

BIBLIOGRAFÍA

1. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1584-8.
2. Lauten A, Engström AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, et al. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic

shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6:23-30.

3. Davis ME, Haglund NA, Tricarico NM, Keebler ME, Maltais S. Development of acquired von Willebrand syndrome during short-term micro axial pump support: implications for bleeding in a patient bridged to a long-term continuous-flow left ventricular assist device. *ASAIO J.* 2014;60:355-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.06.017>

Uso exitoso de maribavir en un caso de colitis por citomegalovirus farmacorresistente en un paciente receptor de un trasplante cardíaco



Successful Use of Maribavir for Drug-resistant Cytomegalovirus Colitis in a Heart Transplant Recipient

Sr. Editor:

La infección por citomegalovirus (CMV) se asocia a una importante morbilidad y a un resultado clínico desfavorable en los pacientes receptores de trasplantes. La resistencia clínica a los fármacos clásicos utilizados contra el CMV (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y las combinaciones de estos) y la aparición de acontecimientos adversos inaceptables pueden hacer que los médicos responsables de estos pacientes tengan que afrontar situaciones complejas aparentemente sin solución. El maribavir, un nuevo fármaco antiviral benzimidazólico, puede ser útil en este contexto.

Presentamos el caso de un varón de 45 años de edad a quien se le practicó un trasplante de corazón con CMV D-/R+. La inmunosupresión consistió en una inducción con basiliximab (2 dosis) y una terapia triple con tacrolimus, micofenolato

mofetilo y prednisona. Dado que no se trataba de un paciente con un riesgo alto de CMV, se programó una estrategia de tratamiento de anticipación.

Cuatro semanas después del trasplante de corazón, el paciente presentó febrícula, dolor abdominal y diarrea. La exploración física reveló la presencia de esplenomegalia. La carga viral de CMV (COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV test) fue de 4.270 copias/ml. Se trató al paciente con ganciclovir por vía intravenosa (5 mg/kg, 2 veces al día) durante 3 semanas, sin que hubiera mejoría de los síntomas o de la viremia. Se añadió al tratamiento foscarnet (60 mg/kg, una vez al día, por vía intravenosa), y se cambió el micofenolato mofetilo por azatioprina para reducir la diarrea.

Después de otras 3 semanas de tratamiento combinado anti-CMV hubo mejoría clínica, con resolución de la diarrea y dos valores de carga de CMV bajos-indeterminados (< 150 copias/ml). La presencia de calambres musculares generalizados de intensidad moderada y de hipocalcemia se atribuyó al foscarnet. Se cambió el tratamiento a valganciclovir por vía oral (900 mg, 2 veces al día). A las 2 semanas reapareció la diarrea, con unas cargas de CMV mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) persistentemente bajas. La colonoscopia confirmó una colitis por CMV (figura), y la carga viral aumentó a 7.500 copias/ml. Se modificó la

