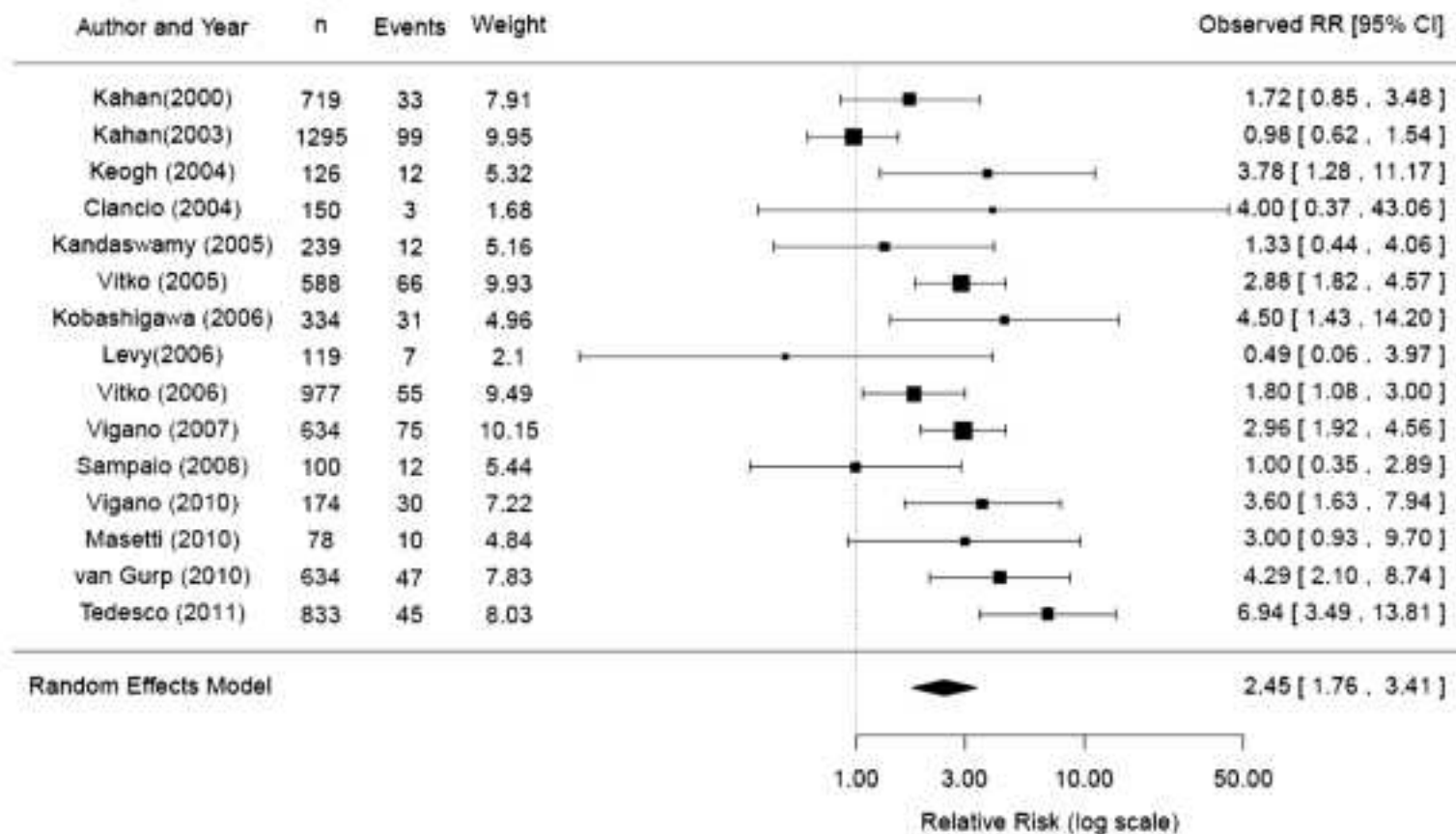
- Los inhibidores de mTOR están implicados en los estadios iniciales y tardíos de la infección por CMV, y probablemente también en infecciones por virus BK y otros virus.
 - Pueden estar implicados en la inhibición de la translación del ARNm
 - Efecto inmunomodulatorio que aumentaría el número y calidad de las células T memoria antígeno específicas
 - Estímulo de la inmunidad innata: estimula citoquinas proinflamatorias (IL12). Revierte efecto de corticoides en inmunidad innata

