

IV congreso
de la Sociedad
Española
de Trasplante

del 6 al 8 de mayo 2016



Santander

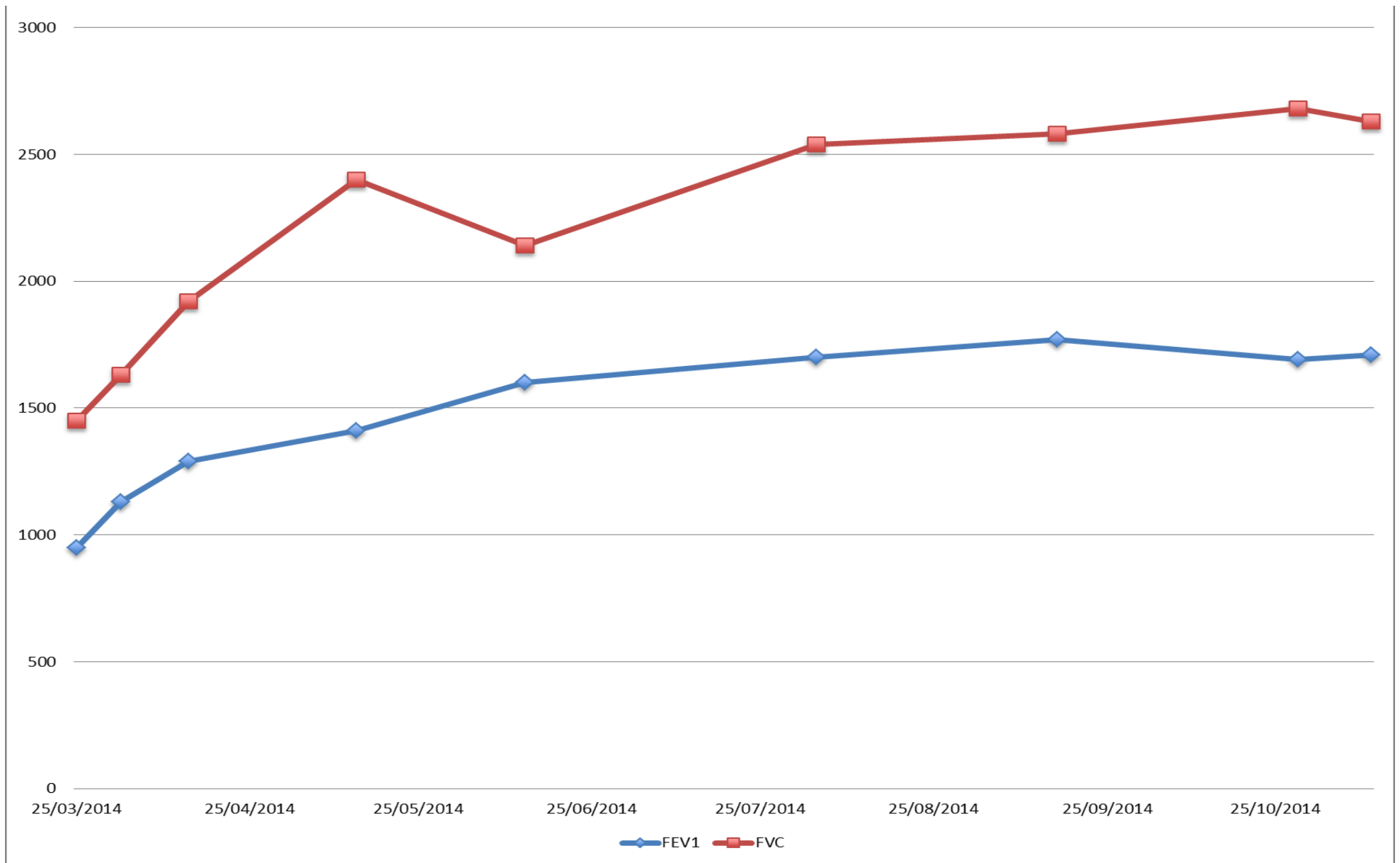
La infección en el TOS a través de casos clínicos interactivos. Caso nº1.

Dr. R. San Juan.

Unidad de E. Infecciosas.
H.U 12 de Octubre I+12

- ✓ Mujer de 22 años. IMC: 17 Kg/m²
- ✓ Fibrosis quística.
- ✓ Tx bilateral en Marzo 2014.
- ✓ Sin complicaciones en post-Tx inmediato.
- ✓ Inducción con timoglobulina. IS mantenimiento: Prednisona (20 mg/24h), Tacrolimus y Micofenolato.
- ✓ Seroestatus CMV : D+/R-
- ✓ Profilaxis con valganciclovir VO 900 mg/24h.

