



Proyecto
Prometeo 2

SOBREINMUNOSUPRESIÓN E INFECCIONES OPORTUNISTAS

Organizado por :







Con la colaboración de:





SOBREINMUNOSUPRESIÓN E INFECCIONES OPORTUNISTAS

-  **Grupo 1** Infecciones multirresistentes en trasplante renal.
-  **Grupo 2** Sobreinmunosupresión: definición y probabilidades diagnósticas.
-  **Grupo 3** Nefropatía BK: diagnóstico y tratamiento.
-  **Grupo 4** Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en pediatría.

Coordinadores

Dr. Manuel Arias

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Dr. Francesc Moreso

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.



GRUPO 1

INFECCIONES MULTIRRESISTENTES EN TRASPLANTE RENAL

Organizado por:



Con la Colaboración de:





GRUPO 1

INFECCIONES MULTIRRESISTENTES EN TRASPLANTE RENAL

PORTAVOZ: DRA. NATALIA POLANCO

- Nuria Garra
- Leónidas Luis Cruzado Vega
- Frederic Cofan Pujol
- Pedro Errasti
- Carmen de Gracia Guindo
- M. Pilar Fraile Gómez
- Luisa Jimeno
- Francisco Manuel González Roncero
- Álvaro Molina Ordás
- M. Ovidia López Oliva
- Rosa Sánchez Hernández
- David Ramos Escorihuela
- Joana Sellarés
- Nuria Serra Cabañas

INFECCIONES MULTIRRESISTENTES EN TRASPLANTE RENAL

1. Infecciones Bacterianas

- Introducción y definiciones.
- Factores de riesgo y políticas de control.
- Bacilos Gram negativos resistentes.
 - » Enterobacterias productoras de BLEE y de carbapenemasa.
 - » *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* multirresistentes.
- Infecciones del tracto urinario.
- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR).
- Enterococo resistente a vancomicina (EVR).

2. Infección por *Clostridium difficile*

- Introducción y definiciones.
- Epidemiología y factores de riesgo.
- Opciones terapéuticas.

3. Infección por CMV resistente a Ganciclovir

- Introducción y definiciones.
- Epidemiología y factores de riesgo.
- Diagnóstico de resistencias.
- Opciones terapéuticas.

INFECCIONES BACTERIANAS

INFECCIONES BACTERIANAS

DEFINICIONES (aplica principalmente para bacilos Gram negativos):

- **MULTI-RESISTENTE (MR):** resistencia a uno o más agentes en tres o más categorías antimicrobianas activas contra las bacterias aisladas (*S. aureus* se define MR si es resistente a meticilina).
- **EXTREMADAMENTE RESISTENTE (XR):** susceptibilidad a no más de 2 clases de antimicrobianos activos contra las bacterias aisladas.
- **PANRESISTENCIA:** ausencia de susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos activos contra las bacterias aisladas.
- **ESKAPE:** *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*

1. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73
2. Transplantation Reviews 2017

INFECCIONES BACTERIANAS

INTRODUCCIÓN

- La infección es la segunda causa de muerte en el portador de TOS (en torno 18%).
- En el trasplante renal la prevalencia de infecciones por bacterias MR en el periodo postrasplante es del 14%.
- La infección por bacterias MR es más frecuente en los primeros meses postrasplante.
- La infección bacteriana por microorganismos MR disminuye la supervivencia del injerto y del paciente.
- En los pacientes trasplantados de órgano sólido, las infecciones por Enterobacterias MR/XR y bacilos Gram negativos (BGN) no fermentadores MR/XR están aumentando, mientras que por *S. aureus* ha disminuido.
- Ante una infección activa es imprescindible la instauración de tratamiento antibiótico PRECOZ y ADECUADO para disminuir la mortalidad, teniendo en cuenta la epidemiología propia de cada centro.

1. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73
2. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(Supl 2):40
3. Curr Opin Infect Dis 2012, 25:445
4. Transplantation Proceedings, 2007; 39, 2222
5. Am J Transplant 2009; 9:1657

INFECCIONES BACTERIANAS

FACTORES DE RIESGO

- **TRASPLANTE ÓRGANO SÓLIDO (TOS)**
 - » Hospitalización prolongada.
 - » Vías centrales.
 - » Sondas vesicales.
 - » Nutrición parenteral.
 - » Intubación orotraqueal.
 - » Terapia renal sustitutiva.
- **TRASPLANTE RENAL (TR)**
 - » Trasplante combinado Páncreas-Riñón.
 - » Retraso en la función del injerto en trasplante con donantes con criterios expandidos.
 - » Estenosis ureterales / Reflujo vesicoureteral postrasplante.
 - » Alteraciones de la vía urinaria.
 - » Necesidad de reintervención quirúrgica.
 - » VHC.

1. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Supl. 7): 49-73
2. Transplantation Reviews 2017
3. Transplantation Proceedings, 2007; 39, 2222

INFECCIONES BACTERIANAS

- Resumen de las políticas de control de infección de gérmenes MR en TR.

	PRECAUCIONES CONTACTO	AISLAMIENTO	SCREENING (*)	DESCOLONIZACIÓN	LIMPIEZA AMBIENTAL
SAMR	Recomendado	Recomendado	Solo si se ha detectado previamente	Recomendado Mupirocina nasal	Recomendado
ENTEROCOCO VR	Recomendado	Recomendado	Solo si alta prevalencia o epidemia	NO Recomendado	Recomendado
E. COLI BLEE	Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	Recomendado durante epidemias
OTRAS ENTEROBACTERIAS BLEE o AmpC	Recomendado	Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	Recomendado
ENTEROBACTERIAS CARBAPENEMASA	Recomendado	Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	Recomendado
BGN NO FERMENTADORES MR	Recomendado	Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	Recomendado

(*) No se recomienda screening por exudados nasales o rectales. Sí se recomienda la realización de urocultivo en el momento del TR para descartar colonización urinaria por BGN MR

INFECCIONES BACTERIANAS

RECOMENDACIONES GENERALES TOS:

- Para prevenir las infecciones por bacterias MR en los hospitales se recomienda aplicar las recomendaciones de la CDC (transmisión vertical y horizontal) (A).
- El tratamiento antibiótico empírico de las infecciones bacterianas, en los pacientes con TOS, se debe basar en:
 - » los resultados epidemiológicos locales.
 - » la historia de colonización del paciente y/o en las infecciones previas, por microorganismos resistentes (A).
- Se debe valorar cuidadosamente el tratamiento antibiótico en los pacientes asintomáticos, para reducir las posibilidades de infección posterior por microorganismos MR (B).
- El tratamiento quirúrgico o drenaje de las colecciones supurativas abdominales es deseable en la medida de lo posible ya que las posibilidades de curación con tratamiento conservador son bajas (B).

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN ENTEROBACTERIAS

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA:

- Las infecciones por enterobacterias MR son una causa en aumento de infecciones nosocomiales (12% de incidencia).
- Incremento de las resistencias combinadas y múltiples en este tipo de microorganismos.
- Según TIPO DE RESISTENCIA se pueden dividir en:
 - » BETALACTAMASA
 - Representantes más relevantes:
 - BLEE: *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
 - AmpC: *Enterobacter spp*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*.
 - » CARBAPENEMASA
 - *Klebsiella pneumoniae* el más relevante.

1. Transplantation Reviews 2017
2. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN BETA LACTAMASAS

- La incidencia particular de infecciones por **Enterobacterias BLEE** en el TR es aproximadamente del 12%.
- **70%** de los casos de infecciones por Enterobacterias MR en el trasplante renal son **ITUs**.

FACTORES DE RIESGO:

- Trasplante combinado páncreas-riñón.
- Colonización intestinal.
- Exposición a antibióticos de amplio espectro.
- Necesidad de HD postrasplante.
- Obstrucción de la vía urinaria.

**** El TR se ha identificado como factor de riesgo independiente para padecer una bacteriemia por Enterobacterias MR.**

SCREENING Y DESCOLONIZACIÓN:

- No contraindicado el TR en paciente colonizado por microorganismo BLEE/AmpC. Aún así se ha relacionado con una peor evolución.
- A pesar de que la colonización intestinal se describe como un factor de riesgo de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasa, en el caso particular del TR no existe evidencia que apoye la recomendación de realizar screening universal para descartar colonización intestinal en todos los pacientes.

1. Am J Transplantation 2008; 8: 1000
2. Transpl Infect Dis 2015; 17: 800

3. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(Supl 2):40
4. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN BETA LACTAMASAS

INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO:

- En el TR la incidencia de infección lecho quirúrgico se ha descrito entre 2-20%, aunque la mayoría de las series describen una incidencia menor del 10%.
- Las bacterias más frecuentes son: *S. aureus*, estafilococos plasmocoagulasa negativos (EPCN), *Enterococcus spp*, *Enterobacterias* (50%) y *Pseudomonas aeruginosa*.
- La infección del lecho quirúrgico se correlaciona con la supervivencia del injerto y del receptor en el periodo postrasplante inmediato.

FACTORES DE RIESGO:

- DM.
- Obesidad .
- Reintervención quirúrgica.
- Uréter delgado.
- Trasfusión intraoperatoria.
- Inducción con ATG.

Como profilaxis antibiótica preTR se recomienda tratamiento con cefazolina, excepto en pacientes en los que coexistan varios factores de riesgo para infección del lecho quirúrgico, en los que se recomienda valorar otras pautas profilácticas (por ejemplo ertapenem) (D).

1. Transplantation 2015;99: 521
2. Transplantation 2013;95:878

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN CARBAPENEMASAS

- Las infecciones por bacterias carbapenemasas (CR) han presentado una incidencia creciente en los últimos años con un alto índice de recaídas.
- El sufrir una infección por una bacteria CR incrementa la mortalidad (40% en estudios realizados en TR). En particular la infección por *Klebsiella pneumoniae* CR en pacientes con TR se asocia con mayor riesgo de muerte precoz a los 6 meses del receptor.
- La ITU es la infección más frecuente por este tipo de bacterias en el TR.

FACTORES DE RIESGO:

- Trasplante combinado páncreas-riñón.
- Colonización intestinal.
- Obstrucción de la vía urinaria con necesidad de catéteres o stents ureterales.

1. Transpl Infect Dis 2014; 16: 775
2. Transplantation Reviews 2017
3. BMC Infect Dis 2016;16:427-35

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN BETA LACTAMASAS

SCREENING Y DESCOLONIZACIÓN:

- No contraindicado el TR en paciente colonizado por BGN CR. Aún así el riesgo de infección del injerto y muerte del paciente está probablemente elevado.
- A pesar de que la colonización intestinal se describe como un factor de riesgo en infecciones por enterobacterias CR, en el caso particular del TR no existe evidencia que apoye la recomendación de realizar screening universal para descartar colonización intestinal en todos los pacientes.

1. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN ENTEROBACTERIAS

RESUMEN RECOMENDACIONES:

- El screening de colonización del intestino por enterobacterias en los pacientes en lista de espera de TR no se recomienda (B). Sí se recomienda en situación de epidemia (B).
- La descolonización intestinal para enterobacterias pretrasplante no es recomendable por la baja eficacia a largo plazo de las diferentes terapias, pero sí en situación de epidemia (C).
- Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* BLEE, Enterobacterias AmpC y BLEE o carbapenemasa precisan aislamiento de contacto (B).
- *E. coli* BLEE no precisa aislamiento de contacto (B).
- Para las infecciones por Enterobacterias betalactamasa (BLEE o AmpC) en pacientes portadores de TR hospitalizados se recomienda el uso de CARBAPENEMS: **Ertapenem** en lugar de Imipenem o Meropenem (B).
- La piedra angular del tratamiento de las infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasa es la **Colistina**. Dada la nefrotoxicidad de este fármaco en muchos casos las terapias combinadas con Tigeciclina, Aminoglucósidos, Fosfomicina o Carbapenems a altas dosis son las opciones más recomendables (B).

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN NO FERMENTADORES

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA:

- *Pseudomonas aeruginosa* es una causa relevante de neumonía y bacteriemia en el postrasplante inmediato (*Burkholderia spp*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans* son menos frecuentes).
- El 50% de las especies de *Pseudomonas* aisladas son MR.
- Escasos datos sobre prevalencia de las infecciones por estos microorganismos en población TR en España.

FACTORES DE RIESGO:

- Trasplante previo.
- Haber padecido una infección nosocomial.
- Estancias en UCI.
- Shock séptico.

1. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 227
2. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73
3. *Transplantation Reviews* 2017

SCREENING Y DESCOLONIZACIÓN:

- No contraindicado el TR en paciente colonizado por BGN no fermentadores MR. No datos en TR para valorar su influencia en la supervivencia del injerto o del paciente.
- El screening para descartar colonización en pacientes que van a recibir un TR no está recomendado.

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN NO FERMENTADORES

RESUMEN RECOMENDACIONES:

- Se recomienda el no-contacto entre pacientes, pre y post trasplante, para evitar la colonización por gérmenes no fermentadores.
- Utilizar los antibióticos con moderación y con la duración precisa (B).
- Se recomienda emplear dos o tres clases de antibióticos para el tratamiento de infecciones por bacterias no fermentadores MR/XR basados en la resistencia según el fenotipo y durante un tiempo de 10-14 días (B).
- Los antibióticos β -lactámicos se deben administrar en infusión continua y los Aminoglicósidos y Fluoroquinolonas a doble concentración (B).

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

DEFINICIONES:

- BACTERIURIA ASINTOMÁTICA (BA): aislamiento microbiológico en orina sin clínica.
- ITU RECURRENTE:
 - » 3 o más episodios en 12 meses.
 - » 2 o más episodios en los últimos 6 meses.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA:

- Alta frecuencia de infecciones urinarias en el post-TR:
 - » BA 40% en el primer año postrasplante.
 - » ITU recurrente 5-30%.
- Ha aumentado la incidencia de ITUs provocadas por microorganismos MR.

FACTORES DE RIESGO ITU:

- Edad avanzada.
- Sexo femenino.
- Necesidad de HD en el periodo postrasplante.
- DM como factor de riesgo para tener ITU por un microorganismo MR.

1. Transpl Infect Dis 2012; 14;595
2. PLoS One, 2015; 3:10
3. Am J Transplantation 2015; 15: 1021
4. Nephrol Dial Transplant 2017 Oct 1;32(10):1758-176

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

ITU RECURRENTE:

- Las ITUS recurrentes están producidas principalmente por bacterias MR, siendo el E. coli el más frecuente.
- Se recomienda descartar siempre alteraciones de la vía urinaria (vejiga neurógena, estenosis ureterales, RVU) que puedan corregirse quirúrgicamente.
- La mayoría de los episodios no tienen causa anatómica y solo precisan tratamiento médico.
- En caso de pacientes con poliquistosis renal que mantengan sus riñones propios, valorar siempre la infección de quistes.
- Las ITUs recurrentes aumentan el riesgo de cicatrices en el injerto.
- En el momento actual está en controversia la asociación con una mayor disfunción del injerto a largo plazo.

FACTORES DE RIESGO:

- Infección por una bacteria MR.
- Persistencia de la bacteriuria tras tratamiento adecuado.
- Edad avanzada (>60 años).
- Reintervención.

**** Los clásicos factores de riesgo de ITU recurrente en la población general (sexo femenino o diabetes) no son aplicables en el TR.**

1. Clin Transplant 2014 Jun;28(6):683
2. PLoS One, 2015; 3:10
3. Am J Transplantation 2015; 15: 1021
4. Nephrol Dial Transplant 2017 Oct 1;32(10):1758-176

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

TRATAMIENTO:

- No se debe realizar screening sistemático de cultivo de orina en portadores de TR más allá de los 2m postrasplante, siempre que no sean portadores de algún tipo de dispositivo urológico (sonda vesical, catéteres o stents ureterales, nefrostomias).
 - » En este grupo de pacientes evitar el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas.
- ITUS RECURRENTES:
 - » No datos en TR sobre la eficacia de diferentes tipos de profilaxis antibiótica. No datos en TR sobre la eficacia de las vacunas bacterianas individualizadas frente a las ITUs en TR.
 - » No datos sobre eficacia de medidas no farmacológicas: extracto de arándano.
 - » **FOSFOMICINA:** posible opción en TR por no haberse incrementado las resistencias a este fármaco en la última década.
 - » NITROFURANTOINA en dosis profiláctica es la medida más útil en mujeres no trasplantadas. Actualmente existe una alarma de la AEMPS sobre el riesgo de neumonitis intersticial en su uso como profilaxis.
- POSIBLES OPCIONES PREVENTIVAS:
 - » Está en discusión el impacto de antibióticos de amplio espectro como profilaxis en el trasplante (especialmente Meropenem o Imipenem) sobre el riesgo de ITUs recurrentes.
 - » No se ha demostrado una clara eficacia de las terapias de descolonización intestinal a largo plazo.

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Se recomienda realización de Urocultivo periódico durante el tiempo de permanencia del catéter endoureteral y tratamiento en caso de resultado positivo (D).
- No se recomienda el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas en trasplantados renales a partir del 2º mes postrasplante (se excluyen a los pacientes portadores de cualquier tipo de dispositivo urológico) (C).
- Las ITUS recurrentes en los trasplantes renales es un problema común; aunque muchos pacientes no tienen problemas anatómicos, se recomienda un estudio morfológico y/o dinámico de la vía urinaria (B).
- La profilaxis universal con Cotrimoxazol no protege de las ITUs e incrementa el riesgo de infecciones por bacterias MR.

INFECCIONES BACTERIANAS: S. AUREUS MR

INTRODUCCIÓN:

- Bacteria Gram positiva con una alta prevalencia mundial: 1.5-3% de portadores asintomáticos en la población general.
- Cuando produce infección activa, la bacteriemia por SARM alcanza índices de mortalidad del 20%.
- En los TOS el SARM se asocia a las diferentes complicaciones perioperatorias: bacteriemia, infección de la herida quirúrgica (menor frecuencia que los BGN), colecciones intrabdominales y neumonía.

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN ACTIVA:

- Intervención quirúrgica.
- Exposición a antibióticos de amplio espectro.
- Estancias en UCI.
- Inmunosupresión: Esteroides.
- Ser portador de SARM o estar en contacto con portadores.
- Ser portador de cuerpos extraños (vías centrales, catéteres o drenajes abdominales...).

1. Transplant Int 2014;27:926
2. Am J Transplantation 2013; 13: 50
3. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73

INFECCIONES BACTERIANAS: *S. AUREUS* MR

EPIDEMIOLOGÍA:

- *S. aureus* es la principal causa de bacteriemia nosocomial en Europa.
- **En el TOS la incidencia está disminuyendo en los últimos años** (6^o causa de infección activa). Pero a pesar de esto la infección activa por SARM conlleva una alta mortalidad.
- No existen muchos datos sobre su prevalencia (portadores / infección activa) en la población trasplantada. La mayoría de los datos son de estudios de Trasplante hepático.
 - » 8.5% (0.1-27%) de los pacientes en el momento del THO son portadores nasales.
- El ser portador de SARM pretrasplante y postrasplante incrementa significativamente (6 y 11 veces respectivamente) el riesgo a padecer infección activa por SARM en THO.
 - » Estos datos no se han demostrado en Trasplante renal.
- Escasos datos de incidencia de colonización/infección en TR: 0.5-2%.

1. Am J Transplant 2014;14:1887
2. Transplant Int 2014;27:926
3. Scan J of Infect Diseases, 2012; 44: 427
4. Transplantation Proceedings, 2013;45

INFECCIONES BACTERIANAS: S. AUREUS MR

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS:

- **No existen datos específicos sobre estrategias preventivas para la población trasplantada.**
- Las diferentes estrategias propuestas han sido extrapoladas de otras poblaciones de riesgo:
 1. Higiene de manos y limpieza ambiental.
 2. Screening y erradicación de SARM en todos pacientes en el momento de ingresar para el trasplante renal.
 3. Aislamiento de contacto.
 4. Control de la administración de antibióticos de amplio espectro.
- Pauta de descolonización propuesta:
 - » Mupirocina tópica 2%: 1 aplic/12 h 5 días + baños con Clorhexidina durante 7 días.
- Existen situaciones que implican SOLO colonización, NO infección. Valorar la necesidad de tratamiento antibiótico para un SARM aislado en el postoperatorio de pacientes asintomáticos en:
 - » Espudo.
 - » Drenajes.
 - » Exudado de herida quirúrgica.

1. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73

INFECCIONES BACTERIANAS: S. AUREUS MR

RESUMEN RECOMENDACIONES:

- No hay datos en la población trasplantada que recomienden el screening universal de portadores nasales pre trasplante, excepto en los pacientes en los que previamente se haya detectado (B).
- Valorar cuidadosamente la necesidad de tratamiento antibiótico para una SAMR aislado en esputo, drenajes o exudado de herida quirúrgica, en el postoperatorio de pacientes asintomáticos.
- Daptomicina y Linezolid son los fármacos recomendados para el tratamiento de la infección por SARM en el TR. Dependiendo de la función renal, y recomendando la monitorización adecuada de niveles plasmáticos, se puede valorar también el tratamiento con Vancomicina (B).
- En caso de bacteriemias por SARM con mala evolución con los antibióticos previos se podría utilizar el tratamiento con Ceftarolina (D).

INFECCIONES BACTERIANAS: ENTEROCOCCO VANCOMICINA RESISTENTE (EVR)

RESUMEN RECOMENDACIONES:

- No se recomienda el screening para EVR en áreas de prevalencia baja o moderada; durante un brote o en áreas de alta prevalencia, la vigilancia activa para descartar colonización estaría indicada (B).
- En los pacientes colonizados se aconseja aislamiento de contacto (B).
- No se recomienda el tratamiento de descolonización (B).
- Se recomienda tratamiento con LINEZOLID en las bacteriemias por Enterococo Ampicilina-Vancomicina resistentes o con alergia a la Penicilina (B).
- En las infecciones por EVR sin bacteriemia se recomienda también el uso de LINEZOLID. Si la infección no es una neumonía también puede utilizarse Daptomicina (B).

1. Am J Transplant 2014;14:1887

2. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49-73

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

INTRODUCCIÓN:

- Clostridium difficile (CD) es un bacilo Gram positivo formador de esporas. Es la causa principal de la diarrea nosocomial asociada al uso de antibióticos (ATB).
- Se ha observado en la última década un incremento de la severidad de la infección por CD, influida por la aparición de cepas hipervirulentas (RT027 y 078).
- Existe una importante variabilidad clínica (portadores asintomáticos vs megacolon tóxico).

DEFINICIONES:

- CD LEVE: diarrea sin signos ni síntomas de colitis.
- CD MODERADO: diarrea con datos de colitis (fiebre, dolor abdominal).
- CD SEVERO: leucocitosis >15000 cel/mcl, hipoalbuminemia (<3 g/dl) y/o deterioro de función renal (>1.5 veces la Crs basal).
- RECURRENCIA: reaparición de nuevos síntomas dentro de las siguientes 8 semanas tras la completa resolución de una infección por CD tras tratamiento adecuado.

1. APMIS 2014, 123: 234–239

2. PLoS ONE 10(4): e0124483

3. J. Clin. Microbiol 2017. doi:10.1128/JCM

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

EPIDEMIOLOGÍA:

- La incidencia ha aumentado en la última década.
- Prevalencia en el total de TOS: 3-16%. En el Trasplante renal la incidencia se ha establecido en <2%.
- RECURRENCIAS:
 - » Recurrencia estimada total TOS: 19.7%.
 - » Están descritas hasta índices de recurrencia del 34% en TR.

FACTORES DE RIESGO:

- Puede aparecer 30-90 días tras ciclo ATB.
- ATB más asociados: Cefalosporinas, Quinolonas y Clindamicina.
- Hay descritos CD en pacientes sin haber tenido tratamiento antibiótico previo.
- Un posible factor de riesgo descrito es la hipogammaglobulinemia.

CD RECURRENTE
Edad >65 años
Hª previa antigua de CD
CD severo previo
Hospitalización prolongada
Uso prolongado de antibióticos
Uso de IBP

1. Infection 2015; 43:413
2. PLoS ONE 2015;10(4): e0124483
3. APMIS 2014, 123: 234-239

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

MEDIDAS GENERALES:

- Se recomienda la retirada del antibiótico inductor y del resto de los medicamentos que hayan podido predisponer a la infección por CD (IBP), tan pronto como sea posible.
- Aislamiento de contacto.
- Evitar el contagio con el LAVADO DE MANOS, más eficaz que las soluciones alcohólicas.