TABLE 3. Forest plot indicating the odds ratio of the occurrence of CMV on mTOR-Is versus CNIs



Andrassy Transplantation 2012,

TABLE 4. Forest plot indicating the odds ratio of the occurrence of CMV on a combination of mTOR-Is and CNIs versus CNIs



Efecto anti-CMV con o sin ACN

Andrassy Transplantation 2012,



Efecto antiCMV

- de novo**
- conversión tardía**

Se plantea que en estos pacientes podría hacerse tto anticipado en lugar de profilaxis

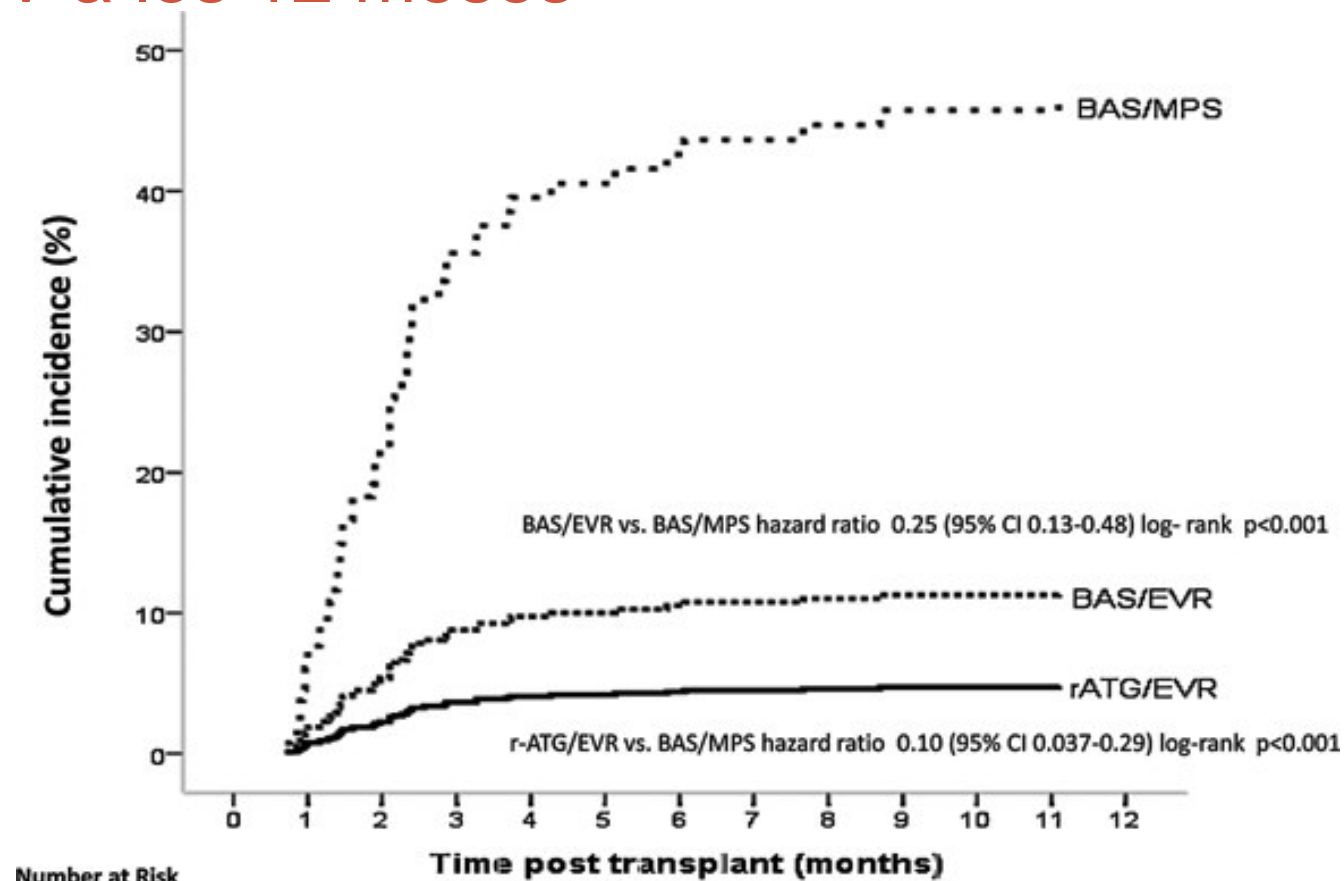
Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses

H. Tedesco-Silva^{1,*}, C. Felipe¹, A. Ferreira¹,
M. Cristelli¹, N. Oliveira¹, T. Sandes-Freitas¹,
W. Aguiar², E. Campos³, M. Gerbase-DeLima³,
M. Franco⁴ and J. Medina-Pestana¹

American Journal of Transplantation 2015; 15: 2655–2664

- Estudio clínico aleatorizado.
- Trasplante renal de riesgo inmunológico bajo-moderado
- Tres brazos: Todos con PDN hasta 45 días
 - ATG + Tacrolimus (3-5ng/ml) + Everolimus (4-8 ng/ml)= 89 pat
 - Basiliximab + Tacrolimus (3-8 ng/ml) + Everolimus (4-8 ng/ml): 106
 - Baxiliximab + Tacrolimus (6-8 ng/ml) + MMF=103
- CMV : Tratamiento anticipado.
- End-point: infección/enfermedad por CMV
- <10% R-D+

Incidencia acumulada de infección/enfermedad por CMV a los 12 meses



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Number at Risk													
r-ATG/EVR	85	85	84	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
BAS/EVR	102	100	94	94	93	93	93	92	91	91	91	91	91
BAS/MPS	101	95	83	71	68	67	65	65	65	64	64	64	63

Tedesco-Silva et al

Table 2: Incidence of CMV infection/disease

	r-ATG/EVR (N = 85)	BAS/EVR (N = 102)	BAS/MPS (N = 101)
Incidence of first CMV event, N (%) [*]	4 (4.7)	11 (10.8)	38 (37.6)
Infection [*]	1 (1.2)	4 (3.9)	26 (25.7)
Disease ^{**}	3 (3.5)	7 (6.9)	12 (11.9)
Pretransplant CMV serostatus, N (%) ¹			
Donor (+) Recipient (+) [*]	2 (2.8)	6 (7.5)	26 (32.0)
Donor (+) Recipient (-)	2 (50.0)	3 (60.0)	5 (83.3)
Donor (-) Recipient (+)	0	0	2 (50.0)
Donor (unk) Recipient (+) [*]	0	2 (18.2)	5 (50.0)
Time to first CMV event, days (mean ± SD)	65.8 ± 21.5	75.7 ± 68.1	68.3 ± 48.0
Duration of treatment, days (mean ± SD)	20.3 ± 5.0	21.1 ± 4.3	26.0 ± 10.2
Recurrent CMV events, N	0	7	20
Total number of CMV events	4 (4.7)	18 (17.6)	58 (57.4)
First CMV event after treated acute rejection, N (%)	1 (1.1)	5 (4.9)	13 (12.9)
First CMV event after EVR discontinuation, N(%)	0	5	Na


ATG, antithymocyte globulin; BAS, basiliximab; EVR, everolimus; MPS, mycophenolate sodium; Na, not applicable; Unk, unknown.


^{*}p = 0.000, ^{**}p = 0.037 Log Rank test.

¹Percentages were calculated based on the prevalence of each CMV serostatus combination described in Table 1.

**No diferencias en otros puntos
secundarios: supervivencia
Pérdida del injerto, rechazo**

Tedesco-Silva Transplantation 2015

- 
- En el grupo de pacientes tratados con everolimus la infección por CMV sólo ocurrió si:
 - Rechazo
 - Suspensión de everolimus por otro motivo

- 
- Tacrolimus a dosis bajas con everolimus tiene menos riesgo de infección por CMV que MMF+ tacrolimus a dosis estándares.
 - Reduce también el número de recidivas.
 - No hay datos suficientes en R-D+

Inhibidor de mTOR como tratamiento de inicio y riesgo de infección por CMV

- Casi ningún estudio, salvo los referidos, evaluaron la infección por CMV como objetivo primario.
- Con frecuencia los puntos finales son combinados (infección-enfermedad por CMV).
- En muchos estudios los pacientes de mayor riesgo recibieron profilaxis para CMV



