

Infeción Postrasplante por CMV: Últimos Avances en el Manejo de la Enfermedad Refractaria

Toolkit para Profesionales de la Salud

Este toolkit ha sido desarrollado por **My-Ime.com** en colaboración con la **Dra. Genovefa Papanicolaou** (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York), el **Dr. Marcus Pereira** (Columbia University Irving Medical Center, Nueva York) y la **Dra. Catherine Lee** (Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle). Esta actividad ha recibido una subvención para la educación médica independiente de **Takeda**. Puede ver nuestra mesa redonda en su totalidad en **www.IME.healthcare**, donde también puede encontrar las dos viñetas clínicas presentadas.

Aproximadamente el 86 % de los donantes de sangre o de órganos son seropositivos para CMV.^{1,2} El CMV tiene tasas de incidencia de 5 a 30 % en TPH y de 8 a 75 % en TOS.^{3,4} La infección por CMV generalmente ocurre dentro de los primeros 3 a 6 meses después del trasplante, tiempo durante el cual los pacientes se encuentran altamente inmunosuprimidos.⁵

Factores de riesgo de enfermedad por CMV refractaria y/o por resistencia en receptores de TPH/TOS^{6,7}

Factores del huésped	Factores del virus
<p>TPH: CMV D-/R+ TOS: CMV D+/R- (alto riesgo), R+ (intermedio) TPH: haploidéntico, alogénico o TPH de sangre de cordón umbilical TOS: Tipo de órgano trasplantado (riesgo alto: pulmón, corazón-pulmón, trasplantes compuestos, intestino, páncreas; riesgo moderado: riñón, hígado; riesgo bajo: córnea) Exposición previa o prolongada al fármaco antiviral frente al CMV (>3 meses) Absorción y biodisponibilidad inadecuadas del fármaco antiviral frente al CMV Conversión inadecuada del profármaco antiviral oral para CMV Variación en la eliminación del fármaco antiviral CMV Niveles subterapéuticos del fármaco antiviral frente al CMV Cumplimiento deficiente con el régimen de medicamentos antivirales por parte del paciente Depleción de células T Reconstitución inmune retardada Tratamiento con anticuerpos anti-timocito EICR active (TPH) / Rechazo del injerto (SOT) Presencia de comorbilidades</p>	<p>Carga viral de CMV después de >2 semanas de un tratamiento adecuado Incapacidad para disminuir la carga viral del CMV a pesar de un tratamiento adecuado Aumento de la carga viral del CMV después de una disminución inicial durante el uso de un tratamiento adecuado Viremia intermitente con bajos niveles de CMV Altas cargas virales de CMV</p> <div style="background-color: #008080; color: white; padding: 10px; border-radius: 10px; margin-top: 10px;"> <p>La mayoría de los factores de riesgo para la resistencia al CMV también se relacionan con la TOS, además del rechazo del injerto (en lugar de la EICR) y el estado serológico del CMV.</p> </div> <div style="background-color: #e0f2f1; padding: 10px; border-radius: 10px; margin-top: 10px;"> <p>Debe garantizarse una vigilancia rutinaria durante al menos 4 a 6 semanas después de la interrupción de la profilaxis.⁸ Se recomiendan pruebas seriadas de la carga viral de CMV al menos semanalmente para monitorear la respuesta al tratamiento antiviral.^{9,10}</p> </div>

La **infección por CMV refractaria** puede ocurrir con o sin una variante genética que confiera resistencia.¹¹ Se ha documentado resistencia a (val)ganciclovir en 5–22% de los receptores de TOS, y en 1–5% de los receptores de TPH.⁹

Definición de infección/enfermedad por CMV resistente/refractaria en receptores de trasplantes⁶

Infeción por CMV refractaria	Viremia por CMV que aumenta después de ≥ 2 semanas de una terapia antiviral apropiada.
Probable infección por CMV refractaria	Carga viral persistente después de ≥ 2 semanas de terapia antiviral con la dosis adecuada.
Enfermedad por CMV refractaria de órgano diana	Empeoramiento de los signos/síntomas y/o progresión a EOD después de ≥ 2 semanas de terapia antiviral con la dosis adecuada.
Probable enfermedad por CMV refractaria de órgano diana	Ausencia de mejoría en los signos y síntomas después de ≥ 2 semanas de terapia antiviral en dosis adecuadas.
Resistencia a fármacos antivirales	Alteración genética vírica en <i>UL97</i> , <i>UL54</i> , <i>UL27</i> , <i>UL51</i> , <i>UL56</i> y <i>UL89</i> que reduce la susceptibilidad a ≥ 1 fármacos anti-CMV.

Terapia convencional para el tratamiento de la infección/enfermedad por CMV en receptores de TPH y TOS

Agente	Tratamiento (adultos) ^a		Toxicidades principales
	Inducción	Mantenimiento	
Ganciclovir (IV)	5 mg/kg BID ^b	5 mg/kg QD	Citopenia
Valganciclovir (PO)	900 mg BID ^c	900 mg QD	Citopenia
Foscarnet (IV)	90 mg/kg q 12 h or 60 mg/kg q 8 h	90 mg/kg QD	Renal, pérdida de electrolitos, GI
Cidofovir (IV, PO)	5 mg/kg/sem durante 2 semanas	5 mg/kg q2sem	Renal, cefalea, neutropenia, uveítis, iritis, GI, hipotonía ocular



a) Todos los agentes requieren ajuste de dosis en caso de disfunción renal. **b)** Si el CMV sigue siendo detectable, es posible que se requiera una evaluación adicional de enfermedades infecciosas. **c)** Inducción con 900 mg PO BID y hasta prueba negativa; considere 900 mg PO diarios adicionales para el mantenimiento después de una prueba negativa.