1. Annals of Gastroenterology (2016) 29, 147-154

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

TRATAMIENTO MÉDICO:

CD LEVE o MODERADO	- METRONIDAZOL 500 mg/8 h 10 días - VANCOMICINA vía oral 125 mg/6 h 10 días
CD SEVERO	- VANCOMICINA vía oral 125 mg/6 h 10 días - FIDAXOMICINA 200 mg/12 h 10 días
CD SEVERO y COMPLICADO	- VANCOMICINA vía oral 125 mg/6 h 10 días - FIDAXOMICINA 200 mg/12 h 10 días ** Se recomienda valorar consulta a CGD para valorar necesidad de tratamiento quirúrgico**
CD RECURRENTE	1ª REC: VANCOMICINA FIDAXOMICINA 2ª REC: VANCOMICINA pauta larga FIDAXOMICINA 3ª REC: TRASPLANTE FECAL

1. Annu. Rev. Med. 2015. 66:373-86
2. Annals of Gastroenterology (2016) 29, 147-154

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

FIDAXOMICINA: 200 mg vo con/sin comida cada 12 horas, 10 días

- Pobre absorción en el tracto GI alcanzando elevada concentración en las heces.
- Bajo riesgo de selección de Enterococo Vancomicina-R.
- No descritas interacciones medicamentosas.
- Perfil de seguridad y tolerabilidad alta.
- Similar eficacia de Fidaxomina y Vancomicina oral en el tratamiento de la infección por CD leve-moderada en su capacidad para producir la curación clínica.
- Fidaxomicina fue más eficaz que la Vancomicina oral en conseguir curación clínica en el tratamiento en la infección por CD leve-moderada en una muestra de pacientes que recibieron antibióticos concomitantes.
- Fidaxomicina podría ser más favorable en la reducción de la recaída.

1. Annu. Rev. Med. 2015. 66:373–86
2. Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 1, 2012

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

TRASPLANTE FECAL (TF):

- Transferencia al receptor de heces frescas de donantes sanos (por colonoscopia, enema o SNG) para restablecer la microflora intestinal dañada.
- Alta eficacia en el tratamiento de las recaídas múltiples.
- Muy pocos datos en pacientes con TOS: solo experiencias clínicas.
- En los pacientes que presentan recidiva de la infección por CD, el TF por colonoscopia fué el más coste-efectivo, seguido del realizado por enema y del tratamiento con Fidaxomicina.
- Existen estudios que muestran la seguridad y eficacia para el tratamiento de la infección por CD recurrente, refractaria o severa en pacientes inmunocomprometidos.
- Sin embargo se han descrito hasta un 30% de efectos secundarios en TOS.
- Es posible la simplificación y estandarización del tratamiento con administración de las bacterias fecales criopreservadas en cápsulas, aún no disponibles.

1. Am J Gastroenterol 2014; 109:1065–1071
2. American Journal of Transplantation 2014; 14: 477–480
3. Ann Intern Med. 2016;165:609-616
4. Open Forum Infectious Diseases 2015
5. PLoS ONE 2016;11(2): e0149521

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

NUEVAS TERAPIAS:

- El uso exagerado de antibióticos está condicionando en gran parte formas recurrentes y severas de infección por CD en relación con resistencia microbiana, lo que obliga a la búsqueda de nuevas pautas terapéuticas:
 - » Anticuerpos antitoxinas (Bezlotoxumab).
 - » Inhibidores de la esporulación y germinación.
 - » Inhibidores de las adhesinas.
 - » Inhibidores de la formación del biofilm.
 - » Sortasa.
 - » Biosíntesis del p-cresol.
 - » Acción sobre los factores del huésped.

1. Expert Opin. Ther. Targets (2016) 20(3):269-285
2. Annals of Gastroenterology (2016) 29, 147
3. N Eng J Med 2017; 376:305

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

DEFINICIONES:

- **Sospecha de resistencia:** persistencia de replicación viral a pesar de 2 semanas de tratamiento antiviral adecuado.
- **CMV refractario (resistencia clínica):** persistencia de replicación viral en ausencia de resistencia confirmada.
- **CMV resistente (resistencia virológica):** resistencia confirmada (mutación en UL97 y/o UL54) tras realizar genotipo (50% de los pacientes con sospecha clínica).

INTRODUCCIÓN:

- El CMV es uno de los patógenos más relevantes en el TOS.
- Causa enfermedad invasiva y modula el sistema inmune del receptor. Esto implica un incremento de la morbilidad y la mortalidad.
- Tratamiento inicial: Ganciclovir (GCV), análogo de los nucleósidos que precisa su fosforilación a través de la proteinkinasa viral (UL97) previamente a su acción inhibiendo la polimerasa viral (UL54).
- **El CMV RESISTENTE a Ganciclovir** se caracteriza por un alto índice de recurrencias y una alta mortalidad (15-20%).

1. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2628

2. Transplantation 2016; 100 (10):74

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

INCIDENCIA:

- Está descrita una incidencia de un 2% de CMV resistente en el total de los TR con diferencias según el status CMV pretrasplante.
 - » 10-15% en los pacientes D+/R-
 - » 0.15% en los pacientes R+
 - » No casos descritos en pacientes D-/R-

FACTORES DE RIESGO:

- CMV D+/R-
- Alto grado de inmunosupresión.
- Infradosificación de GCV/ValGCV.
- Viremias subclínicas prolongadas.
- D+/R-: tratamiento anticipado (7-14%) vs tratamiento profiláctico (3-6%).
- Tratamiento profiláctico durante 6 meses.

1. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2628

2. Transplantation 2011;92: 217-223

3. Transplantation 2010;89: 320-326

4. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2628

5. J Clinical Virology 2017; 90: 57

6. Transplantation 2011; 92: 217

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

ANÁLISIS DE RESISTENCIAS:

- **GEN UL97 (90%)**

- » Codifica para una proteinkinasa responsable de la fosforilación inicial del Ganciclovir en las células infectadas → **RESISTENCIAS GANCICLOVIR.**
- » Diferente grado de GCV-R dependiendo del tipo de mutación.

- **GEN UL54 (10%)**

- » Codifica para una DNA-polimerasa viral, enzima objetivo de muchos fármacos antivirales → **RESISTENCIAS CRUZADAS.**
- » Mutaciones en el gen UL54 se describen asociados o no a mutaciones en UL97.

- Las técnicas utilizadas para el análisis de resistencias pueden tener **falsos negativos** al no detectar mutaciones presentes en <20% de la carga viral analizada. Posible utilidad de las más novedosas técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS).

** Se precisa al menos una carga viral de al menos 1000 cop/ml para poder realizar el análisis de resistencias

1. Journal of Clinical Virology 80 (2016) 74–81

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPEUTICAS DISPONIBLES (I):

- **CAMBIO DE INMUNOSUPRESIÓN A i-mTOR:**

- » Los inhibidores mTOR como tratamiento inmunosupresor de novo o de introducción precoz (<3 meses postrasplante) han demostrado, en estudios prospectivos y ensayos clínicos, un efecto protector frente al CMV comparado con otros inmunosupresores.
- » En los pacientes tratados con inhibidores mTOR la incidencia de infección o enfermedad por CMV ha sido descrita significativamente inferior.
- » Se han descrito series de casos de infección por CMV GCV-R con buena respuesta tras la introducción de un i-mTOR. Aún así existe escasa evidencia para recomendar su utilidad en casos de CMV GCV-R.

- **AUMENTAR DOSIS DE GCV:**

- » Útil en casos de resistencias de bajo grado.
- » Alta incidencia de efectos secundarios hematológicos.

1. Transplant Int 25 (2012) e78–e82
2. Clin Transplant 2007; 21: 675
3. CID 2013:56 (1 April)

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPEUTICAS DISPONIBLES (II):

- **FOSCARNET (iv):**
 - » Mecanismo de acción similar a GCV (DNA polimerasa como objetivo) → resistencia cruzada.
 - » Limitaciones por la toxicidad: nefrotóxico, tubulopatía, úlceras, cardiotoxico.
- **CIDOFOVIR (iv):**
 - » Mecanismo de acción similar a GCV (DNA-polimerasa como objetivo) → resistencia cruzada.
 - » Alto grado de toxicidad: nefrotóxico, toxicidad medular y ocular.
- **Ig ANTI-CMV (iv):**
 - » Uso ampliamente aplicado como tratamiento de soporte en CMV-R en pacientes durante el embarazo y trasplante.
 - » Datos sobre su eficacia escasos y contradictorios.
 - » Podría tener una especial utilidad en pacientes con hipogammaglobulinemia.

1. Transplantation 2016; 100 (10):74

2. Transplantation 2011; 92

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPÉUTICAS DISPONIBLES (III):

- **LEFLUNOMIDA (vo):**

- » Utilidad in-vitro por mecanismo antiviral diferente, dado que no inhibe la síntesis del DNA viral, actúa en una etapa más tardía impidiendo el ensamblaje final del virión impidiendo la formación de la nucleocápside viral → AUSENCIA DE RESISTENCIAS CRUZADAS.
- » Toxicidad: hepática, digestiva y neurológica (neuropatía periférica).
- » Datos solo extraídos de experiencias clínicas. No ensayos clínicos.
- » Rango de respuesta 50% con lento descenso de la carga viral. Se ha planteado como tratamiento de CMV-R en asociación con un antiviral utilizando la Leflunomida como inmunosupresión de mantenimiento.

- **ARTESUNATO (vo):**

- » Antimalárico que inhibe la replicación viral in-vitro e in-vivo.
- » Datos solo extraídos de experiencias clínicas muy limitadas. No ensayos clínicos.
- » Solo se han descrito casos de enfermedad por CMV moderada.

1. Transplant Infectious Disease 2012; 14: 111-120
2. Transplantation 2010;90: 419-426
3. Journal of Clinical Virology 87 (2017) 12-16

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPEUTICAS FUTURAS (I):

- **MARIBAVIR (vo):**

- » Inhibidor de la pUL97. Mecanismo de acción diferente a GCV, Cidofovir y Foscarnet. Sin embargo ya se ha descrito subtipo de mutación UL97 altamente resistente a MBV.
- » Datos de experiencias clínicas: 60% con buena evolución.
- » No buenos resultados como tratamiento profiláctico en TMO y TH.
- » Pendientes los resultados de dos ensayos clínicos realizados.

- **LETERMOVIR (vo):**

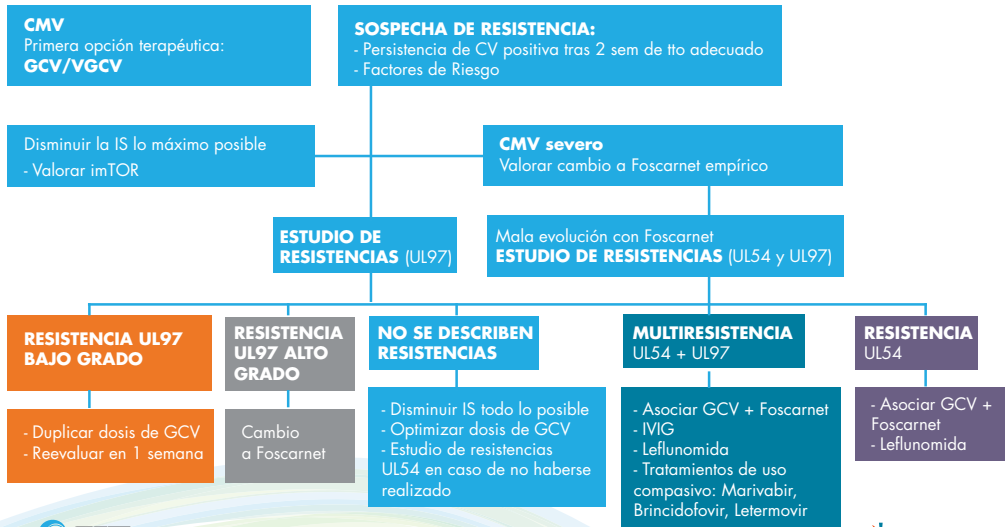
- » Inhibe la terminasa viral.
- » Buena disponibilidad oral y escasa toxicidad. No resistencia cruzada.
- » Buenos resultados en profilaxis y tratamiento preventivo. Pendientes ensayos clínicos.

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPÉUTICAS FUTURAS:

- **INMUNOTERAPIA ADOPTIVA CON CÉLULAS T (iv):**
 - » Opción principalmente utilizada en TMO con algún caso publicado en TR.
 - » Solo publicados casos clínicos.
 - » Precisa banco de donantes del que extraer linfocitos T activos.
 - » En este momento no disponemos de datos adecuados sobre efectos secundarios y la cinética de los linfocitos T citotóxicos que se administran.