Existe evidencia derivada de meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios clínicos sobre que el tratamiento con inhibidores de mTOR **en trasplante renal reduce el riesgo de infección por CMV en R+**

Recomendaciones del Grupo Español de Investigación virológica e inmunidad de la Sociedad Española de Trasplante

- Recomendación en trasplante renal:
 - Uso de inhibidores de mTOR en pacientes con riesgo elevado de enfermedad por CMV, incluyendo el uso de timoglobulina
 - En R+ no hacer profilaxis universal
 - Hacer tratamiento anticipado
 - En R-D+: realizar profilaxis o tratamiento anticipado.
 - Si rechazo o suspensión de inhibidor de mTOR valorar profilaxis para CMV.

Sirolimus vs. anticalneurínico en trasplante hepático

ECA: basiliximab+CNI+corticoides

A las 4 semanas aleatorizar a cambio a imTOR

Fischer et al.

Table 3: Selected TEAEs of special interest (safety population)

SOC Preferred term	Everolimus N = 101 n (%)	CNI N = 102 n (%)	Total N = 203 n (%)
Infections and infestations^a	74 (73.3)	61 (59.8)	135 (66.5)
Cytomegalovirus infection	8 (7.9)	11 (10.8)	19 (9.4)
Nasopharyngitis	15 (14.9)	15 (14.7)	30 (14.8)
Oral herpes [†]	5 (5.0)	0 (0.0)	5 (2.5)
Pneumonia	7 (6.9)	5 (4.9)	12 (5.9)
Sinusitis	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
Urinary tract infection	16 (15.8)	13 (12.7)	29 (14.3)
Wound infection	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)
"Serious" infections and infestations^a	27 (26.7)	19 (18.6)	46 (22.7)
Pneumonia	5 (5.0)	2 (3.9)	8 (3.9)

Fischer Am J Transplant 2012

Trasplante hepático

- Sirolimus *de novo* + dosis reducidas de tacrolimus vs. dosis estándares de tacrolimus:
 - Aumento el riesgo de trombosis arteriales. 8% vs. 3%.
 - Aumento de mortalidad
 - Aumento del riesgo de sepsis 20,4% vs 7,2%.
 - Probablemente en relación con trombosis arterial
 - No diferencia en infecciones por VHS.
 - No refieren CMV

Inhibidores de mTor y riesgo de infecciones en trasplante hepático

- Sirolimus de novo o conversión precoz
 - No diferencias en infecciones
 - Incluido CMV
- Everolimus de novo
 - 3 EC sin diferencias.

- Estudio retrospectivo en trasplante hepático
- Comparan una cohorte con profilaxis con GCV (iv y vo) y una cohorte con sirolimus
- 25% R-D+
- No diferencias

	Strolimus group (n = 51)	Ganciclovir group (n = 76)
Total CMV events	9 (17.6%)	19 (25%)
CMV infection	7 (13.7%)	16 (21.1%)
CMV disease	2 (3.9%)	3 (3.9%)
Patients with CMV events by serostate		
D ⁺ /R ⁺	3 (5.9%)	6 (7.9%)
D ⁺ /R ⁻	3 (5.9%)	9 (11.8%)
D ⁻ /R ⁻	1 (2.0%)	0
D ⁻ /R ⁺	2 (3.9%)	4 (5.3%)
Rejection events	4 (7.8%)	5 (5.8%)
Survival rates	48 (94.1%)	69 (90.8%)