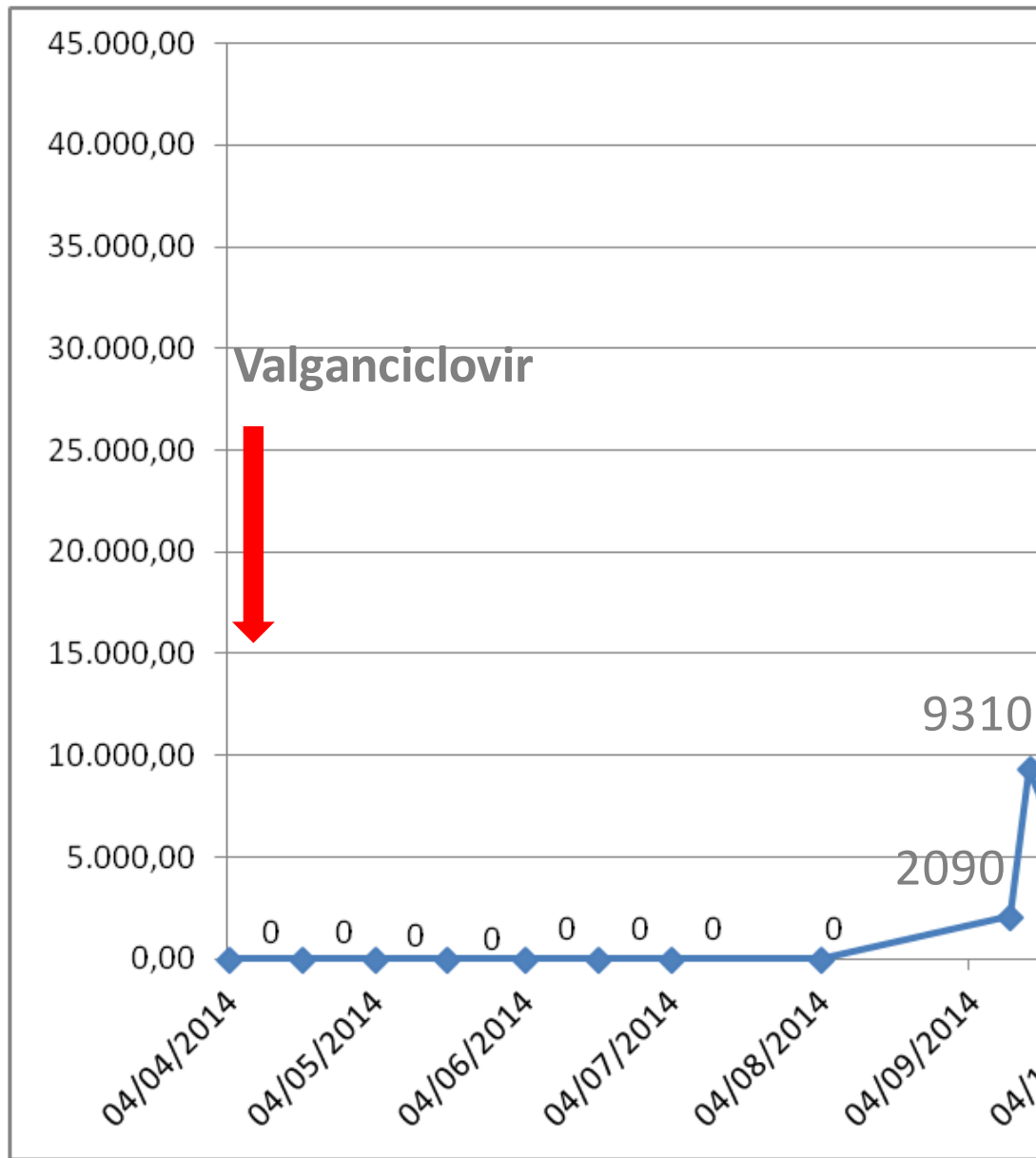
Función pulmonar tras el trasplante



UI/ml

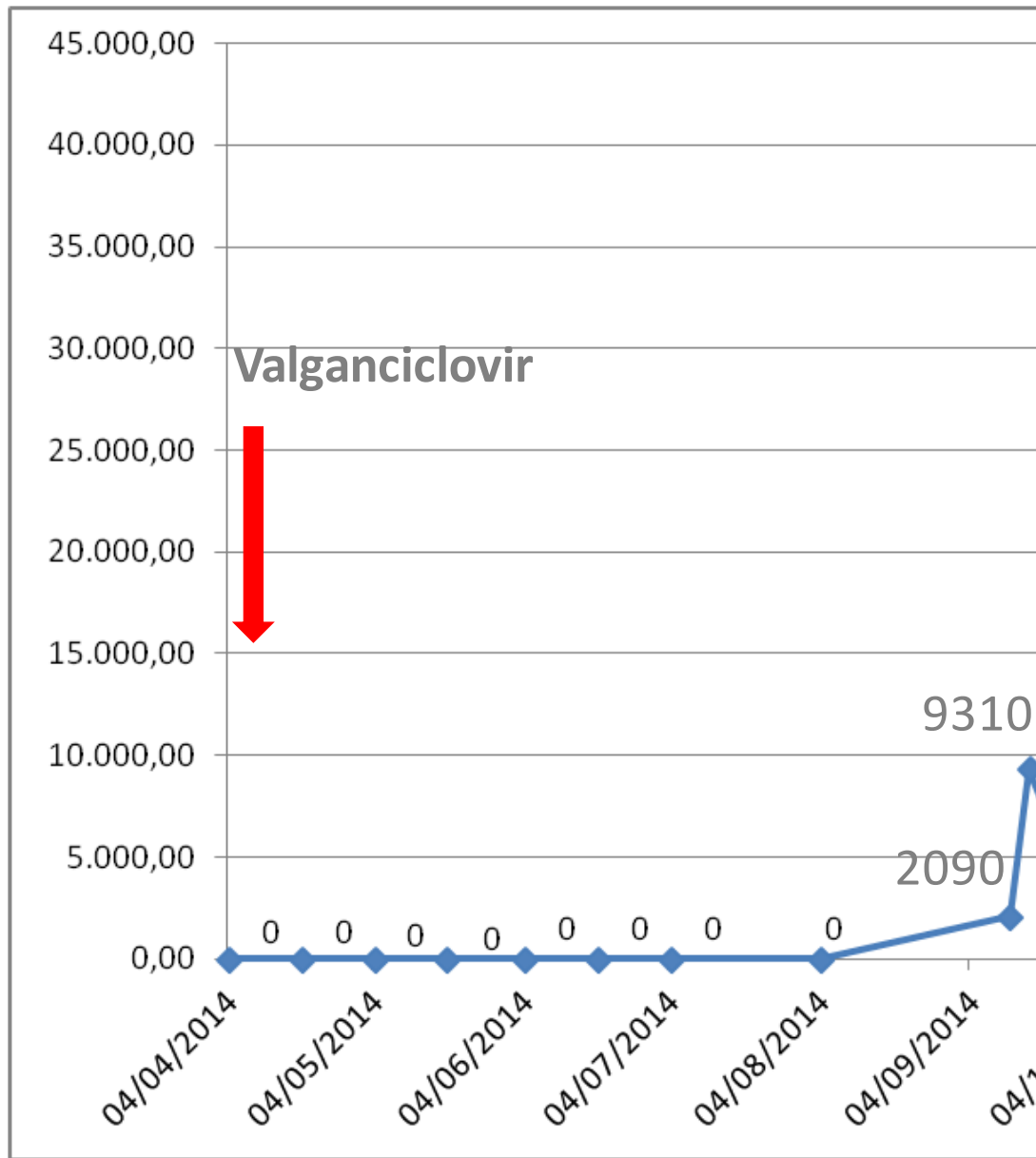


UI/ml



◆ Mes 5 post-Tx
◆ ¡Bajo profilaxis!

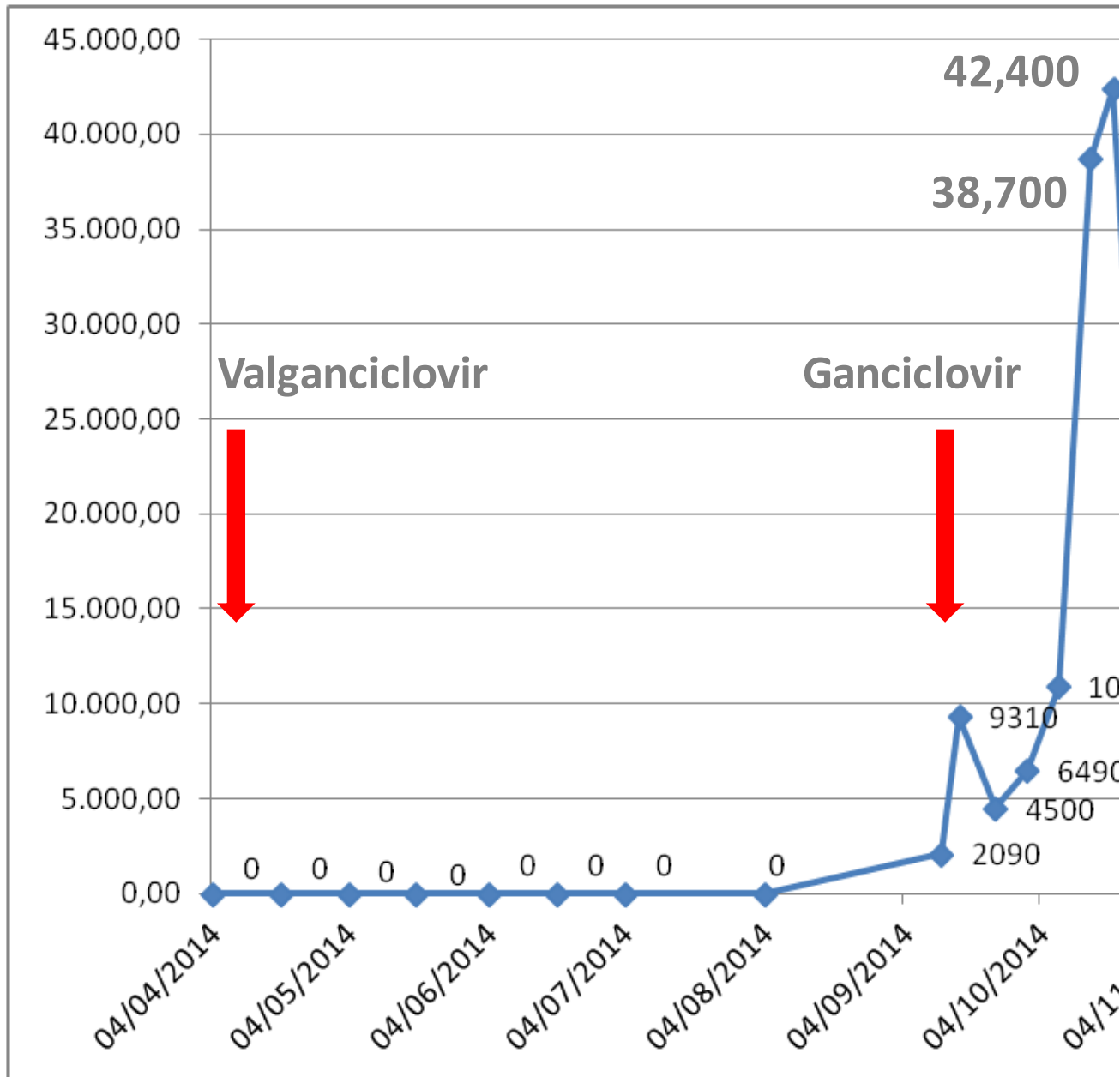
UI/ml



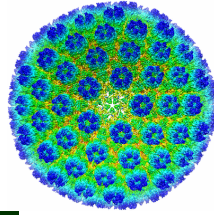
- ◆ Mes 5 post-Tx
- ◆ iBajo profilaxis!

✓ Se inicia Ganciclovir IV
(5 mg/Kg/12h) +
Gammaglobulina IV Anti-CMV

UI/ml



¿Qué está pasando?



Análisis genotípico
de R a ganciclovir

DINÁMICA VIRAL

RESISTENCIA

**Fracaso
viroológico
VGCV-GcV**

Imunosupresores.
Madurez inmun.CMV-esp

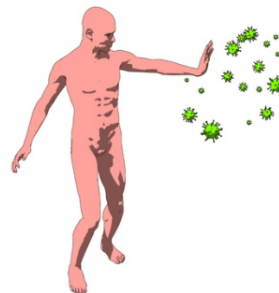
Ajustes por toxicidad-insuf.renal
Variabilidad individual

INMUNIDAD CMV

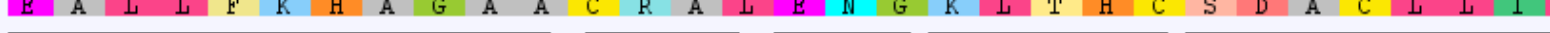
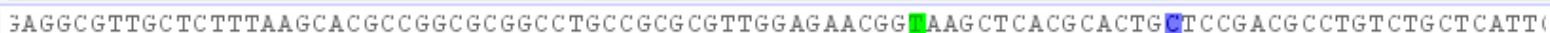
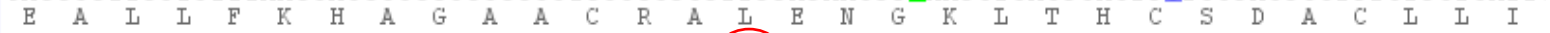
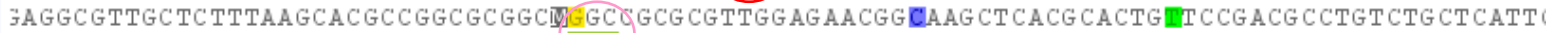
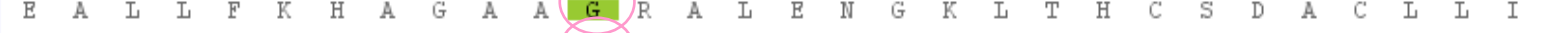
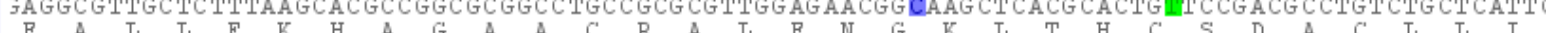
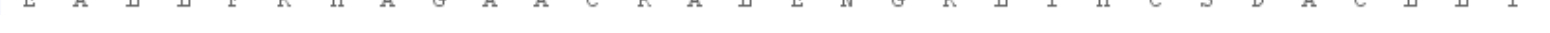
INFRADOSIFICACIÓN

Determinación IMC CMV-específica

Medición niveles

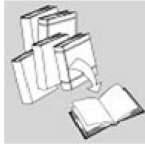


- ✓ Respuesta celular inmune T CMV-específica :
12 clas/ μ L (Dr. Navarro – Hospital Universitario Valencia)
- ✓ ¿CMV resistente a ganciclovir?