1. J Clin Virol 2006; 37: 124-127
2. Journal of Clinical Virology 87 (2017) 12-16
3. Transpl. Int. 27 (2014) 77-86
4. American Journal of Transplantation 2015; 15: 827





GRUPO 2

**SOBREINMUNOSUPRESIÓN:
DEFINICIÓN Y PROBABILIDADES DIAGNÓSTICAS**

Organizado por:



Con la Colaboración de:





GRUPO 2

SOBREINMUNOSUPRESIÓN: DEFINICIÓN Y PROBABILIDADES DIAGNÓSTICAS

PORTAVOZ: CONSTANTINO FERNÁNDEZ RIVERA

- Marisa Agüera Morales
- Sonia Cillero Rego
- Ana M. Fernández Rodríguez
- Antonio Franco Esteve
- Teresa García Álvarez
- Alex Gutiérrez Dalmau
- Román Hernández Gallego
- Inmaculada Lorenzo González
- Thais López Alba
- Alicia Mendiluce Herrero
- Miguel Ángel Muñoz Cepeda
- Ana Ramos Verde
- Isabel Sáez Calero
- Pilar Pascual Núñez

Organizado por:



Con la Colaboración de:



DEFINICIÓN DE SOBREINMUNOSUPRESIÓN

TERMINOLOGÍA: SOBREINMUNOSUPRESIÓN

El MeSH <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> no recoge el término “**Overimmunosuppression**”. Los artículos que indexa la base de datos Medline acerca de la sobreinmunosupresion, lo hace bajo el término: Immunosuppression.

Deliberate prevention or diminution of the host's immune response. It may be nonspecific as in the administration of immunosuppressive agents (drugs or radiation) or by lymphocyte depletion or may be specific as in desensitization or the simultaneous administration of antigen and immunosuppressive drugs.

Year introduced: 1972(1971)

DEFINICIÓN DE SOBREINMUNOSUPRESIÓN

El Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Panamericana; 2011 tampoco dispone de una entrada del término **sobreinmunosupresión** *inmunosupresión (immun(e) lat. cient. 'immune' + -o- gr. + supresión; docum. en ingl. desde 1963) [ingl. immunosuppression].*

1 s.f. Disminución o anulación de la respuesta inmunitaria, ya sea por causas naturales, como consecuencia de una enfermedad congénita o adquirida o, sobre todo, provocada artificialmente mediante irradiación del sistema linfático o administración de productos químicos o biológicos para evitar el rechazo de los trasplantes, o por ambas causas a la vez; aumenta el riesgo de infecciones.

SIN.: inmunodepresión.

OBS.: En teoría, cabe distinguir claramente entre la simple disminución ("inmunodepresión") y la anulación prácticamente completa ("inmunosupresión"); en la práctica, no obstante, esta distinción se está perdiendo, posiblemente por influencia del inglés suppression, que indica disminución.

DEFINICIÓN DE SOBREINMUNOSUPRESIÓN

K BUDDE, M MATZ, M DÜRR AND P GLANDER

- Aunque no existe una definición clara y extensa para el término sobreinmunosupresión, por razones prácticas, podemos definir este término como la frecuencia y severidad de infecciones oportunistas (CMV, EBV, Polyoma, Pneumocystis, fúngicas..)* y de malignidad en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

1. *Fernández Ruiz et Transplant Int 2014, 27:674 - 85
2. Clinical pharmacology & Therapeutics | VOLUME 90 NUMBER 2 | august 2011 317

FACTORES FAVORECEDORES DE SOBREINMUNOSUPRESIÓN

INFECTION IN ORGAN TRANSPLANTATION

- Tratamiento supresor en Trasplante y previo al mismo.
- Complicaciones técnicas. Integridad de barrera. Catéteres.
- Citopenias.
- Alteraciones genéticas.
- Complicaciones metabólicas.
- Co-infección viral.

1. J. A. Fishman. American Journal of Transplantation 2017; 17: 856-879

ASOCIACIONES INMUNOSUPRESORES E INFECCIONES

INMUNOSUPRESORES	INFECCIONES
Globulinas antilinfocitarias	Células T: Enf virales Células B: Gérmenes encapsulados
Plasmaféresis	Gérmenes encapsulados
Belatacept	EBV/ELP
Corticoides	Bacterias, hongos, herida
Azatioprina	Neutropenia, Papilloma
Ac. Micofenólico	Bacterias, enfermedad CMV tardía
Anticalcineurínicos	Herpes, gingivitis.
i-mTOR	Herida?, Pneumonitis?

1. J. A. Fishman. American Journal of Transplantation 2017; 17: 856-879

MONITORIZACIÓN SISTEMA INMUNE

- El éxito de un trasplante se basa en encontrar el equilibrio entre la presencia de rechazo por un lado y la aparición de infecciones y/o neoplasias por otro. En la práctica clínica es común monitorizar los niveles de agentes inmunosupresores y tratar de anticiparnos a las infecciones con análisis de PCR fundamentalmente CMV y BK, aunque esto no representa el estado de inmunosupresión del paciente.
- En los últimos años se han intentado desarrollar métodos que identifiquen el verdadero estado inmune del paciente. A continuación revisamos los aspectos más desarrollados en este campo:
 - » Valor predictivo Immuknow.
 - » Inmunidad celular (T: CD4, CD8, T Reg). NK.
 - » Inmunidad Humoral: Igs, complemento, anticuerpos donante específicos.
 - » Biomarcadores de inmunosupresión.

MONITORIZACIÓN SISTEMA INMUNE: IMMUKNOW

- El Immuknow es un marcador de producción de ATP en las células de la respuesta inmune. A pesar de que se ha relacionado un nivel alto con la existencia de rechazo y un nivel bajo con la presencia de infecciones, no se considera un marcador de inmunosupresión por resultados poco consistentes, falta de un punto de corte, variabilidad según el momento de su realización, discriminación según el tipo de infecciones o rechazo.

1. Monitoring of intracellular adenosine triphosphate in CD4+ T cells to predict the occurrence of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients... Transplant International 2016; 29: 1094–1105 Pérez-Jacoiste Asín M. A., Fernández-Ruiz M., López-Medrano F. et.
2. Immune function assay (ImmuKnow) as a predictor of allograft rejection and infection in kidney transplantation. Clin Transplant 2013; 27: E351–E358 He J, Li Y, Zhang H, et al.
3. Single Time Point Immune Function Assay (ImmuKnowTM) Testing Does Not Aid in the Prediction of Future Opportunistic Infections or Acute Rejection Clin J Am Soc Nephrol 6: 423–429, 2011..Huskey J., Gralla J. and Wiseman A. C.
4. Screening of mortality in transplant patients using an assay for immune function. Transplant .Immunology 24 (2011) 246–250. Berglund D., Bengtsson M., Biglarnia A. et al.

MONITORIZACIÓN INMUNIDAD CELULAR

- El estudio de producción de citoquinas (Interferón Gamma) por parte de las células que participan en la respuesta inmune tras ser estimulados con distintos mitógenos, proporciona información sobre la capacidad de respuesta de estas células y por tanto sobre la posibilidad de tener un rechazo.
- El problema reside en que faltan células del donante, la metodología empleada no está estandarizada, suele ser laboriosa y los resultados tampoco están validados, por lo que es difícil en este momento poder extrapolar los resultados a la práctica clínica.

1. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation *Transplant International* 27 (2014) 674–685. Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Allende L. M. et al.
2. Low Natural Cell Counts and Risk of Invasive Fungal Disease After Solid Organ Transplantation. *The Journal of Infectious Diseases* 2016;213:873–4 Fernández-Ruiz M., F. López-Medrano, San Juan R. et al. Letter to Editor
3. ABO desensitization affects cellular immunity and infection control after renal transplantation. *Transplant International ESOT* 28 (2015) 1179–1194. Schachtner T., Stein M. and Reinke P
4. Number of Peripheral Blood Regulatory T Cells and Lymphocyte Activation at 3 Months After Conversion to mTOR Inhibitor Therapy. *Transplantation Proceedings*, 42, 2871–2873 (2010). San Segundo D., Fernández-Fresnedo G., Gago M. et al.
5. Peripheral natural killer cell and allo-stimulated T-cell function in kidney transplant recipients associate with cancer risk and immunosuppression related complications *Kidney Int.* 2015 December ; 88(6): 1374–1382 Hope C. M., Fuss A., Hanf W. et

MONITORIZACIÓN DE INMUNIDAD HUMORAL

- Existen estudios que relacionan la presencia de hipogammaglobulinemia e hipocomplementemia (C3) con la presencia de infecciones.
- Existe en marcha un estudio multicéntrico para dar validación a los estudios previos sobre esta circunstancia.
- Una vez validados deberá ser investigada la eficacia terapéutica futura.

1. Monitoring of Immunoglobulin Levels Identifies Kidney Transplant Recipients at High Risk of Infection American Journal of Transplantation 2012; 12: 2763–2773 Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Varela-Peña P. et al.
2. Hypocomplementemia in Kidney Transplant Recipients: Impact on the Risk of Infectious Complications American Journal of Transplantation 2013; 13: 685–694. Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Varela-Peña P. et al.
3. What Is the Impact of Hypogammaglobulinemia on the Rate of Infections and Survival in Solid Organ Transplantation? A Meta-Analysis American Journal of Transplantation 2013; 13: 2601–2610. Florescu D. F., Kalil A. C., Qiu F. et al.

MONITORIZACIÓN SISTEMA INMUNE: BIOMARCADORES

- Los biomarcadores IFG e IL2 ofrecen asesoramiento del riesgo de rechazo y pronóstico del injerto.
- CXCL9 y CXCL10 en orina asesoran sobre la inflamación del injerto renal, están validados y falta su implementación en la práctica clínica.
- Expresión genética de NFAT para la respuesta a anticalcineurínicos asesora riesgo de rechazo e infecciones.
- GcfDNA marcador de detección temprana de daño en el injerto.
- CYP3A5*1 genotipo asesora sobre la dosis de tacrolimus.

Problemas Biomarcadores: Validación interna y externa, estandarización, puntos de corte apropiados, calidad del programa, necesidad de revisar los resultados cada 3-5 años. En la actualidad están en marcha proyectos internacionales para adaptar y homogeneizar el estudio de los biomarcadores.

1. A Three-Gene Assay for Monitoring Immune Quiescence in Kidney Transplantation J Am Soc Nephrol 26: 2042–2053, 2015. Roedder S., Li L., Alonso M.N., et al.
2. Verification of Association of Elevated Serum IDO Enzyme Activity With Acute Rejection and Low CD4-ATP Levels With Infection Transplantation 2013;96: 567-572 Dharnidharka V. R., Al Khasawneh E., Gupta S. et al.
3. Establishing Biomarkers in Transplant Medicine: A Critical Review of Current Approaches Transplantation 2016;100: 2024–2038 Anglicheau D., Naesens M., Essig M. et al.
4. Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation Ther Drug Monit 2016;38:S1–S20. Brunet M., Shipkova M., van Gelder T. et al.
5. Immune monitoring in renal transplantation: The search for biomarkers. Eur. J. Immunol. 2016. 46: 2695–2704. Danger R., Sawitzki B. and Brouard S. et al.
6. Multicenter Validation of Urinary CXCL9 as a Risk-Stratifying Biomarker for Kidney Transplant Injury American Journal of Transplantation 2013; 13: 2634–2644 Hricik D. E., Nickerson P., Formica R. N. et al.
7. Biomarkers of Over-Immunosuppression Clinical pharmacology & Therapeutics, volume 90 number 2, august 2011 Budde K, Matz M, Dürr M and Glander P.
8. Immunologic monitoring in kidney transplant recipients Kidney Res Clin Pract 32(2013)52–61 Townamchai N., Safa K., Chandraker A.

CONCLUSIONES INCIDENCIA CMV

- La incidencia de infección CMV ha cambiado con la aparición de nuevos protocolos de inmunosupresión.
- La incorporación de i-mTOR a los protocolos “DE NOVO” disminuye la incidencia de infección CMV.

1. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: ET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations *Transplantation Reviews xxx* (2016) xxx-xxx
2. Cytomegalovirus infection in high-risk kidney transplant recipients receiving thymoglobulin induction—a single-center experience *Clin Transplant* 2016; 30: 1159–1164 Puttarajappa C., Bhattarai M., Mour G. et al.
3. 5year follow-up of a randomized clinical study comparing everolimus plus reduced-dose cyclosporine with mycophenolate mofetil plus standard-dose cyclosporine in de novo kidney transplantation: Retrospective single center assessment. *International Immunopharmacology* 39 (2016) 192–198 Hiramitsu T., Okada M., Futamura K. et al.
4. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients *Journal of Immunology Research*, Volume 2017, Article ID 5672523, 24 pages Toyoda M., Shin B., Ge S. et al.
5. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 24–40. Nelson Katton C.
6. Use of Everolimus-based Immunosuppression to Decrease Cytomegalovirus Infection After Kidney Transplant *Experimental and Clinical Transplantation* (2016) 4: 361-366 P. Malvezzi, T. Jouve and L. Rostaing
7. Infection in Organ Transplantation *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 856–879 Fishman J. A.
8. De novo mTOR inhibitor-based immunosuppression in ABO-incompatible kidney transplantation *Clin Transplant* 2015; 29: 1021–1028 Koch M., Wiech T., Marget M.
9. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 93–106 Razonable R. R., Humar B. A. and the AST Infectious Diseases Community of Practice.
10. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 2655–2664. Tedesco-Silva H., Felipe C., Ferreira A. et al.
11. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 3171–3180 Strueber M., Warnecke G., Fuge J. et al. 12.-CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based
12. Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 2017 Mallat S. G., Taniots B. Y., Itani H. S. et al.
13. The TRANSFORM Study: 1 Lower viral infections with everolimus with reduced calcineurinic inhibitor versus mycophenolate and standard calcineurinic inhibitor in De Novo kidney transplant patients at month 12. *J osep Cruzadol et al. ESOT 2017. Transplant International* 2017, vol 30(supl 2), p159

CONCLUSIONES: TRATAMIENTO CMV

- Valganciclovir es el fármaco de elección, siempre ajustado a la función renal.
- La duración del tratamiento debe ser al menos de dos semanas y con dos determinaciones consecutivas de ausencia de replicación viral.
- Ante una falta de respuesta al tratamiento, deben investigarse las mutaciones responsables de la resistencia al tratamiento (UL95, UL54).

1. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations Transplantation Reviews xxx (2016) xxx-xxx Torre-Cisneros J., Aguado J.M., Casto J.J. et al.
2. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy American Journal of Transplantation 2013; 13: 24-40. Nelson Kotton C.
3. Infection in Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2017; 17: 856-879 Fishman J. A.
4. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2013; 13: 93-106 Razonable R. R., Humarb A. and the AST Infectious Diseases Community of Practice.
5. A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/R-) solid organ transplant Recipients Clin Transplant 2009; 23: 666-671 San Juan R., Yebra M., Lumberas C. et al.

CONCLUSIONES: TRATAMIENTO CMV

- En casos de resistencia a ganciclovir, las opciones van desde aumento dosis a 10 mg/k/12 h, uso de foscarnet, cambio IS a i-mTOR, el empleo de nuevos antivirales: Marimavir, leflunomida, artesunato, letermovir y brincidofovir.
- Marinavir, letermovir y brincidofovir no están disponibles en España.
- En casos de infección severa, que compromete la vida del paciente, se pueden usar Inmunoglobulinas y en algunos centros Inmunoterapia Adoptiva.

1. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations Transplantation Reviews xxx (2016) xxx-xxx Torre-Cisneros J., Aguado J.M., Casto J.J. et al.
2. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy American Journal of Transplantation 2013; 13: 24-40. Nelson Kotton C.
3. Infection in Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2017; 17: 856-879 Fishman J. A.
4. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2013; 13: 93-106 Razonable R. R., Humarb A. and the AST Infectious Diseases Community of Practice.
5. A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/R-) solid organ transplant Recipients Clin Transplant 2009; 23: 666-671 San Juan R., Yebra M., Lumbreras C. et al.

CONCLUSIONES PROFILAXIS CMV

- En general es preferible la profilaxis a la terapia pre-emptiva, reservando esta a receptor + en riñón, hígado o corazón. Al no haber estudios en páncreas o intestino, no existe recomendación.
- Es importante ajustar la dosis de los antivirales a la función renal. Un estudio observacional reciente, demuestra un 47% de infecciones durante la profilaxis (dosis no ajustada, adherencia).
- Se recomienda profilaxis frente a terapia pre-emptiva además a pacientes que son sometidos a terapias de desensibilización.

1. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations Transplantation Reviews xxx (2016) xxx-xxx Torre-Cisneros J., Aguado J.M., Casto J.J. et al.
2. Cytomegalovirus infection in high-risk kidney transplant recipients receiving thymoglobulin induction—a single-center experience Clin Transplant 2016; 30: 1159–1164 Puttarajappa C., Bhattarai M., Mour G. et al.
3. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? Steunstichting ESOT 28 (2015) 1351–1356 Fehr T., Cippà P. E. and Mueller N. J.

MONITORIZACION INMUNE. ENFERMEDAD TARDÍA

- El control de la infección CMV pertenece tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa. Se ha estudiado la producción de interferón gamma por CD4, CD8 con distintos métodos de medición (Quantiferon, Elispot) con distintas respuestas.
- Para poder validar su aplicación en la práctica clínica debería demostrarse la reproductibilidad en diversos centros de los pacientes trasplantados.
- Posiblemente tenga utilidad valorar su eficacia una vez finalizada la profilaxis o incluso pre trasplante, para conocer el grado de intensidad en respuesta a antígenos seleccionados.

1. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations Transplantation Reviews xxx (2016) xxx-xxx Torre-Cisneros J., Aguado J.M., Casto J.J. et al.
2. Monitoring of intracellular adenosine triphosphate in CD4+ T cells to predict the occurrence of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients Transplant International 2016; 29: 1094-1105 Pérez-Jacoste Asín M. A., Fernández-Ruiz M., López-Medrano F. et
3. Clinical Infectious Diseases 2013;56(6):817-24 Manuel O., Husain S., Kumar D. et al
4. Cell-Mediated Immunity to Predict Cytomegalovirus Disease in High-Risk Solid Organ Transplant Recipients American Journal of Transplantation 2009; 9: 1214-1222. Kumara D., Chernenko S., Moussa G. et al.
5. Earlier Control of Late-Onset Cytomegalovirus Disease Following Universal Prophylaxis Through an Early Antiviral Immune Response in Donor-Positive, Recipient-Negative Kidney Transplants American Journal of Transplantation 2016; 16: 2384-2394
6. Cytomegalovirus-Responsive CD8+ T Cells Expand After Solid Organ Transplantation in the Absence of CMV Disease American Journal of Transplantation 2017; XX: 1-10 Higdon L. E., Trofe-Clark J., Liu S. et al.
7. Clinical Usefulness of Monitoring Cytomegalovirus-Specific Immunity by Quantiferon-CMV in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients Ann Lab Med 2017;37:277-281 Lee S. M., Kim Y.J., Yoo K. H. et al.
8. Clinical Utility of QuantiFERON-Cytomegalovirus Test in Management of Kidney Transplant Recipients Transplantation Proceedings, 48, 1650e1653 (2016) Tarasiewicz A., Debbska-Slizien A., and Rutkowski B.
9. Comparison of Cytomegalovirus (CMV) Enzyme-Linked Immunosorbent Spot and CMV Quantiferon Gamma Interferon- Releasing Assays in Assessing Risk of CMV Infection in Kidney Transplant Recipients Journal of Clinical Microbiology p. 2501-2507 Abate D., Saldan A., Mengoli C. et al.
10. Effect of long-term prophylaxis in the development of cytomegalovirus-specific T-cell immunity in D+/R- solid organ transplant recipients Transplant Infectious Disease 2015: 17: 637-646 San-Juan R., Navarro D., García-Reyne A. et
11. CMV-specific Tcell immunity, viral load, and clinical outcome in seropositive renal transplant recipients: a pilot study Clin Transplant 2010; 24: 401-409 Sund F., Lidehäll A.K., Claesson K. et al.
12. Validation of FTrack® CMV to assess the functionality of cytomegalovirus-reactive cell-mediated immunity in hemodialysis patients BMC Immunology (2017) 18:15 Banas B., Böger C. A., Lückhoff G. et al.

CMV: VACUNAS

- A pesar de que se llevan estudiando las distintas vacunas frente a proteínas virales, los estudios realizados en fase 2 no demuestran beneficios en seropositivos y en los seronegativos tienen enfermedad menos severa, pero la incidencia de infección no es distinta.

1. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations Transplantation Reviews xxx (2016) xxx-xxx Torre-Cisneros J., Aguado J.M., Casto J.J. et al.

CONCLUSIONES EBV

- ELP es más frecuente en población pediátrica trasplantada que en la población adulta. La incidencia en nuestro país se sitúa en 2,38 a los 20 años. Los factores de riesgo implicados son infección EBV primaria, CMV D+R-, depleción células T, edad muy joven en niños y mayor edad en adultos, intensidad de la inmunosupresión.
- Belatacept tiene incrementado riesgo ELP en pacientes seronegativos.
- El tratamiento debe ser individualizado: Combinación de disminución inmunosupresión, (no está demostrado que el cambio a un i-mTOR cambie el pronóstico de la enfermedad pero ha sido descrito como estrategia para reducir la incidencia de rechazo si se suspenden anticalcineurínicos y/o micofenolato), tratamiento con anti CD20 (Rituximab), CHOP y/o terapia adoptiva. En casos de afectación SNC irradiación. Resulta fundamental el estadiaje histopatológico para definir la estrategia terapéutica a seguir.
- Se recomienda conocer el estatus EBV entre donante y receptor.

1. Infection in Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2017; 17: 856–879 Fishman J. A.
2. American Journal of Transplantation 2013; 13: 656–662 Bamoulid J., Courivauda C., Coaquette A. et al.
3. Persistent Epstein-Barr viral load in Epstein-Barr viral naïve pediatric heart transplant recipients: Risk of late onset posttransplant lymphoproliferative disease. World J Transplant 2016 December 24; 6(4): 729-735 Das B., Morrow R., Huang R. and Fixler 4. Posttransplantation lymphoproliferative disorder after pediatric solid organ transplantation: experiences of 20 years in a single center Korean J Pediatr 2017;60(3):8693 Jeong H. J., Ahn Y. H., Park E. et al
4. Franco A et al. Nefrología 2010,30:669-675

CONCLUSIONES PNEUMOCYSTIS JIROVECI

- Suele ocurrir entre el 1 y 12 mes postrasplante.
- Factores predisponentes son infecciones respiratorias virales previas que impiden el aclaramiento ciliar y afectan a la función de los macrófagos, profilaxis inadecuada y no utilización de cotrimoxazol.
- Los signos radiológicos son inespecíficos.
- El diagnóstico se realiza aislando el patógeno en esputo o en secreciones bronquiales.
- El tratamiento es Cotrimoxazol. Otras alternativas menos efectivas son Pentamidina, dapsona o atovaquona.

1. Infection in Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2017; 17: 856–879 Fishman J. A.
2. Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2013; 13: 272–279. Martina S. I., Fishman J. A. and the AST Infectious Diseases Community of Practice
3. Postrasplanteansplant Pneumocystis jirovecii pneumonia—a re-emerged public health problem? Kidney International (2013) 84, 240–243 Chapman J. R., Marriott D. J., Chen S. C-A et al

CONCLUSIONES ASPERGILLUS

- Su incidencia varía según el órgano trasplantado, en riñón entre (0,7 – 4%), hígado (1-9,2%), corazón (1- 14%). En pulmón el grado de colonización es de un 20% y de infección un 6%.
- La mortalidad asociada a aspergillus en pacientes debilitados o inmunocomprometidos oscila entre un 20 y > 50%.
- Los factores que contribuyen a su incidencia son los comunes a infecciones fúngicas unidos a reintervenciones y/o infección virus C.
- El diagnóstico clínico se basa en la presencia de fiebre, tos, hemoptisis y con probable afectación pleural y SNC. El diagnóstico se basa en el aislamiento del germen. El galactomanano en sangre es mucho menos sensible que el galactomanano en fluidos.
- El tratamiento se basa en uso de voriconazol y/o anfotericina B. Isavuconazol (Cresemba®) se ha posicionado como una alternativa al voriconazol.

1. Infection in Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2017; 17: 856–879 Fishman J. A.
2. Risk Factors Associated With Early Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: Results From a Multinational Matched Case–Control Study
3. Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study American Journal of Transplantation 2016; 16: 3220–3234 López-Medrano F., Fernández-Ruiz M., Silva J. T. et al.
4. Aspergillosis in Solid Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2013; 13: 228–241 Singh N. M., Husain S. and the AST Infectious Diseases Community of Practice
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis. IPT, 55/2016 Versión 1 Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

CANDIDIASIS

- Cursa precozmente en el postrasplante y su incidencia está relacionada con el uso de catéteres (vasculares, urinarios, drenajes), antibióticos, alimentación parenteral y diabetes.
- Debe testarse el fungigrama para fluconazol y equinicanas por las resistencias que están apareciendo.
- Es fundamental para la resolución de la candiduria en pacientes portadores de catéter uretral la retirada del mismo.