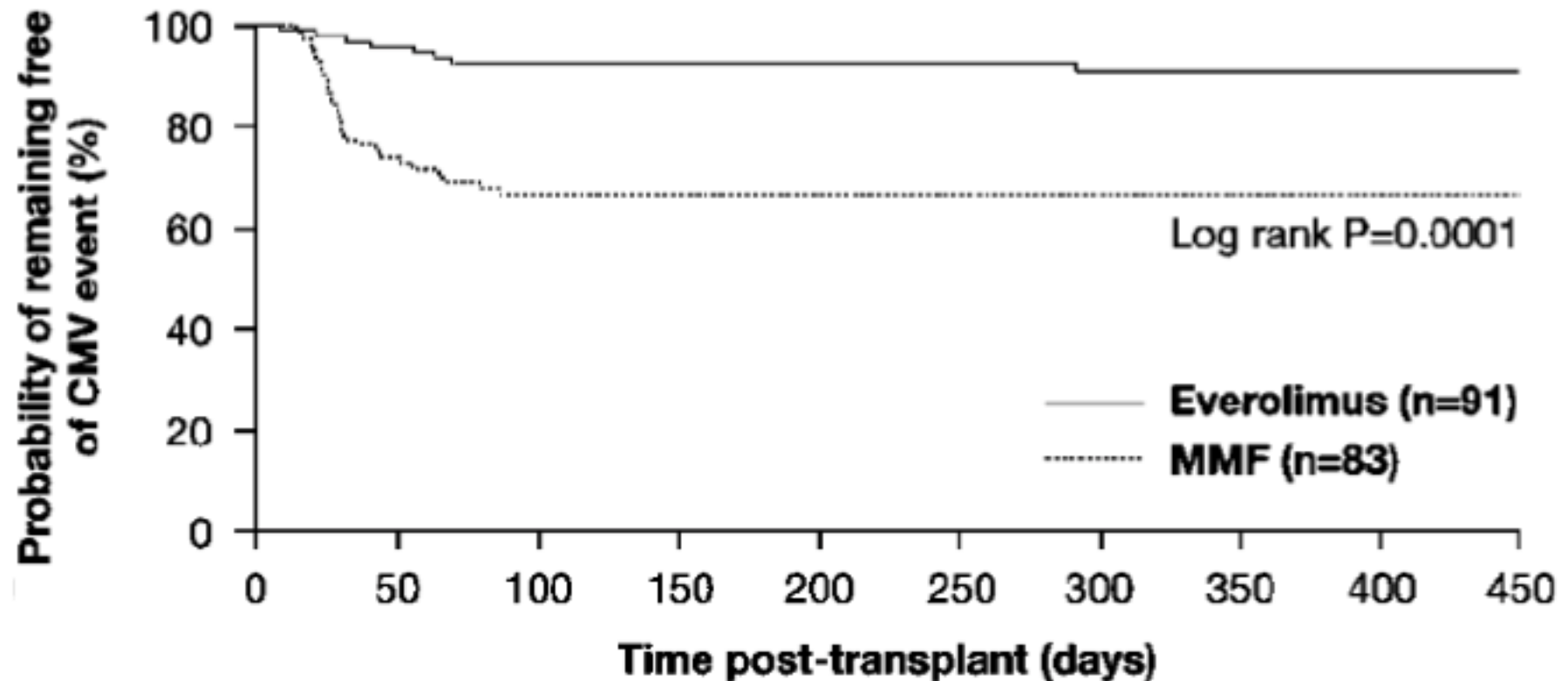
Recomendaciones del Grupo Español de Investigación virológica e inmunidad de la Sociedad Española de Trasplante

- Recomendación en trasplante hepático:
- Varios estudios han evaluado este aspecto aunque ninguno utilizando la infección por CMV como objetivo primario.
- No diferencias significativas.

Inhibidores de mtor e infección por CMV. Trasplante cardiaco

Trasplante cardiaco

CsA (dosis bajas) + Everolimus vs. CSA +MMF



Multivariate analysis of factors associated with cytomegalovirus (CMV) infection using Cox regression model

	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i> value ¹
Everolimus versus MMF	0.23	0.10, 0.50	<0.001
Donor (D)/recipient (R) status			
R –	1.00 (Reference)		
D + /R +	4.88	1.40, 16.98	0.013
D – /R +	2.50	0.69, 9.10	0.164
Unknown	4.72	1.18, 19.98	0.029
CMV prophylaxis	0.17	0.04, 0.71	0.015

¹Chi square test.

CI, confidence interval; MMF, mycophenolate mofetil.

Inhibidores de mTOR e infección por CMV en trasplante cardiaco

- 5 ensayos clínicos
 - CMV no fue el end-point primario.
 - El uso de mTOR redujo la incidencia de infección por CMV en todos ellos.