	581	592	595
Consensus			
Frame 1			
Identity			
3. AD169 Reads Asse...			
Frame 1			
4. 7 Consensus extracti...			
Frame 1			
5. 4 Consensus extracti...			
Frame 1			
6. 3 Consensus extracti...			
Frame 1			
7. 5 Consensus extracti...			
Frame 1			
8. 1 Consensus extracti...			
Frame 1			

UL-97 Mutación C592G– resistencia bajo grado
 Mutación L595S – resistencia alto grado

REVIEW



Human cytomegalovirus antiviral drug resistance in hematopoietic stem cell transplantation: current state of the art

Ana Bela Campos^{1,3}, Joana Ribeiro^{1,2,3}, David Boutolleau^{4,5,6} and Hugo Sousa^{1,2*}

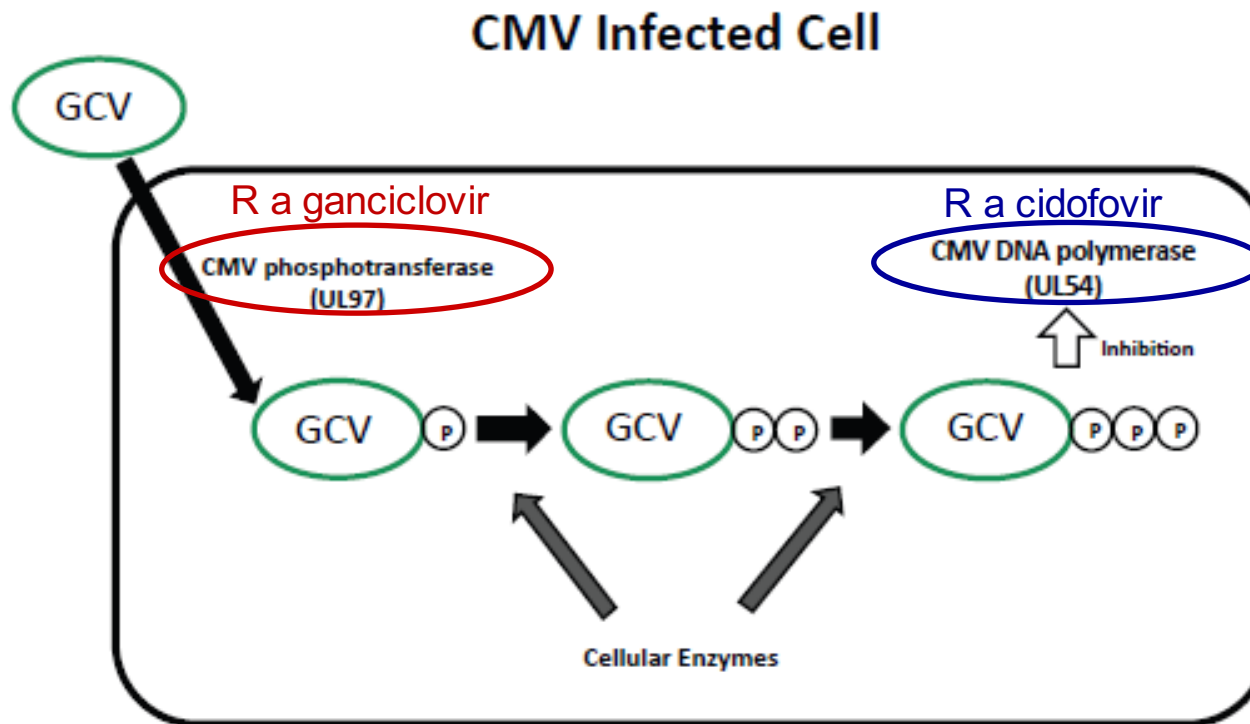
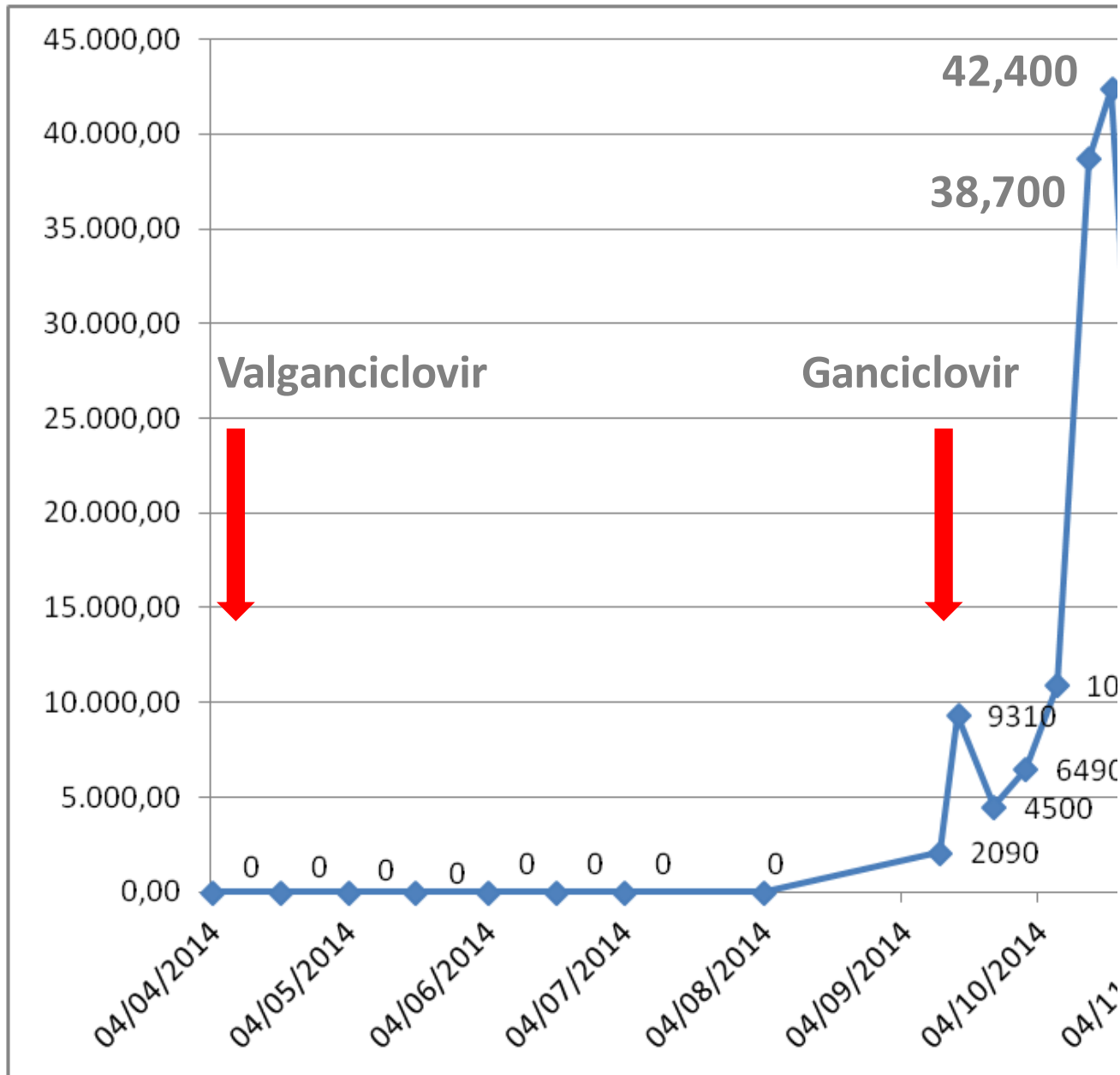


Figure 1: Mechanism of action of Ganciclovir in CMV infection.

UI/ml



¿Actitud a seguir?