¿Qué aporta maribavir al arsenal terapéutico?

Maribavir actúa sobre la quinasa viral pUL97, afectando diferentes pasos de replicación en comparación con los antivirales dirigidos contra pUL54.^{10,15} Ha sido aprobado en los Estados Unidos para el **tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (edad >12 años, peso ≥35 kg) con Infección/enfermedad por CMV postrasplante refractaria al tratamiento (con o sin resistencia genotípica) con ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet.**¹⁶

Tratamiento asignado por el investigador o "Investigator assigned therapy" (IAT)
(Val)ganciclovir
Foscarnet
Cidofovir

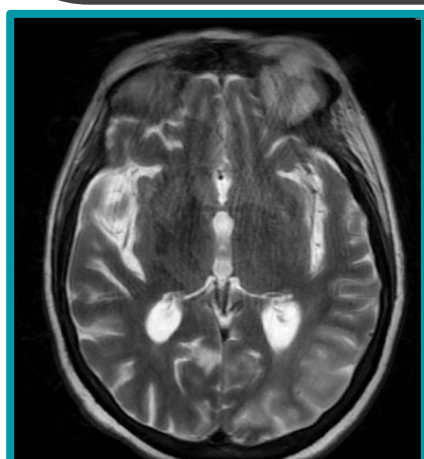
¿Qué dicen los datos?

Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado (N=352; 211 TOS, 141 TPH) de maribavir (n=235) vs. IAT (n=117) Maribavir fue superior a IAT (n=117) en la eliminación de la viremia por CMV y el mantenimiento del control de los síntomas después de la terapia en receptores de trasplantes con infección por CMV **refractaria (con o sin resistencia).**¹⁷

Reducción de la neutropenia relacionada con el tratamiento (9.4% vs. 33.9% con [val]ganciclovir).¹⁷

Reducción de la lesión renal aguda (8.5% vs. 21.3% con foscarnet).¹⁷

Eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes: disgeusia, náuseas, diarrea, vómitos y fatiga, que rara vez conducen a la interrupción del tratamiento.¹⁶



Secuencia T2 en RM mostrando cambios compatibles con encefalitis por CMV¹⁸

¡RECUERDE!

- ❖ Maribavir no tiene actividad frente a VHS/VVZ, por lo que se requiere la co-administración de profilaxis eficaz para estos virus, como (val)aciclovir.
- ❖ No se recomienda la administración concomitante con (val)ganciclovir debido al potencial antagonismo de la actividad antiviral.¹⁶
- ❖ Maribavir tiene poca penetración en el SNC y no debe usarse para tratar la enfermedad por CMV que afecte al SNC, incluida la retinitis.¹⁹ Se deben usar antivirales alternativos si se sospecha enfermedad del SNC o retinitis.¹⁹
 - *Se debe excluir la afectación del SNC por CMV en pacientes que desarrollen síntomas neurológicos mientras reciben maribavir.*

Abreviaturas: BID, dos veces al día; CMV, citomegalovirus; D+/D-, donante seropositivo/negativo; EICR, enfermedad del injerto contra el receptor; EOD, enfermedad de órganos diana; GI, gastrointestinal; IAT, "investigator-assigned therapy" o tratamiento asignado por el investigador; IV, intravenoso; RM, resonancia magnética; PO, vía oral; q, cada; QD, una vez al día; QOD, cada dos días; R+/R-, receptor seropositivo/negativo; SNC, sistema nervioso central; TOS, trasplante de órgano sólido; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos; sem, semana; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus varicela-zoster.

Referencias: **1)** Mullane KM. *Current Pulmonology Reports*. 2020;9(1):10–27. **2)** Zuhair M, et al. *Rev Med Virol*. 2019;29(3):e2034. **3)** Griffiths P, et al. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(12):759–773. **4)** Azevedo LS, et al. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):515–523. **5)** Saullo JL, et al. *Annu Rev Med*. 2023;74:89–105. **6)** Chemaly RF, et al. *Clin Infect Dis*. 2019;68(8):1420–1426. **7)** Yong MK, et al. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(12):957–967. **8)** Dadwal SS, et al. *Blood*. 2023;141(17):2062–2074. **9)** Khawaja F, et al. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(1):44–50. **10)** Kotton CN, et al. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(6):e13977. **11)** El Chaer F, et al. *Blood*. 2016;128(23):2624–2636. **12)** Razonable RR, et al. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13512. **13)** *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections*. Version 1.2023. Updated June 28, 2023. Accessed July 11, 2023. **14)** Hakki M, et al. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(9):707–719. **15)** Wang YQ, et al. *Front Microbiol*. 2020;11:1511. **16)** FDA. *Livtenicity (maribavir) tablets, for oral use – Prescribing Information*. Updated November 2021. Accessed July 14, 2023. **17)** Avery RK, et al. *Clin Infect Dis*. 2022;75(4):690–701. **18)** Micallef S, et al. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr-2018-224740. **19)** Razonable RR. *Clin Microbiol Infect*. 2023;S1198-743X(23)00136-2.