Kaczmarek J Heart Lung Transplant 2013, Kobashigawa Am J Transplant 2016,
Vigano Transplant Infect Dis 2010, Delgado Transplant Infect Dis 2011,
Hill Transplantation 2007

Univariate and multivariate analysis for risk factors of cytomegalovirus (CMV) infection

	Univariate			Multivariate		
	OR for CMV viremia (yes/no)			Adjusted OR for CMV viremia (yes/no)		
Logistic regression	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
D + vs. D –	2.504	1.250–5.014	0.010	2.477	1.221–5.025	0.012
Prophylaxis	0.813	0.459–1.441	0.479			
Induction	2.842	0.934–8.649	0.066			
MMF-based regimen	1.925	0.651–5.687	0.236			
mTOR inhibitor	0.309	0.138–0.691	0.004	0.312	0.138–0.706	0.005
CNI-based regimen	3.234	1.447–7.232	0.004	–		NS
Acute rejection	1.576	0.868–2.863	0.135			

Variables testing with $P \leq 0.05$ in the univariate model were used in a multivariate regression model, in the right section of the table.
 CI, confidence interval; D, donor CMV status; OR, odds ratio; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil; mTOR, mammalian target of rapamycin; NS, not significant.

Table 1

Estudio prospectivo, N=199

Delgado Transplant Infect Dis 2011

Recomendaciones del Grupo Español de Investigación virológica e inmunidad de la Sociedad Española de Trasplante

- Recomendación en trasplante cardiaco:
 - El uso de inhibidores de mTOR podría reducir el uso de profilaxis universal en receptores de trasplante cardiaco.
 - No hay datos suficientes para plantear esta indicación en R-D+

Inhibidores de mTOR y trasplante pulmonar

- Trasplante pulmonar
- RCT. No end-point primario
- TAC+AZA+PDN. Cambio al tercer mes a sirolimus o mantener azatioprina
- Incidencia de infección por CMV 26,4% vs. 37,2% $p < 0,05$.
- Se mantiene tras ajustar por otros posibles factores de confusión

- Diferencia menor que en otras series,
 - Posiblemente motivado porque el comparador no era MMF

Ghassemieh Transplantation 2013

MMF vs. Everolimus. Tx pulmonar

- RCT
- N=164
- CsA + PDN + MMF o CsA+ PDN+MMF (3meses)-
Everolimus
- Incidencia menor de infección por CMV 4% vs 12%.
P=0,04.

Inhibidores de mTOR – infección por CMV y trasplante de órgano sólido

- Reducen el riesgo en trasplante renal, cardiaco y pulmonar.
- No claro en trasplante hepático.
- Como consecuencia:
- En trasplante pulmón, corazón y riñón
 - Se recomienda en pacientes con alto riesgo (ATG o R-D+)
 - Podría plantearse el uso de tratamiento anticipado en R+
 - En alto riesgo se recomienda profilaxis



Inhibidores de mTOR y otras infecciones

Inhibidores de mTOR y VHC

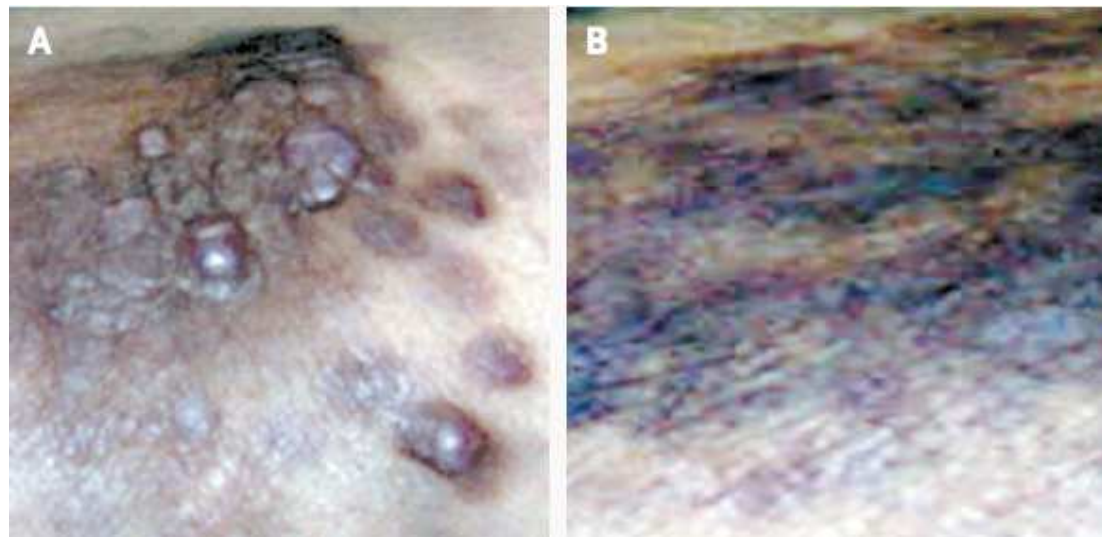
- Todos los estudios analizaron la cirrosis como marcador subrogado
 - Algunos estudios han demostrado menor grado de fibrosis.
 - Todos problemas metodológicos
- En cuatro estudios se asoció el uso de inhibidores de mTOR a menor grado de fibrosis en el análisis multivariante.
- En cuatro no se relacionó