(*Transplantation* 2013;95: 1015–1020)

Use of High-Dose Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Replication in Solid Organ Transplant Patients With Ganciclovir Resistance-Inducing Mutations

Irene Gracia-Ahufinger,¹ Juan Gutiérrez-Aroca,¹ Elisa Cordero,² Elisa Vidal,³ Sara Cantisán,⁴ Domingo del Castillo,⁵ Cecilia Martín-Gandul,⁶ Antonio Rivero,³ and Julián Torre-Cisneros^{3,7}

TRANSPLANT
INTERNATIONAL

Transplant International ISSN 0934-0874

CASE REPORT

Successful outcome of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in organ transplant recipients after conversion to mTOR inhibitors

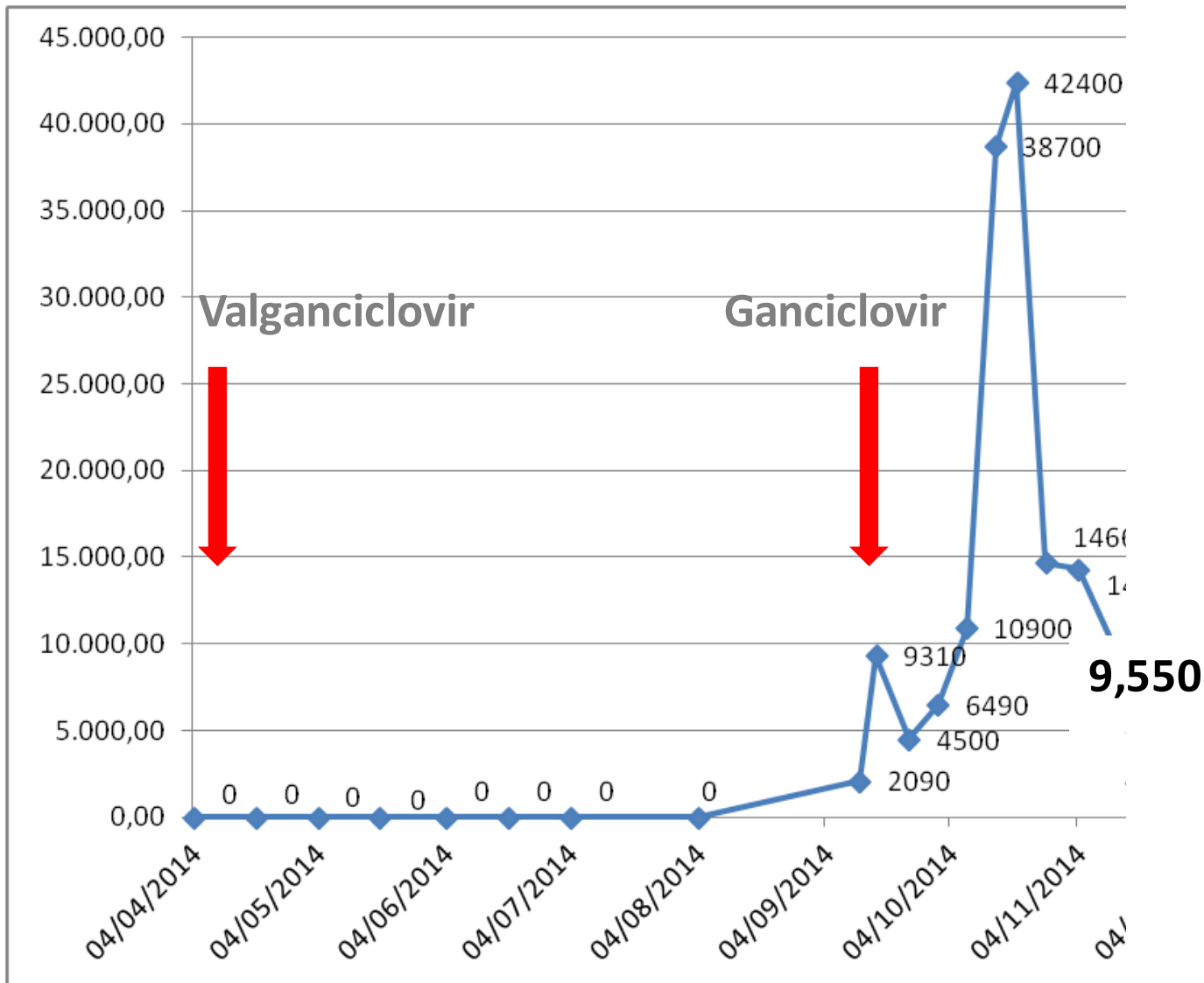
N. Sabé,¹ J. González-Costello,² I. Rama,³ J. Niubó,⁴ M. Bodro,¹ J. Roca,² J M. Cruzado,³ N. Manito² and J. Carratalà¹

- ✓ Ganciclovir IV (10 mg/Kg/12h)
- ✓ Cambio de micofenolato por everolimus

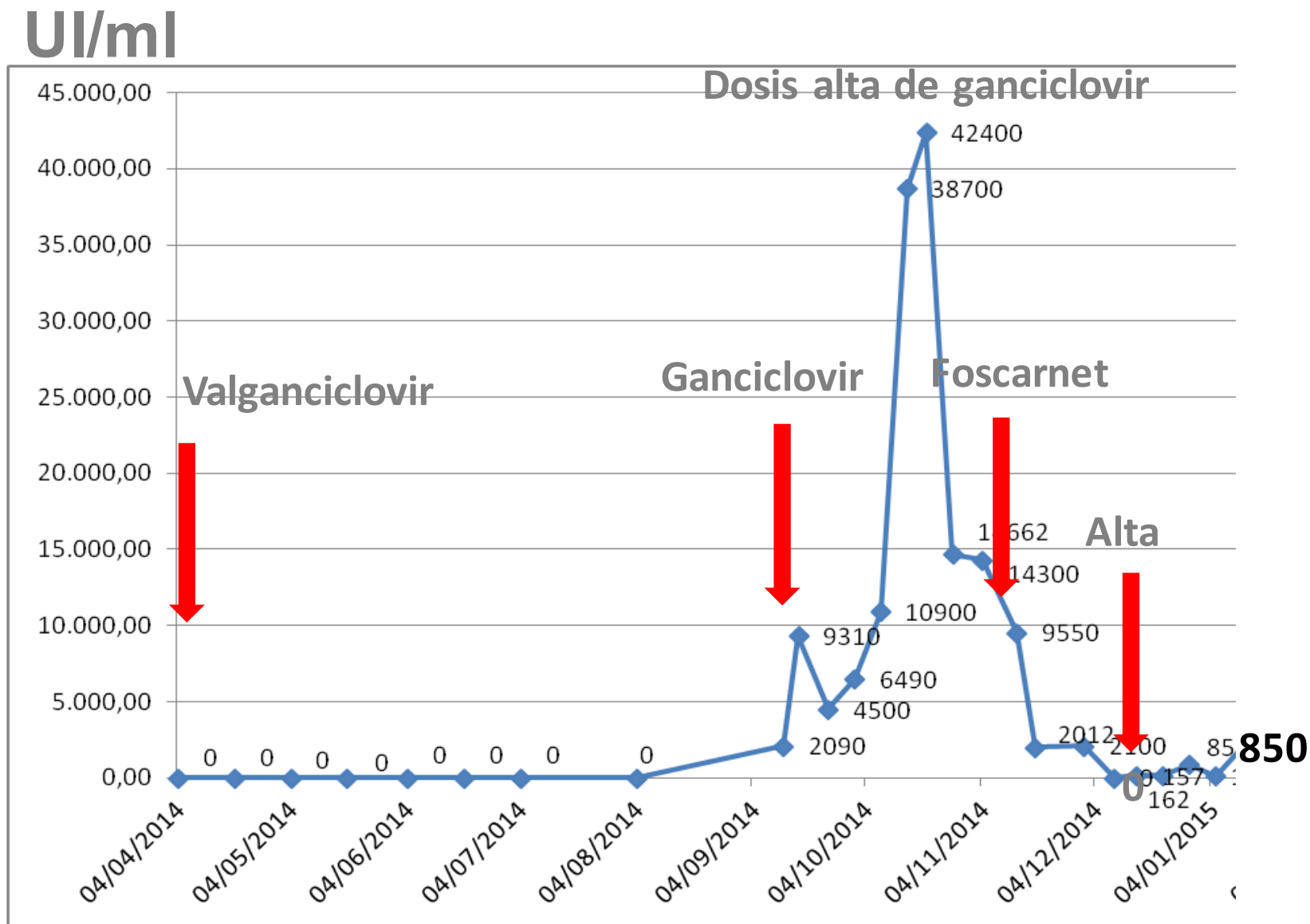
✓ Citopenia por altas dosis de ganciclovir
(a pesar de GM-CSF)