1. Infection in Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2017; 17: 856–879 Fishman J. A.
2. F.P. SILVEIRA THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION, 2013

MUCORMICOSIS

- Infección fúngica que ha ido emergiendo en los últimos años en relación con pacientes inmunocomprometidos, especialmente en diabéticos. Supone un 2 – 14% de las infecciones fúngicas en trasplante, siendo la responsable de un 2 – 6% de la infección fúngica invasiva.
- La forma clínica más frecuente es la rinocerebral (33,3%) seguida de la pulmonar (25,9%).
- El diagnóstico se realiza mediante estudio histológico de la muestra y cultivo.
- El tratamiento consiste en desbridamiento y antifúngicos (Anfotericina liposomal y posaconazol).
- Isavuconazol se ha considerado como tratamiento alternativo en reciente informe sobre posicionamiento terapéutico.

1. Mucormicosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases. Yan Song et al. BMC Infectious Diseases 2017;17:283:1 –
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis. IPT, 55/2016 Versión 1. Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

CRUPTOCOCO

- Es la tercera infección fúngica más frecuente (0,5 – 5%) y constituye un 8% de las infecciones fúngicas invasivas. Suele ser una infección tardía (16 – 21 meses), siendo menor en hígado y pulmón. Su manifestación más frecuente es la del SNC o neumonía.
- El diagnóstico se realiza mediante cultivo y antígeno criptococo, generalmente en líquido espinal.
- El tratamiento de elección es anfotericina liposomal y flucitosina un mínimo de dos semanas.

1. Infection in Organ Transplantation American Journal of Transplantation 2017; 17: 856–879 Fishman J. A.
2. Cryptococcosis in solid Organ Transplantation. Braddley et al. Am J Transplantation 2013;13:242-249

CONCLUSIONES PARASITOSIS

- Las infecciones parasitarias pueden afectar a receptores de un trasplante como recrudescencia de una infección latente, como consecuencia de una infección de novo o como transmisión por el órgano trasplantado.
- La incidencia de enfermedad parasitaria en trasplantes de órgano sólido ha experimentado un crecimiento debido a: programas de trasplante en áreas geográficas endémicas, pacientes que se trasplantan en zonas endémicas y regresan con infección transmitida en el órgano, inmigrantes a países occidentales desconocedores de su infección y turismo de trasplante.

1. B.S.Schwartz et al. Parasitic infections in solid organ transplantation. Am J Transplant.2013,13:280 – 303



GRUPO 3

NEFROPATÍA BK: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Organizado por:



Con la Colaboración de:





GRUPO 3

NEFROPATÍA BK: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

PORTAVOZ: DR. ALBERTO RODRÍGUEZ BENOT

- M. Luisa Suárez Fernández
- Ernesto Fernández Tagarro
- Laura Cañas
- Natividad Calvo Romero
- Juan José Amenábar
- Verónica López Jiménez
- José Francisco Crespo Albiach
- M. Luisa Martín Conde
- Domingo Marrero Miranda
- Rosalía Valero
- Elena Monfá
- Roberto Gallego Samper
- M. Luisa Rodríguez Ferrero
- Carmen Sánchez González
- Manuel Ángel Rodríguez Martínez
- Beatriz Sánchez Sobrino
- Emilio Rodrigo

Organizado por:



Con la Colaboración de:



NEFROPATÍA BK EPIDEMIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO

NEFROPATÍA BK. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS

- La incidencia de viruria oscila entre el 15%-23%^(3, 9, 19).
- La incidencia de viremia oscila entre el 4,5%-27%^(6, 9, 10, 19).
- La incidencia de Nefropatía BK es más baja, entre el 1.1-9%^(1, 6, 9, 10, 29).

- La viruria precede a la viremia^(17, 25) y el pico suele ser al tercer mes postrasplante.
- La viremia pico suele ser al quinto mes⁽¹⁹⁾ y disminuye a partir del primer año.
- Puede haber aparición tardía (más > 2 años) de viremia hasta en el 10% de los casos⁽¹⁾.
- Asociación con rechazo agudo^(2,4).

1. Drachenberg C et al. Am J Transplant. 2017 Apr;19.
2. Abend JR et al. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1495-1505
3. Broeders EN et al. Transpl Infect Dis. 2016 Dec;18(6):872-880
4. Sharma R et al. Exp Clin Transplant. 2016 Aug;14(4):377-84
6. Elfadawy N et al Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):553-61

9. van Doesum WB et al. Transpl Infect Dis. 2017 Jun;19(3)
10. Wunderink HF et al. Am J Transplant. 2017 Jan;17(1):161-172
17. Boan P et al. BMC Infect Dis. 2016 Jul 22;16:342
19. Babel N et al. Transplantation. 2009 Jul 15;88(1):89-95
25. Chon WJ et al. Kidney Res Clin Pract. 2016 Sep;35(3):176-81
29. Nankivell BJ et al Transplantation. 2015 Aug;99(8):1715-22

NEFROPATÍA BK. INCIDENCIA

- Los pacientes con replicación precoz (< 6 meses) presentan más frecuentemente viremia por CMV, rechazo agudo y peor compatibilidad HLA ⁽¹²⁾.
- Los pacientes con replicación tardía (> 6 meses) son más frecuentemente trasplantes y presentan más frecuentemente PRA alto pretrasplante. ⁽¹²⁾ (MODERADO/BAJO).
- Viruria SOSTENIDA presenta sensibilidad 100% y especificidad 94% para viremia.
- El alto grado de viruria BK es un marcador temprano de viremia BK/nefropatía BK. Su detección sugiere la realización de una biopsia y/o reducción de la IS ^(19, 25) (BAJO).
- La viremia persistente alta (>10.000 copias/ml) se asocia con mayor riesgo de nefropatía BKV y con disfunción del injerto ^(6, 12) (MODERADO/BAJO).

6. Elfadawy N et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):553-61

12. Schachtner T et al Transpl Int. 2015 Sep;28(9):1081-91

19. Babel N et al. Transplantation. 2009 Jul 15;88(1):89-95

25. Chon WJ et al. Kidney Res Clin Pract. 2016 Sep;35(3):176-81.

NEFROPATÍA BK. FACTORES DE RIESGO

- La presencia de Anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes para BK en el DONANTE se asocian con mayor riesgo para viremia y nefropatía en el receptor^(1,10) (BAJO).
- No se ha demostrado que la serología para BK del RECEPTOR sea predictiva de viremia/nefropatía por BK⁽¹⁾ (BAJO).
- En la infección por virus BK, la alteración de la inmunidad mediada por células T se correlaciona con la progresión de la nefropatía del virus BK⁽⁴⁾.

1. Drachenberg C et al Am J Transplant. 2017 Apr 19

4. Sharma R et al. Exp Clin Transplant. 2016 Aug;14(4):377-84

10. Wunderink HF et al. Am J Transplant. 2017 Jan;17(1):161-172

NEFROPATÍA BK. FACTORES DE RIESGO

- El uso de Tacrolimus se asocia con nefropatía BK⁽¹⁰⁾.
- El tratamiento con MMF se asocia a una mayor incidencia de viruria por virus BK, mayor tasa de nefropatía, rechazo agudo (escribirlo bien, MMF no da rechazo) y pérdida del injerto⁽⁹⁾.
- La dosis de MMF en el comienzo de la replicación se correlaciona con la progresión a nefropatía ($p=0.004$), pero no así la dosis de ICN⁽¹²⁾.
- El uso de anticuerpos depleccionantes se asocia con mayor riesgo de tener poliomavirus BK⁽¹⁸⁾ (BAJO).
- Existe controversia sobre si las dosis altas de Prednisolona se asocia con nefropatía BK⁽¹⁰⁾.
- Los pacientes en alto riesgo para infección por CMV (D+/R-) tienen también un riesgo incrementado de infección por virus BK.⁽¹⁴⁾ (BAJO).

9. Van Doesum WB et al. Transpl Infect Dis. 2017 Jun;19(3)

10. Wunderink HF et al. Am J Transplant. 2017 Jan;17(1):161-172

12. Schachtner T et al Transpl Int. 2015 Sep;28(9):1081-91

14. Thölking G et al. Sci Rep. 2016 Aug 30;6:32273

18. Thangaraju S et al. Transplantation. 2016 Apr;100(4):854-61.

NEFROPATÍA BK. FACTORES DE RIESGO

- Tener PVBK se asocia con un aumento del riesgo de pérdida del injerto de 2.01 veces ⁽¹⁸⁾.
- Mayor riesgo de PVBK con edad receptor < 18 ó > 60 años y género masculino ⁽¹⁸⁾ (BAJO).
- Mayor riesgo de PVBK cuando número de incompatibilidades HLA mayor o igual a 4 ⁽¹⁸⁾ (BAJO).
- Los pacientes con viremia persistente tenían más riesgo de desarrollar DSA clase II de novo ⁽³⁹⁾ (BAJO).
- La monitorización de subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+ puede ser útil como marcador de riesgo de viremia por virus BK ^(28,44) (BAJO).
 - » Los ICN y prednisona reducen la secreción de citoquinas y la capacidad lítica de las céls T CD4+ específicas para BK ⁽²⁶⁾ (BAJO).
 - » Los ImTOR no reducen la actividad de citoquinas, efectora ni citolítica de las células T específicas para BK ⁽²⁶⁾ (BAJO).

18. Thangaraju S et al. Transplantation. 2016 Apr;100(4):854-61

26. Weist BJ et al. Kidney Int. 2015 Dec;88(6):1293-1303

28. Schaenman JM et al. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1479-1487

30. Sawinski D et al. J Am Soc Nephrol. 2015 Apr;26(4):966-75

44. Schachtner T et al. Am J Transplant. 2015 Aug;15(8):2159-69

POLIOMAVIRUS BK. CARCINOGENESIS

- Aunque el poliomavirus BK se ha clasificado por la OMS como posible carcinogénico para humanos, la evidencia que apoya el papel del PVBK como agente causante de neoplasias en humanos es escasa y controvertida ⁽³⁹⁾ (BAJO).
- Los pacientes trasplantados renales con replicación activa de BK tienen más riesgo de desarrollar tumores de vejiga, en especial si tienen antecedentes de tabaquismo ⁽⁴²⁾ (BAJO).

39. Papadimitriou JC et al. Am J Transplant. 2016 Feb;16(2):398-406

42. Liu S et al. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1488-1494

NEFROPATÍA BK HISTOLOGÍA. DIAGNÓSTICO. MONITORIZACIÓN

HISTOPATOLOGÍA

- El principal causante de la nefropatía por BK es el daño tubular directo causado por el propio virus, con una rápida respuesta antiviral, seguida de una inflamación crónica y activa tubulointersticial ⁽⁸⁾.
- Las lesiones agudas por BK a nivel renal incluyen NTA, efecto citopático viral e inflamación, acompañados de destrucción irreversible de nefronas ⁽⁸⁾.
- Los injertos con nefropatía BK tienen una alta tasa de fracaso del injerto (38%), un incremento del riesgo de rechazo y daños histológicos muy severos en aquellos riñones que siguen siendo funcionantes ⁽⁸⁾(MODERADO).
- La nefropatía por BK se asocia con **progresión a fibrosis** y aumento de **rechazo agudo** secundario como causas principales de pérdida del injerto ⁽¹⁾ (BAJO).

1. Drachenberg C et al Am J Transplant. 2017 Apr 19.

8. Nankivell BJ et al. Am J Transplant. 2017 Aug;17(8):2065-2077

MONITORIZACIÓN

- Existen diferentes esquemas de monitorización de BK en el trasplante basados en screening bien mediante **viruria** o bien mediante **viremia**^(4,19). Ambos son válidos para el screening de infección por BK (OPINIÓN DEL PANEL DE EXPERTOS).
- La **viruria** es el marcador más precoz de la infección activa por BK y es útil para detectar receptores con alto riesgo de desarrollo viremia y de nefritis por BK virus ⁽¹⁹⁾. Alta sensibilidad (100%), especificidad 78%, valor predictivo positivo 40% (BAJO/MODERADO).
- La detección de **viremia de BK** ofrece una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo y mayor área bajo la curva ROC que las **células decoy** en orina para predecir la nefropatía por BK⁽²⁹⁾. Sensibilidad 100%, especificidad 88%, valor predictivo positivo 50-60%. (BAJO/MODERADO).
- El método de screening y monitorización de virus BK más adecuado para cada centro dependerá en función de su disponibilidad diagnóstica (carga viral en sangre, en orina y citología urinaria), recomendándose viruria o viremia (OPINIÓN DEL PANEL DE EXPERTOS).