- No obstante dado que existen tratamientos eficaces para el VHC, este aspecto sea menos relevante.

S. Asthana, Can J Gastroenterol 2011. McKenna J Am J Transplant 2011.
Wagner Intern Immunopathol 201p, Dunkelberg 2003; Masetti Am J Transplant 2010

Inhibidores de mTOR y HHV8

- HHV8
 - Los inhibidores de mTOR pueden curar esta enfermedad.
 - Se recomienda cambio de inhibidor de calcineurina a inhibidor de mTOR
 - El sarcoma de kaposi puede ocurrir durante el tratamiento con inhibidores de mTOR



Inhibidores de mTOR y poliomavirus

- En cohorte UNOs, el riesgo era mayor con timoglobulina y si tacrolimus+MMF.
 - mTOR reduce riesgo pero no de forma independiente
- Ensayos clínicos
 - Everolimus+Tacrolimus vs Tacrolimus+MMF
 - Diferencias no significativas :
 - Viruria 3,3% vs 0,7-0,4%
 - Viremia 1,8% vs 1,1%-0,7%
 - Nefropatía histológicamente probada
 - Ensayo clínico cambio a los 3 meses everolimus+MMF vs CsA
 - No diferencias en infección por BK

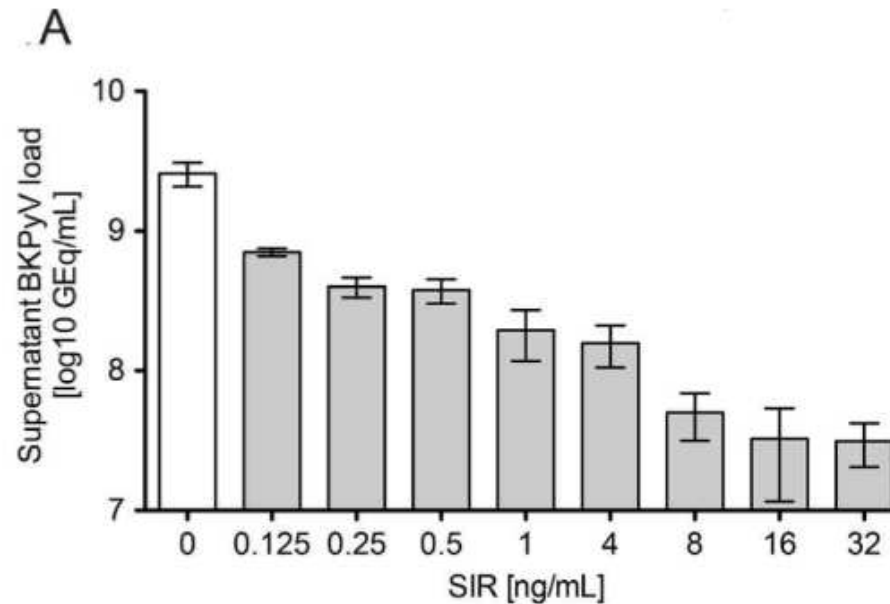
Dharnidharka Transplantation 2009
Tedesco Silva Am J Transplant 2012
Budde NEJM 2005

En caso de infección por BK, ¿el cambio a mTOR puede curar?