UI/ml

Ganciclovir a dosis altas



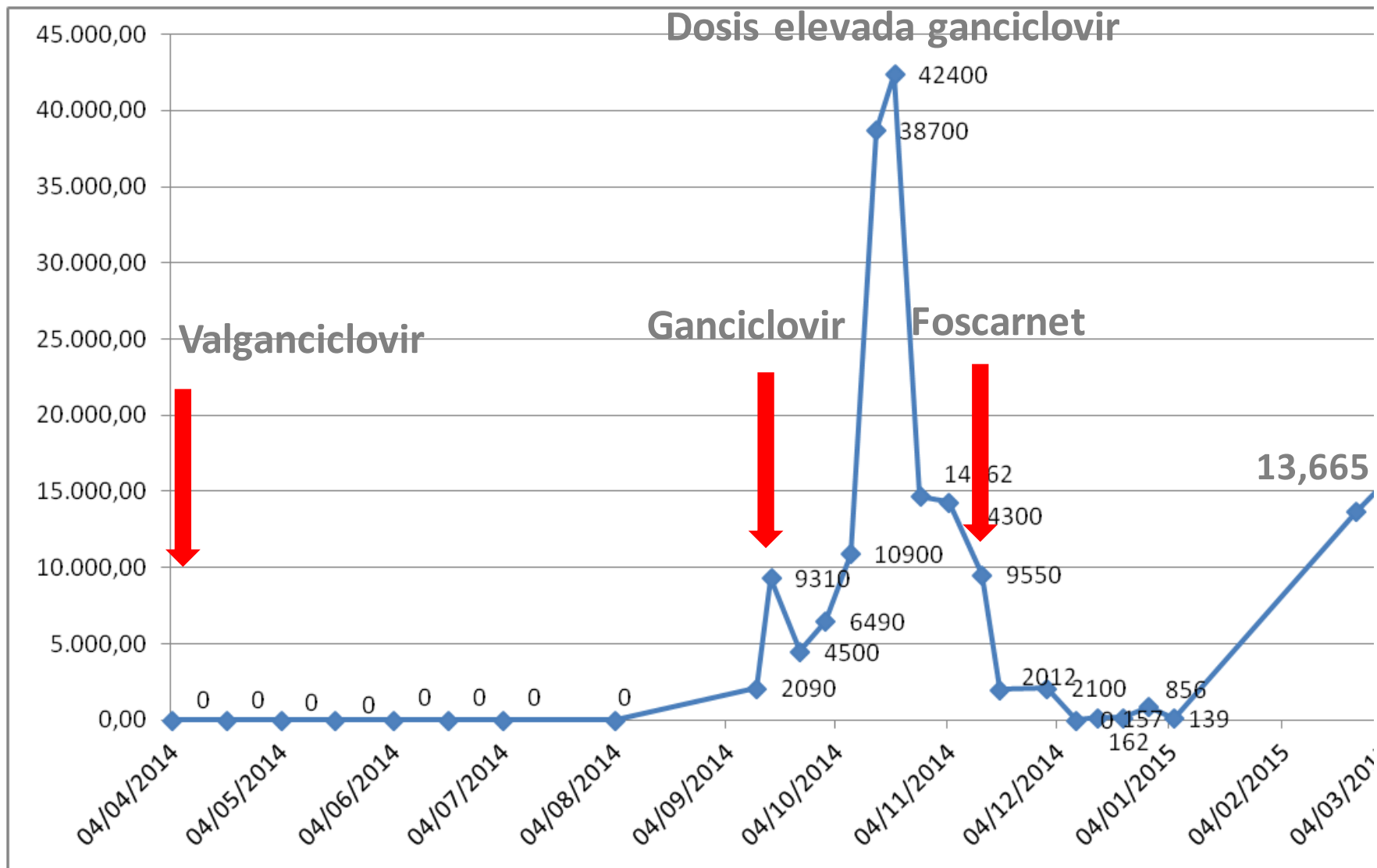
◆ ... se inicia foscarnet.



◆ Deterioro de función renal e hipomagnesemia

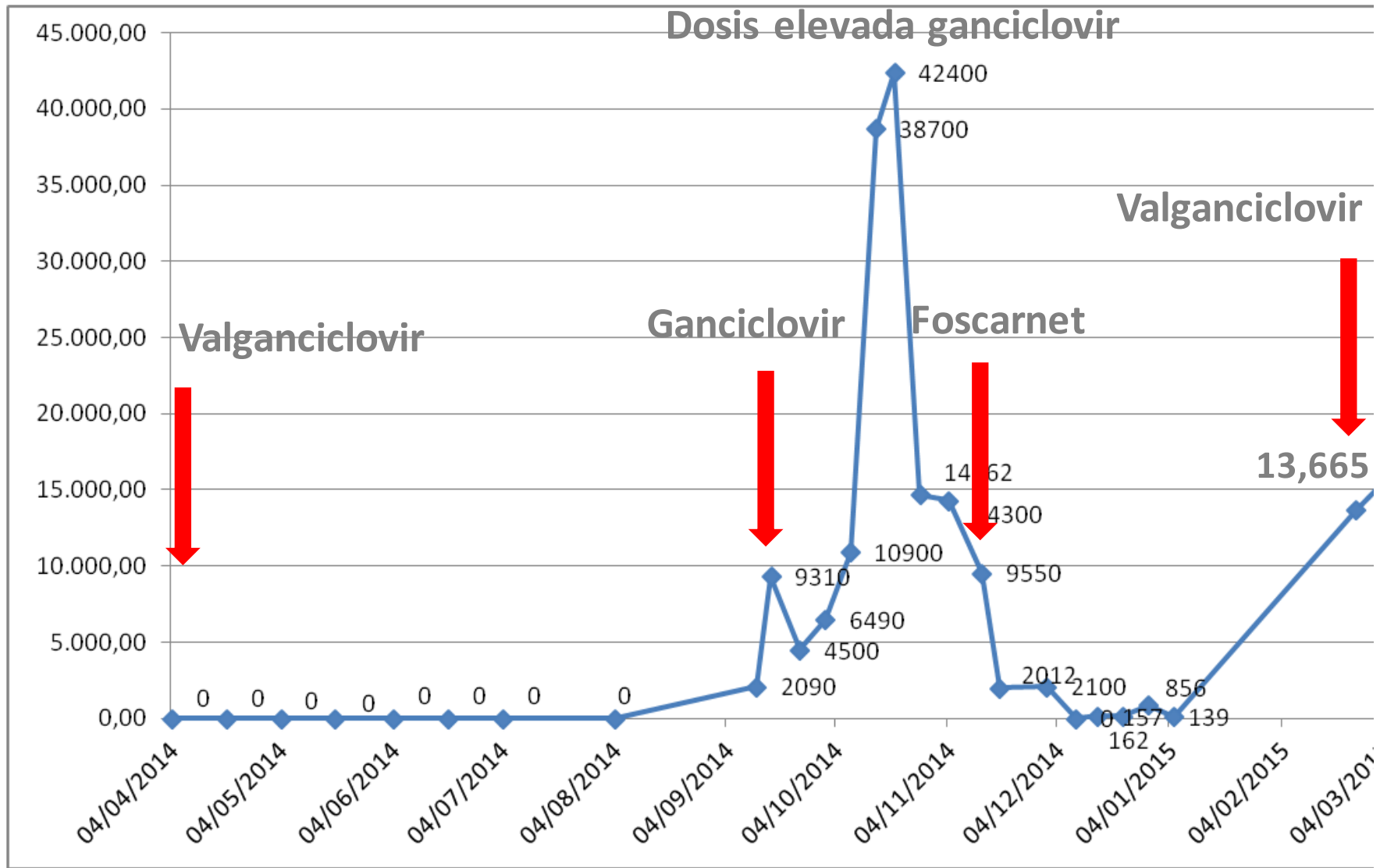
♦ La paciente sigue asintomática

UI/ml

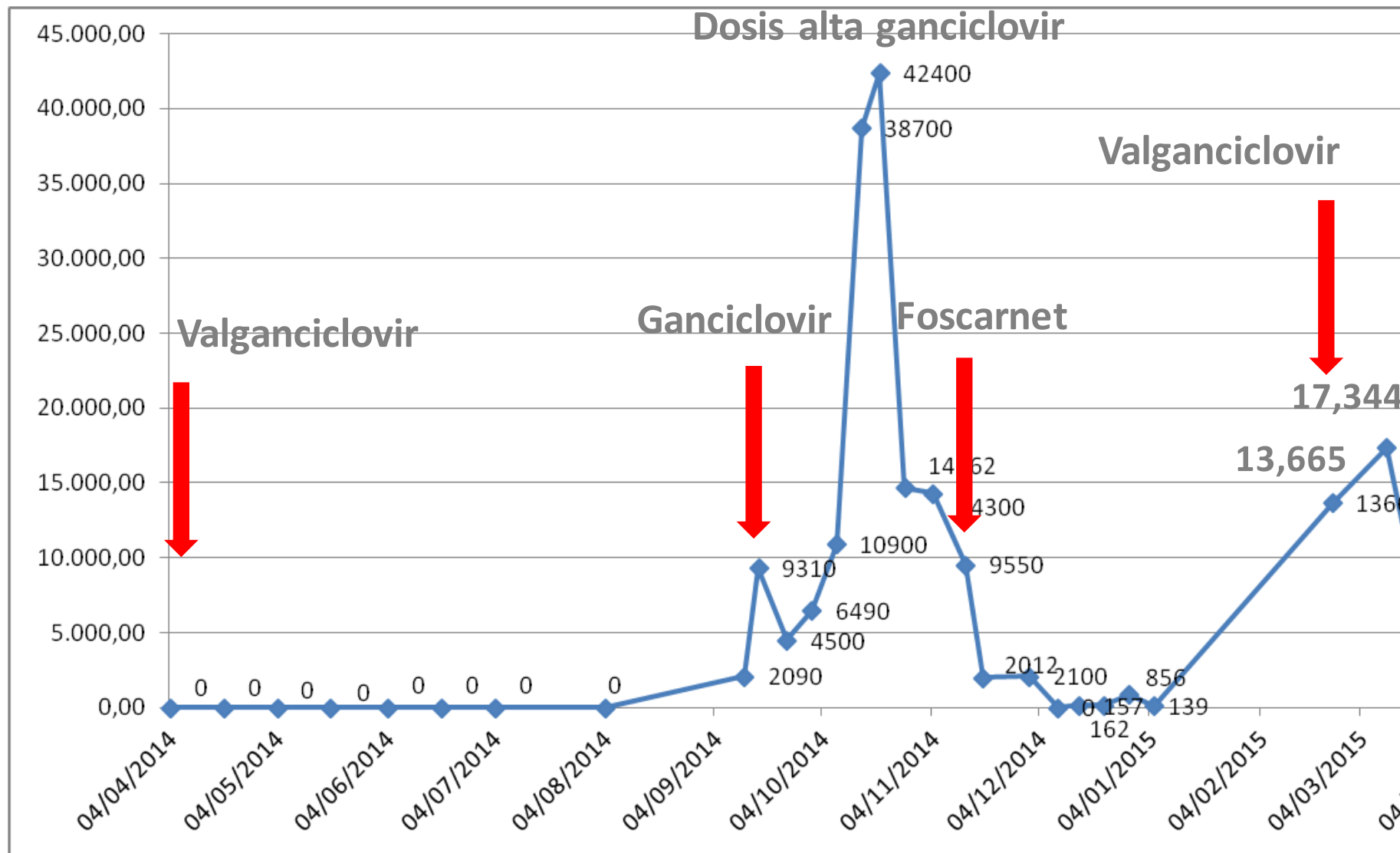


◆ ¡Asintomático!