4. Sharma R et al. Exp Clin Transplant. 2016 Aug;14(4):377-84.

19. Babel N et al. Transplantation. 2009 Jul 15;88(1):89-95.

29. Nankivell BJ et al. Transplantation. 2015 Aug;99(8):1715-22

DIAGNÓSTICO

- Los pacientes con viremia positiva necesitan un seguimiento estrecho incluso después de aclarar el virus ⁽⁶⁾.
- Las células T CD4+ específicas para BK pueden ser marcador útil para monitorización de la inmunidad contra BK a nivel clínico ⁽²⁶⁾ (BAJO).
- Las células decoy tienen alta sensibilidad (aunque baja especificidad) para el diagnóstico de infección por BK y tienen menor coste que la carga viral por PCR. La tinción de células urinarias con SV40T mejora la sensibilidad y el VPP de las células decoy ⁽²⁹⁾.

6. Elfadawy N et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):553-61

26. Weist BJ et al. Kidney Int. 2015 Dec;88(6):1293-1303

29. Nankivell BJ et al Transplantation. 2015 Aug;99(8):1715-22

DIAGNÓSTICO

- Punto óptimo de corte de carga viral para detectar NPBK : $4 \log_{10}^{(17)}$ (BAJO).
- Punto óptimo de corte de viruria: $7 \log_{10}$.

Table 4 Receiver Operator Characteristic analysis of optimal viral load cut-offs for detecting BK nephropathy.

Viral Load	Cutoff ^a	Sensitivity	Specificity	AUC ^b
First positive urine	4.10	100	54	0.80
Peak urine	9.24	91	81	0.88
First positive plasma	3.79	77	81	0.85
Peak plasma	4.53	100	76	0.92

^aViral loads in log₁₀ copies/mL. ^bAUC= area under the curve.

DIAGNÓSTICO

- En casos de biopsia renal con hallazgos de nefropatía BK y ausencia de viremia, debe considerarse analizar el genotipo del PVBK por si fuese diferente del tipo 1 o de otro POLIOMAVIRUS (OPINIÓN DEL PANEL DE EXPERTOS).

DIAGNÓSTICO

- Hay varios Algoritmos diagnósticos disponibles en la literatura ⁽¹³⁾.
- El más difundido es el recomendado por la American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines 3rd Edition (AJT 2013), basado en viruria; es también válido basándose en viremia como screening inicial (OPINIÓN DEL PANEL DE EXPERTOS).

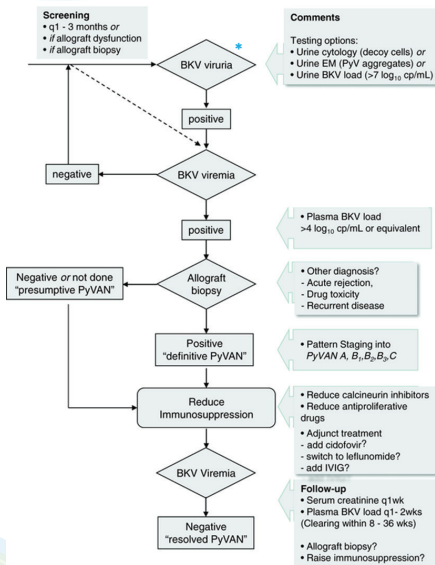
13 . Lamarche C et al. Transplantation. 2016 Nov;100(11):2276-2287
Hirsch HH et al Am J Transplant. 2013 Suppl 4:179-88. doi: 10.1111/ajt.12110

ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO

The American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines 3rd Edition.

American Journal of Transplantation Volume 13, Issue s4, pages 179-188, 2013. DOI: 10.1111/ajt.12110

*Carga viral en sangre también válida como opción.



NEFROPATÍA BK PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

REDUCCIÓN DE INMUNOSUPRESIÓN

- La reducción en la inmunosupresión sigue siendo el pilar del tratamiento de la infección por BK⁽³⁾ (BAJO)⁽⁴⁾ (REVISIÓN) (MODERADO)^(5,6).
- La disminución de la IS reduce la viremia alta (> 10.000 copias/ml) persistente⁽⁶⁾ (MODERADO/ALTO).
- El tratamiento o la conversión a prednisona y CsA se asocia con una menor tasa de replicación por el virus BK y un aclaramiento más rápido del virus BK^(5, 9) (MODERADO/ALTO).

3. Broeders EN et al. *Transpl Infect Dis*. 2016 Dec;18(6):872-880. doi: 10.1111/tid.12603.

4. Sharma R et al. *Exp Clin Transplant*. 2016 Aug;14(4):377-84. doi: 10.6002/ect.2016.0030

5. Kable K et al. *Transplant Direct*. 2017 Mar 10;3(4):e142

6. Elfadawy N et al *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar;9(3):553-61

9. van Doesum WB et al. *Transpl Infect Dis*. 2017 Jun;19(3)

REDUCCIÓN DE INMUNOSUPRESIÓN

- Existen datos controvertidos sobre el efecto beneficioso de la conversión a imTOR en la infección por virus BK:
 - » La conversión de Tacrolimus a Sirolimus a los tres meses se correlaciona con una menor incidencia de viremia por BK ⁽³³⁾ (MODERADO/BAJO).
 - » Sin embargo, en un metaanálisis reciente no se encuentra diferencia en la incidencia de infección por BKV entre regímenes basados en im-TOR (solo o con dosis reducidas de ICN) versus regímenes basados en ICN a dosis habitual ⁽⁴⁰⁾ (ALTO), aunque el estudio tiene una potencia limitada por la escasez de evidencias disponibles.
 - » En el reciente estudio TRANSFORM se demuestra una menor tasa de viremia BK en pacientes con Everolimus + tacrolimus (minimizado) comparado con Tacrolimus + micofenolato ⁽⁴⁵⁾.

33. Tohme FA et al. Transpl Infect Dis. 2015 Feb;17(1):66-72

40. Mallat SG et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Aug 7;12(8):1321-1336

45. Cruzado JM et al ESOT, BCN 2017

AGENTES TERAPÉUTICOS PARA BK

- El tratamiento combinado **con IG iv** adyuvante fue más eficaz en la disminución del virus BK en sangre y tejidos, en comparación con la terapia convencional*⁽⁵⁾ (MODERADO).
- El uso de profilaxis con **fluorquinolonas** no es efectivo en la prevención de viremia BK en receptores de trasplante renal y no reduce la incidencia de nefritis por BK ni las pérdidas de injerto⁽²⁰⁾ (MODERADO) ⁽²⁾ BAJO.
- Se ha sugerido el posible efecto beneficioso de **Leflunomida** ⁽²⁴⁾.
- No se ha demostrado un claro beneficio con **cidofovir** ⁽³⁸⁾ (BAJO).
- Brincidofovir ha sido útil en casos aislados de nefropatía por BK ⁽⁴⁸⁾.

*Reducción de tacrolimus o conversión a CsA, reducción de MMF o conversión a leflunomida, reducción de prednisona, uso de ciprofloxacino o cidofovir.

2. Abend JR et al. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1495-1505

5. Kable K et al. Transplant Direct. 2017 Mar 10;3(4):e142

20. Song TR et al. Kaohsiung J Med Sci. 2016 Mar;32(3):152-9

24. Nesselhauf N et al. J Nephropathol. 2016;5(1):34-37

38. Kuten SA et al. Transpl Infect Dis. 2014 Dec;16(6):975-83

48. Papanicolaou GA et al. Am J Kidney Dis. 2015;65(5):780-4

MANEJO DE LA IS ANTE VIREMIA/NEFROPATÍA BK

- Estrategias posibles para reducir nivel de Inmunosupresión ante infección por BK* (OPINIÓN DEL PANEL DE EXPERTOS):
 - » Reducir dosis Micofenolato /retirada de Micofenolato.
 - » Reducir dosis Tacrolimus.
 - » Cambio de Tacrolimus a Ciclosporina A.
 - » Sustituir Inhibidor de calcineurina por imTOR.
 - » Asociar Leflunomida.
 - » Asociar Inmunoglobulinas IV.
 - » Usar combinación EVE+TAC (min) – TRANSFORM.

*Se individualizará cada caso en función del riesgo inmunológico y de la severidad de la infección por BK.

16. Wright AJ, Gill JS. Curr Opin Infect Dis. 2016 Aug;29(4):353-8

35. Barth H et al. Crit Rev Microbiol. 2017 Mar;43(2):178-195

PREVENCIÓN

- No existe evidencia clínica sobre beneficio de ninguna de las estrategias analizadas para la prevención de la infección frente al PBK ^(16, 35) (REVISIÓN).
- En el estudio TRANSFORM se demuestra una menor tasa de viremia BK en los esquemas inmunosupresores basados en Everolimus + Tacrolimus comparados con Tacrolimus + micofenolato ⁽⁴⁵⁾.

16. Wright AJ, Gill JS. Curr Opin Infect Dis. 2016 Aug;29(4):353-8

35. Barth H et al. Crit Rev Microbiol. 2017 Mar;43(2):178-195

45. Cruzado JM et al ESOT, BCN 2017

RETRASPLANTE EN PACIENTES CON NEFROPATÍA BK PREVIA

- Se recomienda negativizar viremia antes de trasplantar otro riñón.
- La infección por BK Infección es recurrente en el 17,5% de los casos de trasplante ^(46, 47).
- Puede valorarse la nefrectomía del injerto previo, pero ello no previene de la recurrencia ⁽⁴⁷⁾.
- Se han descrito casos de trasplante renal exitoso con viremias positivas, previa nefrectomía del injerto –en el momento del trasplante- o sin ella ⁽²⁷⁾ (MUY BAJA). Esta estrategia puede ser útil en pacientes en los que no es posible retirar la inmunosupresión (trasplantes combinados con otros órganos sólidos funcionantes).

27. Huang J et al. J Nephrol. 2015 Dec;28(6):773-7

46. Dharnidharka VR et al Am J Transplant 2010; 10:1312-15

47. Hirsch HH et al Am J Transplant al AJT 2013; 179-188



GRUPO 4

SOBREINMUNOSUPRESIÓN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Organizado por:



Con la Colaboración de:





Proyecto
Prometeo 2

GRUPO 4

SOBREINMUNOSUPRESIÓN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

PORTAVOZ: DR. RAMÓN VILALTA

- Santiago Mendizábal
- Anna Vila Santandreu
- Ángel Alonso Melgar
- Julia Fijo López-Viota
- Mireia Aguirre Meñica

Organizado por:



Con la Colaboración de:



PRESENTACIÓN

El objetivo de la presente revisión es describir cuáles son los **patógenos oportunistas más frecuentes en el paciente pediátrico receptor de un trasplante renal, y valorar su rol como posibles marcadores de sobreinmunosupresión.**

El hecho de **no poder medir el grado de inmunosupresión** de nuestros pacientes pediátricos cuando reciben un trasplante renal conlleva la aparición de **infecciones oportunistas** que condicionan la supervivencia tanto del paciente como del injerto.

PATOLOGÍA INFECCIOSA DEL PACIENTE INFANTIL TRASPLANTADO DE ÓRGANO SÓLIDO

- **Los patógenos y cuadros clínicos infecciosos más frecuentes en el paciente pediátrico inmunosuprimido son:**
 - » Poliomavirus BK.
 - » Virus Epstein Barr.
 - » Citomegalovirus.
 - » Parvovirus B19.
 - » Pneumocystis jirovecii.
 - » Virus de la Gripe.
 - » Infección urinaria.
 - » Fiebre de origen desconocido.

POLIOMAVIRUS BK

- La primoinfección en la población general suele ocurrir en la infancia, generalmente con un cuadro respiratorio benigno. En población pediátrica la viremia por BK (positividad de la PCR cuantitativa para BK en sangre) es relativamente frecuente en el trasplante renal (11-21 %), siendo más frecuente su detección durante el primer año post-trasplante. La viremia por poliovirus BK es por sí misma un marcador de sobreinmunosupresión.
- Los factores predisponentes a la viremia por BK son la edad menor del receptor y la donación de cadáver.
- La incidencia de nefropatía BK es de alrededor de un 5 % de los pacientes que tuvieron viremia BK positiva y que fueron biopsiados. En ellos se pueden evidenciar los diversos grados de la nefropatía descritos en la literatura. Tampoco hay que olvidar la posible afectación por dicho virus de órganos diferentes al riñón, produciendo otra sintomatología como por ejemplo neurológica.