- 71 pacientes comunicados.
- Sólo 15 pacientes con brazo control
- Se ha asociado a reducción de viruria más rápida
- Dado que no hay tratamiento curativo, se aconseja el cambio a inhibidor de mTOR.

Efecto de tacrolimus y sirolimus en la célula tubular proximal

Hirsch et al



- A concentraciones clínicas sirolimus inhibe BKPyV mientras que tacrólimus la activa.

Inhibidores de mTOR e infección por VEB

- No hay evidencia de que se relacione con una reducción de riesgo de infección por VEB en trasplante renal, hepático, pulmonar o cardiaco.
- Muy pobre nivel de evidencia de su relación con disminución de riesgo de PTLD en trasplante renal.

Planteemos un caso


- Mujer de 50 años
- LES con afectación renal y neurológica
- IRC secundaria a GMN lúpica.
- Trasplante renal
- CMV R-D+


IS: Tacrólimus+MMF+esteroides+ daclizumab


+45 días: inicia replicación de CMV que tratan con dosis subóptimas.

+90 días: persiste replicación:

¿Qué habrían planteado?


- 
- Se suspende MMF
 - Se inició GCV a dosis altas
 - Se solicitó un estudio de resistencias
 - Carga viral asciende a 70.000 copias/ml
 - ¿Qué habrían planteado?

- 
- Se inicia tratamiento con foscarnet (+95 días posTXR)
 - Descenso en 5 días a 30.000 copias sin cambios tras 2 semanas.
 - ¿Qué plantearían?


- 
- Reducción de dosis de inhibidor de calcineurina más inhibidor de mTOR
 - 30000--→ 650 copias en 7 días.
 - Replicación de bajo grado durante 1 mes.

Otra situación clínica


- Varón 61 trasplante hepático por consumo de alcohol hace 4 años
- Tratamiento: monoterapia con MMF por insuficiencia renal crónica: creatinina 1,8 mg/dl.
- Diarrea → Ulceras colónicas → Enfermedad por CMV.
 - PCR en sangre 1400 copias/ml
- ¿Qué habría planteado en este paciente?

- 
- Se inicia tratamiento con GCV iv se mantiene 3 semanas
 - Despistaje de inmunodeficiencia añadida
 - Respuesta clínica
 - Al mes recidiva la clínica
 - ¿Qué habría planteado?

- Cambio de MMF a everolimus
- Control sintomático
- Aumento de proteinuria y deterioro de función renal:
 - Creatinina 1,8--→ 5,4 mg/dl en 2 meses
 - ¿Qué habría planteado?

- 
- Se reconvirtió a MMF
 - Hemodiálisis
 - Recidiva de colitis por CMV

- ¿Qué habría hecho?


- 
- Hemodiálisis
 - Suspensión de MMF, cambio a everolimus
 - Tratamiento colitis por CMV

Inhibidor de mTOR en Infección por CMV persistente

- CMV es un virus intracelular que usa las vías metabólicas del huésped para sintetizar proteínas esenciales.
- mTOR es una quinasa esencial para la regulación de la síntesis de proteínas.
- Los inhibidores de mTOR bloquean la proliferación de CMV al alterar vías críticas para la infección y replicación por CMV.
- ¿Menor estado neto de inmunosupresión?

Inhibidor de mTOR en Infección por CMV persistente

- 9 pacientes con infección por CMV resistente.
 - Suspensión de MMF + GCV con respuesta
- 2 pacientes con CMV resistente cambio de anticalcineurínico a inhibidor de mTOR manteniendo MMF.

- 
- La conversión a inhibidor de mTOR puede ser una opción terapéutica en CMV resistente o recidivante
 - Probable sesgos
 - No comunicación de casos con respuesta pobre.

Ideas para llevar a casa

- El riesgo de infecciones depende del tipo de inmunosupresor pero sobre todo del estado neto de inmunosupresión
- El uso de MMF se asocia a un mayor riesgo de infecciones víricas, especialmente CMV
- Los inhibidores de mTOR se relacionan con menor riesgo de infección por CMV en receptores de trasplante renal, cardiaco y pulmonar, pero esta relación no se ha observado en trasplante hepático.
- Pueden ser una herramienta terapéutica en casos de CMV resistente o recidivante.



Muchas gracias