UI/ml



UI/ml



?

- ✓ Maribavir?
 - ✓ Brincidofovir?
 - ✓ Letemovir?
-
- ✓ Leflunomida?
 - ✓ Artesunato?

- ✓ Maribavir?
- ✓ Brincidofovir? ➤ Imposible de obtener
- ✓ Letemovir?

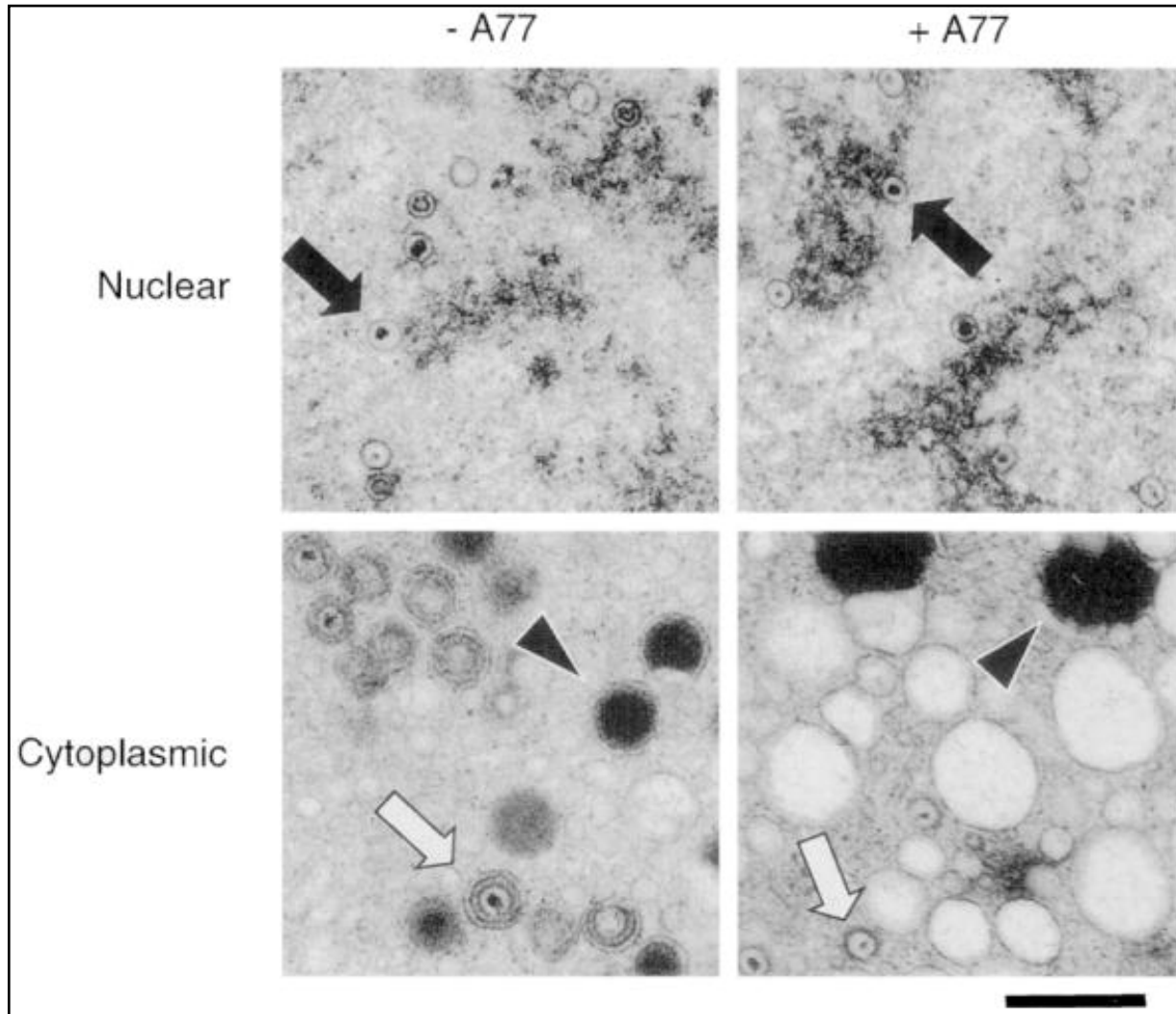
- ✓ Leflunomida?
- ✓ Artesunato? ➤ Dudas acerca de eficacia

**First Report of Successful Treatment of
Multidrug-Resistant Cytomegalovirus Disease with the
Novel Anti-CMV Compound AIC246 (Letemovir)**

D. R. Kaul^{a,*}, S. Stoelben^b, E. Cober^c, T. Ojo^d,
E. Sandusky^a, P. Lischka^b, H. Zimmermann^b and
H. Rubsamen-Schaeff^b

Am J Transplant 2011; 11: 1079-84

Figure 10



**NOVEL MECHANISM OF INHIBITION OF
CYTOMEGALOVIRUS BY THE EXPERIMENTAL
IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT LEFLUNOMIDE^{1,2}.**

Waldman, W; Knight, Deborah; Lurain, Nell; Miller, Daniel; Sedmak, Daniel; Williams, James; Chong, Anita

Transplantation. 68(6):814-825, September 27, 1999.

Figure 10 . A77 1726 (leflunomide) impairs the acquisition of tegument by viral nucleocapsids. Transmission electron micrographs of CMV VHL/E-infected HUVEC incubated for 4 days in the presence or absence of 200 [μ]M A77 1726. Viral nucleocapsids (black arrows); cytoplasmic virions (white arrows); viral dense bodies (black arrowheads); bar=500 nm.

Utility of Leflunomide in the Treatment of Complex Cytomegalovirus Syndromes

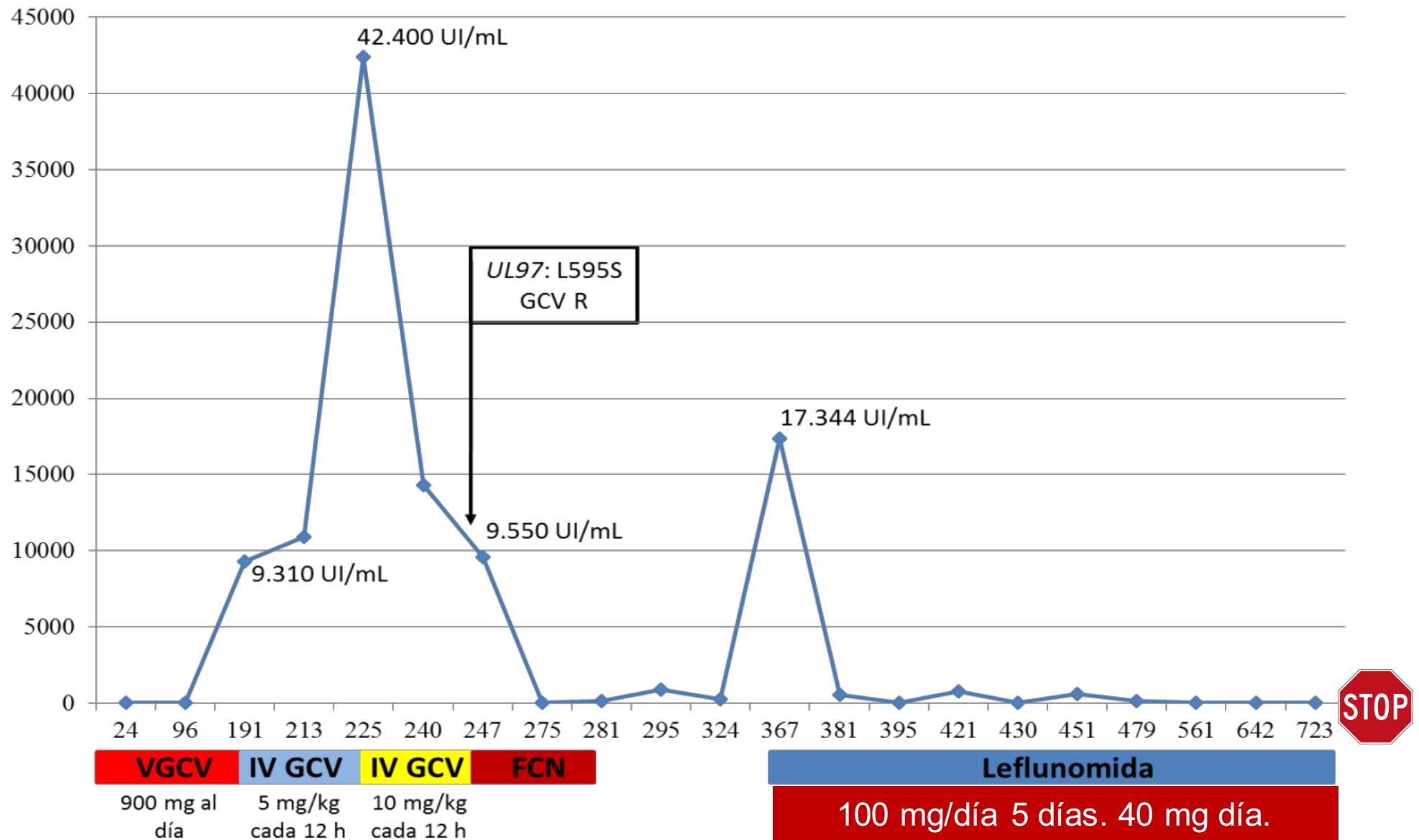
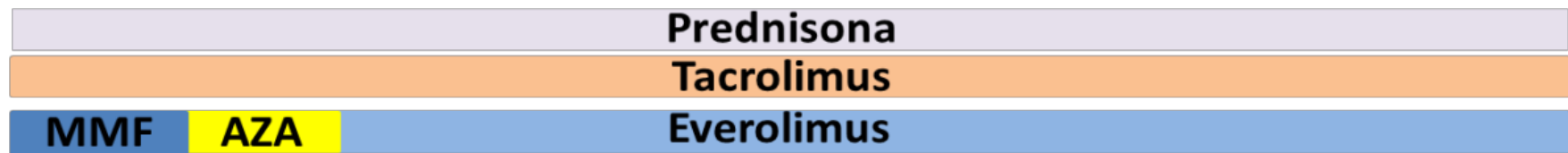
Robin K. Avery,^{1,12,13} Sherif B. Mossad,^{1,12} Emilio Poggio,^{2,12} Michelle Lard,^{2,12} Marie Budev,^{3,12} Brian Bolwell,^{4,12} W. James Waldman,^{5,6} William Braun,^{2,12} Steven D. Mawhorter,^{1,12} Richard Fatica,^{2,12} Venkatesh Krishnamurthi,^{7,12} James B. Young,^{8,12} Rabin Shrestha,^{1,12} Brian Stephany,^{2,12} Nell Lurain,^{9,10} and Belinda Yen-Lieberman¹¹