POLIOMAVIRUS BK

- La primera actitud terapéutica consiste en la **disminución de la inmunosupresión**, con lo que se consigue la negativización de la viremia en la mayoría de los casos. En este ajuste terapéutico el orden aconsejado es: 1) disminución del anticalcineurínico, 2) la reducción/supresión del micofenolato y 3) la adición de un ImTOR (sirolimus, everolimus).
- **No hay estudios suficientes en población pediátrica que permitan asegurar la eficacia de los tratamientos basados en Gammaglobulinas, Cidofovir, Leflunomida o Ciprofloxacino.**

POLIOMAVIRUS BK

- La respuesta celular adaptativa del sistema inmunológico del receptor es crítica para la evolución de la viremia BK. La aparición de linfocitos T CD8+ y CD4+ específicos frente a virus BK son determinantes para el aclaramiento de la viremia. **La medición de la respuesta celular específica frente a virus BK mediante técnica de interferón-gamma-ELISPOT permite predecir la evolución de la viremia.**
- Su caracterización en diversos subtipos (7 descritos hasta la actualidad) puede ayudar a estratificar el riesgo de progresión y permitir elaborar nuevas estrategias terapéuticas, como tratamientos dirigidos o vacunas.
- **La mayoría de sujetos sanos tienen anticuerpos neutralizantes frente a BK virus I, sin detectarse habitualmente anticuerpos para los genotipos III y IV.**
- La identificación de cambios de **aminoácidos en la porción VP1 de la cápside viral** puede estar asociada al potencial patogénico del virus y a los distintos serotipos detectados.

ADENOVIRUS

- La infección por Adenovirus tiene una incidencia significativa en el trasplante renal pediátrico y puede ser causa de neumonitis grave, hepatitis o cistitis hemorrágica.
- La primera actitud terapéutica consiste en la **disminución de la inmunosupresión** y también está descrito en pediatría el uso de Cidofovir asociado a Probenecid.
- Asimismo se ha publicado el tratamiento con transferencia de células T específicas en trasplantes de médula ósea.

PARVOVIRUS B19

- Es un frecuente patógeno en la infancia y es el causante del exantema súbito en niños sanos.
- En pacientes inmunosuprimidos hay que descartarlo en presencia de anemia hiporregenerativa crónica y/o recidivante.
- No existe un tratamiento específico pero en casos severos puede considerarse el tratamiento con inmunoglobulinas IV.

PNEUMOCYSTIS JIROVECI

- Es un patógeno común en las infecciones respiratorias de niños sanos pero es potencialmente muy grave en población trasplantada. El contagio se produce por inhalación (aerosol) y a los 4 años de edad dos tercios de la población tiene anticuerpos.

Para la resolución de la infección es necesaria la participación efectiva de los linfocitos T y B del huésped, siendo los macrófagos alveolares los encargados de la eliminación final del patógeno.

- En pacientes inmunosuprimidos la infección puede ser causada por genotipos diferentes de aquellos a los que el paciente haya estado expuesto anteriormente.
- Existe un amplio consenso avalado por la práctica universalización de la profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol oral durante los 3 a 6 primeros meses del trasplante con diferentes protocolos que varían de 3 a 7 dosis semanales de 5 miligramos por kilogramo de peso y día de trimetoprim sin que ninguno haya demostrado ser más eficaz que otro. Este hecho ha permitido la práctica erradicación de las infecciones por *Pneumocystis Jirovecii* en la etapa de máxima inmunosupresión.

INFECCION URINARIA

- Es el tipo de infección más común en el paciente trasplantado renal pediátrico.
- Como factores de riesgo a su presentación se encuentran: la menor edad del paciente, que el paciente sea portador de dispositivos en vía urinaria, y la presencia concomitante de patología estructural o funcional de la vía urinaria.
- Cada vez más es más frecuente la aparición de gérmenes con multirresistencias, especialmente durante el primer mes postrasplante, en pacientes expuestos a tratamientos antimicrobianos y urópatas, especialmente portadores de dispositivos en la vía urinaria.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

- En la Fiebre de Origen Desconocido en pacientes trasplantados es importante considerar etiologías no infecciosas como son el PTLD, los fenómenos inflamatorios del injerto y también los efectos adversos a fármacos, como puede ser el Sirolimus.

FACTORES RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN DE LAS INFECCIONES

- **Influencia de los tratamientos y estado de inmunosupresión derivado del tratamiento farmacológico:**
 - » El exceso de inmunosupresión es una realidad en el trasplante renal.
 - » En pediatría, los episodios de fallecimiento con injerto funcionante son causados en un 33% por infección, un 33% por causa cardiovascular y un 33 % por otras causas, entre las que está la neoplasia.
- **Papel de los polimorfismos genéticos.**
 - » Los individuos sin expresión de CYP3A5 tienden a experimentar más eventos adversos y de mayor severidad, especialmente asociados a tratamiento con tacrolimus.
 - » La expresión genética de polimorfismos en proteínas no ligadas directamente a la metabolización de fármacos como la P-Glicoproteína (especialmente la homocigosis para ABCB1) pueden favorecer el daño tisular del injerto por toxicidad.

BIOMARCADORES

Algunos biomarcadores se han utilizado para la evaluación del riesgo de rechazo, aunque actualmente ninguno de ellos se utiliza en la práctica clínica diaria, ya que son necesarios más estudios prospectivos. Entre ellos destacamos los siguientes:

- La monitorización de IFN- γ intracelular o total e IL-2 intracelular, antes y después del trasplante, puede ayudar a identificar receptores de trasplante de riñón e hígado con alto riesgo de rechazo agudo.
- La monitorización de la producción de IFN- γ y con estimulación específica del donante puede ayudar a identificar a los pacientes candidatos a la minimización de la inmunosupresión.

BIOMARCADORES

- La inhibición de la producción de IL-2 puede reflejar la respuesta interindividual a los CNI.
- La determinación de los niveles plasmáticos del CD30 soluble (sCD30), previo al trasplante y en el postrasplante renal inmediato, es útil para predecir la supervivencia del injerto renal a largo plazo; sin embargo su utilidad como biomarcador para predecir el rechazo agudo en el trasplante no está todavía bien definido.
- Un número bajo de Linfocitos T regs activados (Fox P3 CD 25 high) circulantes puede ayudar a identificar receptores de trasplante renal con alto riesgo de rechazo agudo.
- Los niveles elevados de Linfocitos T regs circulantes pueden ayudar a identificar receptores de trasplante renal con alto riesgo de desarrollar neoplasias.

RECOMENDACIONES:

- Se recomienda la monitorización frecuente (mediante PCR en sangre) de EBV, CMV y virus BK en población pediátrica trasplantada renal durante el primer año postrasplante. Una vez pasado el periodo de mayor riesgo, se recomienda mantener la monitorización rutinaria de dichos virus en periodos más espaciados de tiempo, sin exceder los 3 meses e individualizando según la situación clínica, serológica y estado de inmunosupresión del paciente.
- Ante un paciente con una elevada carga viral de Virus BK se recomienda minimizar la pauta de inmunosupresión, procediendo a disminuir las dosis del anticalcineurínico y sustituir el micofenolato por un ImTOR, con el fin de disminuir de forma segura la pauta de inmunosupresión.
- Ante evidencia de viremia por EBV se recomienda minimizar la pauta de inmunosupresión. No se recomienda la utilización del Rituximab (anti-CD20) para el control de la viremia del EBV cuando ésta no se acompañe de un diagnóstico histológico de PTLD.

CONSIDERACIONES:

- Consideramos altamente recomendable para el control postrasplante de los pacientes, el conocer el estatus serológico previo al trasplante del donante y receptor para EBV, CMV y viruria BK del donante cuando sea posible.
- La medición de la reactividad de las células T y B del donante para CMV y EBV mediante técnica de ELISPOT puede ayudar a predecir o anticipar cual será la evolución de la Infección.
- El genotipado/serotipado del BK pueden ayudar a predecir la evolución y establecer un pronóstico.
- La determinación de la expresión de proteínas de multirresistencia a drogas (P-Glicoproteína) y de metabolización de las mismas (CYP3A), pueden ayudar a ajustar la dosis inicial y prevenir la toxicidad por anticalcineurínicos.
- El uso de Biomarcadores como son la medición del nivel de fosforilación de las células mononucleares inducida por los ImTOR, la determinación de IL-2 y la cuantificación de células Fox P3 tolerogénicas, pueden ser útiles en el futuro para el seguimiento de los pacientes pediátricos trasplantados.

BIBLIOGRAFÍA:

BK Virus Infection in Pediatric Renal Transplantation

A. Zarauza Santoveña*, C. García Meseguer, S. Martínez Mejía, Á. Alonso Melgar, C. Fernández Camblor, M. Melgosa Hijosa, A. Peña Carrión, and L. Espinosa Román
Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.
Transplantation Proceedings, 47, 62e66 (2015).

BK virus infection: an update on diagnosis and treatment.

Sawinski D, Goral S.

Nephrol Dial Transplant. 2015;30(2):209-17.

BK poliovirus subtype III in a pediatric renal transplant patient with Nephropathy.

Kapusinszky B., Chen S.F., Sahoo M.K., Lefferova M.I., Kjelson L., Grimm P.C., Kambham N., Concepcion W., Pinsky B.A.

Clin Microbiol. 2013; 51(12): 4255-4258.

BK Polyomavirus Genotypes Represent Distinct Serotypes with Distinct Entry Tropism.

Diana V. Pastrana-Upasana. Ray Thomas G. Magaldi Rachel M. Schowalter Nicolas Çuburu Christopher B. Buck.
Laboratory of Cellular Oncology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA.

Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis in a pediatric renal transplant patient

Keswani M, Moudgil A.

Pediatr **Transplant**. 2007 Aug;11(5):568-71.

Safe adoptive transfer of virus-specific T-cell immunity for the treatment of systemic adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation.

Feuchtinger T

British Journal of Haematology, 134, 64-76, 2006.

BIBLIOGRAFÍA:

Long-term remission of recurrent severe anemia as a result of parvovirus B19 infection in a pediatric renal transplant recipient.

Shen Q., Xu H., Cao Q., Zhou L.J., Xu J., Fang X.Y., Ge J.
Pediatr Transplant. 2011;15(4):E76-9.

Management of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Kidney Transplantation to Prevent Further Outbreak.

Norihiko Goto
Clinical Medicine Insights 2015.

Influenza A H1N1/2009 infection in pediatric solid organ transplant recipients.

J Gavalda, R Vilalta E Iara et al.
Transpl Infect Dis 2012.

Urinary tract infections in pediatric renal transplant recipients. A two center risk factors study.

Spatenka FJ
Pediatr. Transplantation 2001;13: 881-886.

Fever of Unknown Origin (FUO) in a pediatric kidney transplant recipient: Questions and Answers.

Nadeem S., Sukumaran L., Siegel D.A., Jernigan S.M., Greenbaum L.A.
Pediatr Nephrol. 2015;30(12):2109-13.

Excessive immunosuppression in kidney transplant patients: prevalence and outcomes.

Sanders-Pinheiro H., Bastos M.G. Et al.
Transplant Proc. 2012;44(8):2381-3.

Balancing efficacy and toxicity of kidney transplant immunosuppression.

Naesens M., Lerut E., Sarwal M., Van Damme B., Vanrenterghem Y., Kuypers D.R.
Transplant Proc. 2009;41(8):3393-5.

BIBLIOGRAFÍA:

A Markov Chain Model to Evaluate the Effect of CYP3A5 and ABCB1 Polymorphisms on Adverse Events Associated with Tacrolimus in Pediatric Renal Transplantation.

Heuberger J., Shilbayeh S. et al

The AAPS Journal, Vol. 15, No. 4, October 2013.

Biochemical monitoring of mTOR inhibitor-based immunosuppression following kidney transplantation: a novel approach for tailored immunosuppressive therapy.

Hartmann B, C., Guba M

Kidney Int. 2005;68(6):2593-8.

Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation.

Brunet M., Shipkova M., van Gelder T. et al.

Ther Drug Monit, Volume 38, Number 2S, April 2016.



Organizado por:



Con la colaboración de:

