

INFECCIONES EN TRASPLANTE

DR. RICARDO RABAGLIATI BORIE

Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto

Miembro del Comité Consultivo de Infecciones en paciente Inmunocomprometido.

Pontificia Universidad Católica de Chile

INFECTIONS IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Abstract

The main viral infections in kidney transplants are analyzed, with special mention of CMV, BK virus and the available therapeutic agents: Valganciclovir, Letemovir, Maribavir. The importance of CMV prophylaxis and the need for COVID vaccination, with boosters, in all transplant patients are emphasized. The lack of availability of antivirals for the BK virus is noted, so in case of infection, the appropriate thing to do is to reduce immunosuppression. Finally, the epidemiological changes in relation to infections related to immigration are pointed out.

Keywords: Humans; Kidney transplantation; Cytomegalovirus infection; BK virus; Immunosuppressive therapy; Antiviral Agents; Vaccination. Emigration and immigration.

Resumen

Se analizan las principales infecciones virales en trasplante renal, con especial mención a CMV, Virus BK y los agentes terapéuticos disponibles: Valganciclovir, Letemovir, Maribavir. Se insiste en la importancia de la profilaxis de CMV y en la necesidad de vacuna COVID, con refuerzos, en todo trasplantado. Se señala la no disponibilidad de antivirales para el Virus BK, por lo cual en caso infección lo que procede es reducir la inmunosupresión. Finalmente, se señalan los cambios epidemiológicos en relación con infecciones relacionados con las inmigraciones.

Palabras clave: Seres humanos; trasplante renal; infección por citomegalovirus; virus BK; terapia inmunosupresora; Agentes antivirales; Vacunación; Emigración e inmigración.

Analizaremos algunas infecciones virales en trasplantes (Tx) y, además, otras infecciones que estamos observando en relación con las migraciones.

Los patógenos que nos preocupan en el trasplante de órganos sólidos son:

VIRUS	BACTERIAS	MICOBACTERIAS TB Y NO TB	HONGOS	PARÁSITOS
Citomegalovirus	Bacterias Resistentes a Múltiples Drogas (MDR)	Micobacterias TB y No TB MDR	Levaduras	
Virus Epstein Barr			Filamentos: Aspergillios y Mucorales	
Influenza			Endémicos	
COVID-19				
Virus BK				

Me referiré a las infecciones por virus.

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Este es el gran problema en relación con infecciones virales en Tx de órganos sólidos, en particular riñón, siendo causa de morbilidad y mortalidad. El mayor problema se da en la combinación de donante CMV (+) y receptor CMV (-), combinación presente en el 20% de los Tx renales. En estos casos debemos hacer profilaxis con Valganciclovir, ya que habrá replicación viral durante las primeras semanas del Tx, cuando hay mayor inmunosupresión. La profilaxis más consensuada es usar Valganciclovir 900 mg/ día durante los primeros tres meses de Tx.

Cuando tenemos receptor CMV (+) y donante CMV (+) o CMV (-) la estrategia es monitorizar la aparición de replicación viral y en el momento que ésta se produzca iniciar terapia con Valganciclovir 450 mg bid, hasta obtener dos exámenes con cargas virales indetectables, lo que ocurre en general después de tres o cuatro semanas de tratamiento. Sin embargo, este fármaco tiene el riesgo de toxicidad, básicamente la mielodepresión que lleva a leucopenia y neutropenia, agregando riesgo para otros tipos de infecciones, especialmente, bacterias y hongos. Este fármaco requiere ajustes de acuerdo con la función renal. Otro problema es la resistencia a este fármaco. En ese las alternativas son Foscarnet o Cidofovir, efectivos, pero más tóxicos.

Otro escenario para considerar es la reactivación tardía del CMV al término de las profilaxis o del tratamiento.

Hablamos de infección refractaria probable cuando hay persistencia del virus después de dos semanas de tratamiento, y si hay un incremento de la replicación viral, hablamos de una infección refractaria demostrada. Reservamos el término infección resistente cuando demostramos la presencia de mutaciones, siendo las más conocidas las UL 54 y UL 97, ambas accesibles a medir en nuestro país.

Hay dos buenas noticias en este tema, contamos con dos nuevas drogas, el Letermovir y el Marivaril. El Letermovir es una droga que tiene actividad pura contra el citomegalovirus. A diferencia del ganciclovir, que tiene alguna acción sobre otros herpes virus, este no. No se asocia a resistencia cruzada con otros anti-citomegalovirus. Cuenta con aprobación de la FDA en trasplantes precursores hematopoyéticos. Se puede usar por vía oral o intravenosa, no requiere mayor ajuste por función renal, pero no hay datos cuando el paciente tiene una VFG < 10 mL/minuto y en falla hepática. Requiere ajustes de dosis cuando se usa ciclosporina.

Una publicación del año pasado compara esta droga con el *Gold Standard*, Valganciclovir, no se detectó inferioridad de esta droga con menos depresión medular. No se desarrolló resistencia al fármaco¹.

Además, hay publicaciones de casos aislados de tratamiento exitoso con Letermovir en infecciones por virus resistentes a Valganciclovir con mutación UL 54 y UL 97. El enfermo que está con enfermedad por citomegalovirus².

La otra droga es el Maribavir, medicamento que lleva un tiempo en el mercado y su mecanismo de acción es inhibir la replicación viral del CMV. No tiene actividad sobre herpes simplex o varicela zoster. Su uso es oral, y no se requiere ajuste por función renal ni en falla hepática Child B. Tener presente que aumenta los niveles de los inmunosupresores.

En un estudio publicado el año 2022, se comparó Maribavir contra la terapia elegida por los tratantes en casos de CMV resistente en Tx de órganos sólidos y hematopoyéticos. La frecuencia de efectos adversos, básicamente en neutropenia, fue baja, 9,4% versus 22% en los que usaron otras terapias³.

COVID-19

La infección con COVID 19 en un paciente Tx renal son las mayores complicaciones graves y mayor mortalidad.

La primera medida de intervención con estos pacientes la vacuna, todos los transplantados/as deben vacunarse, pero, lamentablemente, la respuesta que logran ellos son menores que en la población inmunocompetente⁴. También logramos demostrar que con el refuerzo que se hacía con las vacunas mRNA se lograba mejorar la inmunidad y, por lo tanto, esos *boosters* son extremadamente necesarios⁵.

Hoy en día hay diferentes opciones terapéuticas y profilácticas, no todas disponibles en nuestro país. Dentro de las profilácticas está el Pemivibart, para enfermedad leve a moderada en pacientes con factores de riesgo está Paxlovid, disponible en Chile, y en enfermedad moderada a grave el Remdesevir, y el objetivo demostrado con este fármaco es disminuir la probabilidad de ingreso a ventilación mecánica. Por tanto, en aquellos pacientes con mayor inmunosupresión o que han recibido Rituximab, es conveniente darles precozmente este tipo de terapias.

VIRUS BK

Uno de los grandes problemas en Tx renal es la nefropatía asociada a BK, que puede tener una prevalencia de hasta 1%, y graves complicaciones que pueden llevar a pérdida del injerto en el 40% de los casos.

Muchas personas sanas son portadoras del virus en forma asintomática, pero en los inmunosuprimidos con frecuencia se produce una enfermedad progresiva, con replicación del virus en los túbulos, en el uréter, dado que ahí es donde está alojado. Influyen también, además, de la intensidad de la inmunosupresión y los catéteres ureterales, el "Doble J", que da lugar a inflamación del endotelio ureteral, favoreciendo la replicación viral, luego la viremia y, finalmente, la nefropatía.

Desgraciadamente, la terapia antiviral no sirve y tenemos recurrir a bajar la intensidad de la inmunosupresión, pero evitando un rechazo.

El Cidofovir tiene una acción muy limitada y discutible siendo mayor su toxicidad que el beneficio⁶. El Ciprofloxacino ya no se recomienda como terapia preventiva⁷.

INMIGRACIÓN Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN CHILE

En este momento encuesta Casen 2022 muestra que el 8,8% de la población de nuestro país corresponde a migrantes⁸. Ello es un fenómeno social positivo en muchos aspectos, pero que nos obliga como médicos a tener presente los cambios epidemiológicos asociados. Por ello, en caso de donantes y receptores de Tx es importante saber el país de origen, ya que las prevalencias de enfermedades son diferentes en cada país.

Tuberculosis (TBC)

En TBC tenemos una situación bastante controlada, pero en Perú contribuye con un 13% de los casos de América Latina, después de Brasil que tiene el 33%, pero tenemos muy pocos inmigrantes brasileros, con el agravante que en Perú la tasa de TBC multi-resistentes es muy elevada⁹.

Esto es un problema en Tx. ya que puede haber transmisión de enfermedad en la donación. El riesgo de TBC en un trasplantado es 20 a 50 veces mayor que en el resto de la población, y la mortalidad de la tuberculosis en un trasplantado es mucho mayor, 9 a 17%.

Otras infecciones que tenemos que considerar son el Dengue, HTLV, Leishmania, Strongiloidosis, Malaria, Chagas y hongos endémicos como coccidoides, paracoxidoides, histoplasmosis. También se ha observado transmisión de Dengue desde el donante al receptor. Así que, por lo tanto, hay que tenerlo presente.

Para la infección por HTLV, presente en los otros países, en Chile es rara, no hay ninguna medida específica de tratamiento, y el enfermo debería saber que está recibiendo un órgano HTLV (+) y los riesgos que puede llevar años después: leucemia o paraparesia espástica.

La Malaria también puede ser transmitida al receptor. Ella está presente en Venezuela, Colombia, Ecuador y Brasil. Tenemos que preguntar ese antecedente.

Enterobiasis

La enterobiasis es una enfermedad parasitaria causada por el parásito *Enterobius vermicularis*, también conocido como oxiuro que produce síntomas típicos: Prurito en la región anal, dolor abdominal, irritabilidad. En inmunosuprimidos puede generar una infección invasiva y las larvas invaden produciendo una infección diseminada con riesgo incluso de fallecer por esta complicación. El tratamiento, generalmente, consiste en medicamentos antiparasitarios y medidas de higiene para prevenir la reinfestación.

REFERENCIAS

1. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, et al. Letemovir vs. Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(1):33-42.
2. Ortiz F, Lempinen M, Aaltonen S, Koivuviita N, Helanterä I. Letemovir treatment for CMV infection in kidney and pancreas transplantation: A valuable option for complicated cases. *Clin Transplant*. 2022;36(2):e14537.
3. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75(4):690-701.
4. Balcells ME, Le Corre N, Durán J, Ceballos ME, Vizcaya C, Mondaca S, et al. Reduced Immune Response to Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine in a Cohort of Immunocompromised Patients in Chile. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e594-e602.
5. Dib M, Le Corre N, Ortiz C, García D, Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, et al. SARS-CoV-2

- vaccine booster in solid organ transplant recipients previously immunised with inactivated versus mRNA vaccines: A prospective cohort study. *Lancet Reg Health Am.* 2022;16:100371.
6. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, et al. ECIL-6 Group. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):12-21.
 7. Song TR, Rao ZS, Qiu Y, Liu JP, Huang ZL, Wang XD, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in preventing BK polyomavirus infection after renal transplant: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(3):152-9.
 8. Encuesta Casen 2022: 8,8% de la población en Chile es migrante. Encuesta CASEN 2022, serviciomigraciones.cl (publicado el 02-07-2022).
 9. TBC en las Américas. Informe Regional OPS -OMS 2021.