Transplantation 2010; 90: 419-26

Use of Leflunomide in Renal Transplant Recipients with Ganciclovir-Resistant/Refractory Cytomegalovirus Infection: A Case Series from the University of Chicago

W. James Chon^a Pradeep V. Kadambi^e Chang Xu^a Yolanda T. Becker^b
Piotr Witkowski^b Kenneth Pursell^c Brenna Kane^d
Michelle A. Josephson^a

Case Rep Nephrol Dial 2015; 5: 96-105



Experiencia con el uso de leflunomida como tratamiento de rescate frente a Citomegalovirus en trasplante pulmonar P-106

JT Silva (1), V Pérez-González (2), F López Medrano (1), R Alonso Moralejo (2), R San-Juan (1), M Fernández-Ruiz (1),
Calle (1), A de Pablo-Gafas (2), JM Aguado (1)

G Maestro de la

1 Unidad de Enfermedades Infecciosas, 2 Servicio de Neumología, Unidad de Trasplante Pulmonar

Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), Universidad Complutense, Departamento de Medicina, Madrid

Tabla 1. Características basales de los 5 pacientes y tratamiento anti-CMV previo a leflunomida

Paciente	Edad Género	Enfermedad de base	Estado serológico D/R para CMV	Tratamiento inmunosupresor tras el trasplante	Tto antiviral	Efectos adversos	Mutaciones documentadas
1	22 / M	Fibrosis quística	D+/R-	FK+MMF+PDN	GCV, FCN	Mielotoxicidad por GCV, hipomagnesemia 2º a FCN	L595S (<i>UL97</i>)
2	50 / H	Neumonía intersticial usual	D+/R-	FK+MMF+PDN	(V)GCV, CMVlg	-----	-----
3	51 / H	Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)	D+/R+	FK+MMF+PDN	GCV, CMVlg, FCN	Mielotoxicidad por GCV, insuficiencia renal por FCN	-----
4	61 / H	EPOC	D+/R-	CsA+AZA+PDN	(V)GCV, CMVlg,	Mielotoxicidad por GCV	M460I (<i>UL97</i>) D413N (<i>UL54</i>)
5	60 / M	Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)	D+/R+	FK+MMF+PDN	(V)GCV	Mielotoxicidad por GCV	-----

AZA: azatioprina; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CMV: citomegalovirus; CMVlg: Inmunoglobulina IV anti-CMV; CsA: ciclosporina; D: donante; FCN: foscarnet; FK: tacrolimus; GCV: ganciclovir; LEF: leflunomida; MMF: micofenolato mofetilo; PDN: prednisona; R: receptor; VGCV: valganciclovir

Experiencia con el uso de leflunomida como tratamiento de rescate frente a Citomegalovirus en trasplante pulmonar **P-106**

JT Silva (1), V Pérez-González (2), F López Medrano (1), R Alonso Moralejo (2), R San-Juan (1), M Fernández-Ruiz (1),
Calle (1), A de Pablo-Gafas (2), JM Aguado (1)

G Maestro de la

1 Unidad de Enfermedades Infecciosas, 2 Servicio de Neumología, Unidad de Trasplante Pulmonar
Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), Universidad Complutense, Departamento de Medicina, Madrid

Figura 1. Evolución del paciente 1

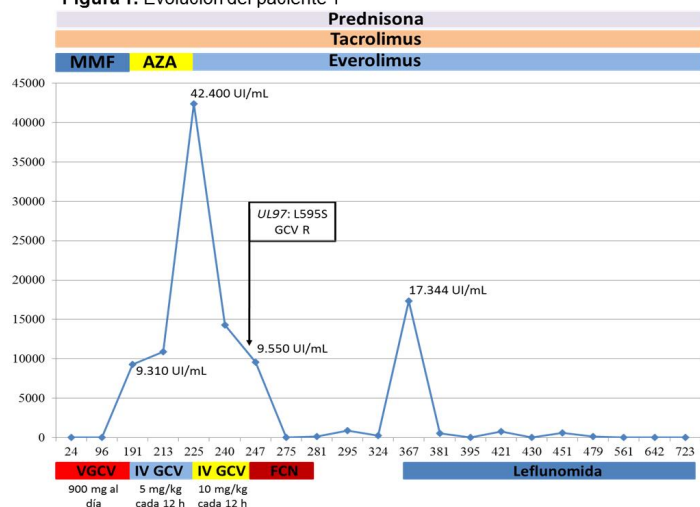


Figura 2. Evolución del paciente 2

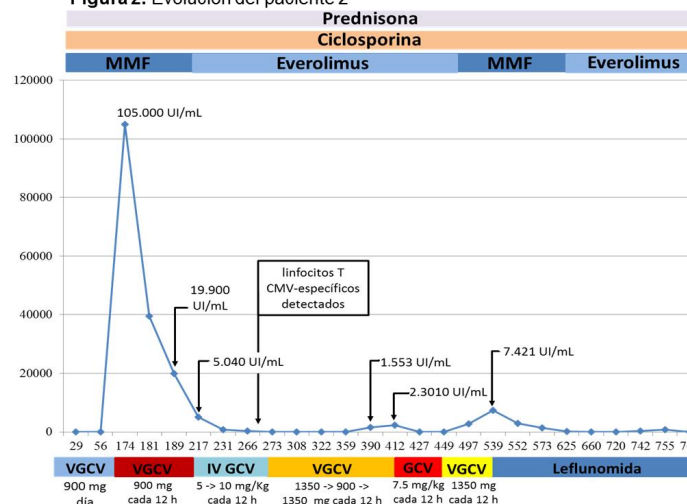
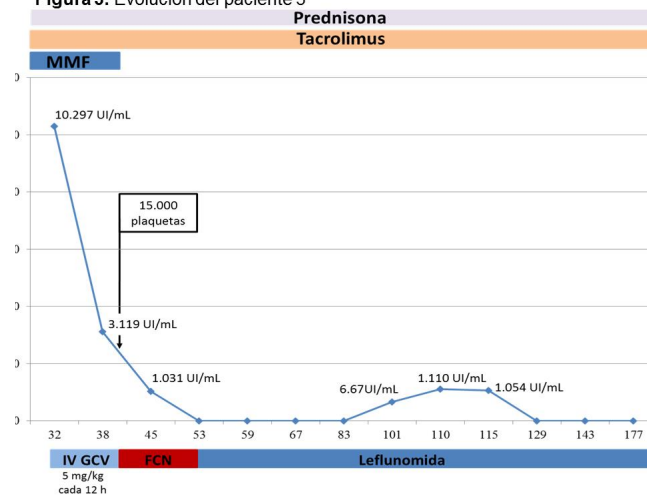


Figura 3. Evolución del paciente 3



Experiencia con el uso de leflunomida como tratamiento de rescate frente a Citomegalovirus en trasplante pulmonar **P-106**

JT Silva (1), V Pérez-González (2), F López Medrano (1), R Alonso Moralejo (2), R San-Juan (1), M Fernández-Ruiz (1),
Calle (1), A de Pablo-Gafas (2), JM Aguado (1)

G Maestro de la

1 Unidad de Enfermedades Infecciosas, 2 Servicio de Neumología, Unidad de Trasplante Pulmonar

Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), Universidad Complutense, Departamento de Medicina, Madrid

Figura 4. Evolución del paciente 4

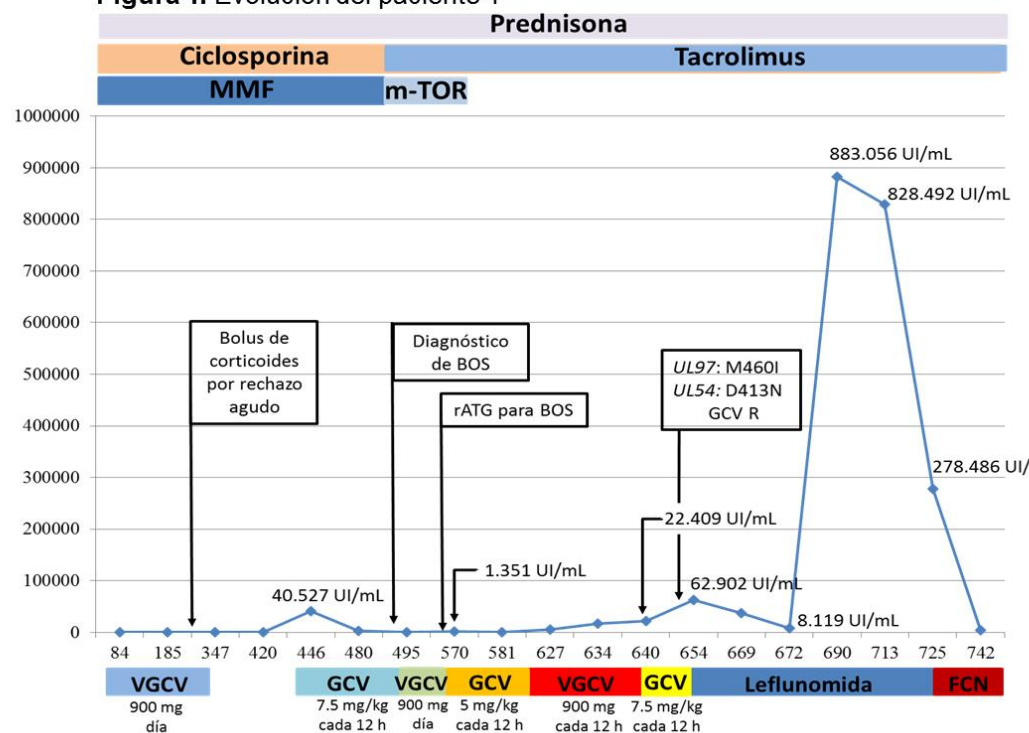
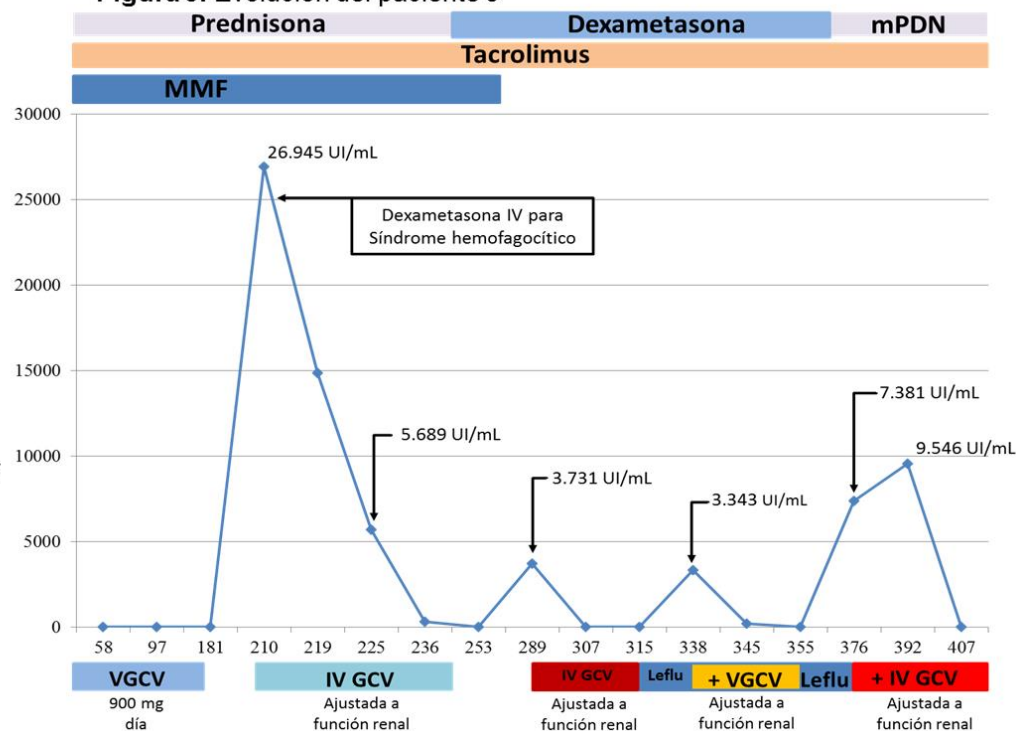


Figura 5. Evolución del paciente 5



Experiencia con el uso de leflunomida como tratamiento de rescate frente a Citomegalovirus en trasplante pulmonar P-106

JT Silva (1), V Pérez-González (2), F López Medrano (1), R Alonso Moralejo (2), R San-Juan (1), M Fernández-Ruiz (1),
Calle (1), A de Pablo-Gafas (2), JM Aguado (1)

G Maestro de la

1 Unidad de Enfermedades Infecciosas, 2 Servicio de Neumología, Unidad de Trasplante Pulmonar
Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre" (i+12), Universidad Complutense, Departamento de Medicina, Madrid

Paciente	CV al iniciar LEF (UI/ml)	Tiempo hasta negativización de la CV (meses)	Tto con LEF (meses)	Tratamiento antiviral concomitante	CV al suspender LEF (UI/mL)	Efectos adversos 2º a LEF	Evolución
1	17.344	1	12	-----	0	-----	Supresión de la CV
2	7.421	4	7 ^a	-----	-----	-----	Supresión de la CV
3	0	-----	4 ^a	-----	-----	-----	Supresión de la CV
4	883.056	-----	2	-----	278.486	-----	Fracaso terapéutico ^b
5	0	-----	3	VGCV	9.546	-----	Fracaso terapéutico ^c

CMV: Citomegalovirus; CV: Carga viral; D: donante; FCN: foscarnet; GCV: ganciclovir; LEF: leflunomida; R: receptor

^aSigue en tratamiento con leflunomida

^bLa leflunomida fue sustituida por FCN; el receptor desarrolló una insuficiencia renal aguda y falleció por distrés respiratorio agudo secundario a BOS y edema pulmonar.

^cSe añadió GCV al tratamiento, con reducción progresiva de la viremia. Sin embargo, la paciente presentó un empeoramiento importante de su insuficiencia renal crónica, acompañándose de acidosis metabólica, siendo *exitus*.

◆ ... y si todas estas medidas fracasan...

Case Report

doi: 10.111

Adoptive T Cell Immunotherapy for Treatment of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Disease in a Renal Transplant Recipient

N. Macesic¹, D. Langsford², K. Nicholls²,
P. Hughes², D. J. Gottlieb³, L. Clancy⁴,
E. Blyth^{3,5}, K. Micklethwaite⁴, B. Withers³,
S. Majumdar¹, S. Fleming⁶ and J. Sasadeusz^{1,*}

◆ Am J Transplant 2015; 15: 827-32

CASE REPORT

Adoptive T-cell immunotherapy for ganciclovir-resistant CMV disease after lung transplantation

Chien-Li Holmes-Liew^{1,2}, Mark Holmes^{1,2}, Leone Beagley³, Peter Hopkins^{4,5}, Daniel Chambers^{4,5}, Corey Smith³
and Rajiv Khanna³

◆ Clin Translat Immun 2015; 4: e35

ARTICLE IN PRESS

Transplantation Reviews xxx (2016) xxx–xxx



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Transplantation Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trre



Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations

J. Torre-Cisneros^{a,b,*}, J.M. Aguado^{b,c,**}, J.J. Caston^{b,d}, L. Almenar^e, A. Alonso^f, S. Cantisán^a, J. Carratalá^{b,g}, C. Cervera^h, E. Cordero^{b,i}, M.C. Fariñas^{b,j}, M. Fernández-Ruiz^c, J. Fortún^{b,k}, E. Frauca^l, J. Gavaldá^{b,m}, D. Hernándezⁿ, I. Herrero^o, O. Len^{b,m}, F. Lopez-Medrano^c, N. Manito^p, M.A. Marcos^q, P. Martín-Dávila^k, V. Monforte^r, M. Montejo^s, A. Moreno^t, P. Muñoz^u, D. Navarro^v, P. Pérez-Romero^w, A. Rodríguez-Bernot^x, J. Rumbao^y, R. San Juan^{b,c}, J.M. Vaquero^z, E. Vidal^{a,b}

for the Spanish Society of Transplantation (SET) the Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC) the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)



Muchas gracias.