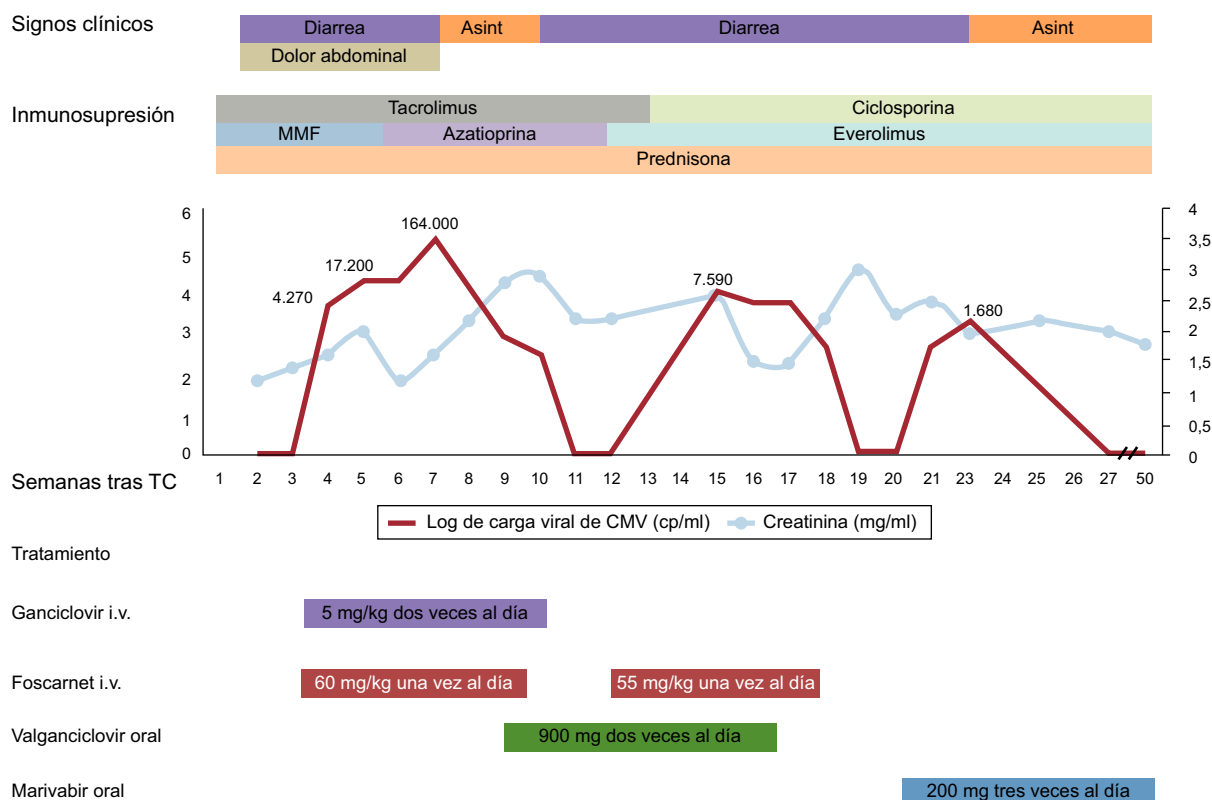


Figura. Evolución temporal de los resultados clínicos, el tratamiento y la carga viral de citomegalovirus. Se presentan, en forma de valores semanales, la carga viral de citomegalovirus en plasma y la función renal. Asint: asintomático; CMV: citomegalovirus; i.v.: intravenoso; MMF: micofenolato mofetilo; TC: trasplante cardíaco.

inmunosupresión basal: el tacrolimus y la azatioprina se reemplazaron por una combinación de ciclosporina y everolimus. Se añadió foscarnet (55 mg/kg, una vez al día, por vía intravenosa) al tratamiento oral con valganciclovir. Aparecieron de nuevo calambres musculares e hipocalcemia, con un empeoramiento de la función renal (creatinina: 3 mg/dl) y neutropenia (2.200 leucocitos/mm³) de manera asociada al uso de foscarnet y valganciclovir. Dada la resistencia clínica a diferentes combinaciones de tratamientos anti-CMV durante 10 semanas y la toxicidad de los fármacos utilizados, se optó por iniciar un tratamiento con maribavir por vía oral (200 mg/8 h) como tratamiento fuera de las indicaciones autorizadas; la carga viral basal en ese momento era de 1.680 copias/ml. Tres semanas después, los recuentos de CMV mediante PCR se redujeron a < 150 copias/ml y la diarrea desapareció. El tratamiento con maribavir se mantuvo durante otras 2 semanas, sin que hubiera efectos adversos significativos. El paciente se mantuvo asintomático y las determinaciones de CMV mediante PCR fueron negativas durante los 6 meses siguientes.

La infección por CMV es frecuente después de un trasplante de órgano sólido y puede comportar una importante morbilidad, la pérdida del órgano trasplantado y acontecimientos adversos. Tal como ilustra este caso, la sospecha de afectación gastrointestinal (diarrea) debe motivar la realización de una endoscopia con obtención de muestras de la mucosa, puesto que la carga viral puede ser indetectable en sangre periférica.

Se sospecha resistencia a los fármacos antivirales cuando no hay mejoría (o cuando hay recaídas) de la viremia de CMV ni de los síntomas clínicos después de un tratamiento antiviral prolongado (≥ 6 semanas)¹. En la actualidad, la mayoría de los casos de resistencia a la medicación pueden explicarse por mutaciones en genes que codifican la ADN cinasa UL97 y la ADN polimerasa UL54, que son enzimas que intervienen en la replicación del virus. Sin embargo, solo una minoría de ellos se confirman genéticamente, ya que estas pruebas son caras y no están disponibles en todos los centros.

Algunos fármacos anti-CMV experimentales se utilizan en casos de infección por CMV resistente a los medicamentos tradicionales. El maribavir es uno de estos fármacos que inhibe de manera directa la cinasa UL97, ejerce una intensa actividad frente a CMV, tiene una buena biodisponibilidad oral y presenta un perfil de toxicidad favorable. Hay series de casos^{2,3} que han descrito el uso con éxito de dosis altas de maribavir (800-1.600 mg/día) para la infección resistente a los fármacos tradicionales en pacientes con trasplantes de órganos sólidos, con casos ocasionales de resistencia. El efecto secundario descrito con más frecuencia es la alteración del gusto (sabor amargo), y los efectos menos frecuentes son los gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) y la erupción, que han motivado la retirada del tratamiento en algunos casos.

El letermovir es un inhibidor de la UL56 que inhibe la replicación del virus y tiene actividad anti-CMV *in vitro*. Se ha publicado un único caso⁴ de un trasplante bipulmonar con una enfermedad por CMV multirresistente invasiva en el que se utilizó con éxito letermovir sin que hubiera efectos adversos.

Se ha demostrado que la leflunomida, un fármaco que se emplea en la artritis reumatoide, tiene actividad anti-CMV, además de su acción inmunosupresora. Se ha descrito el empleo con éxito de leflunomida⁵, principalmente en casos de carga viral baja y sin enfermedad grave. No se conoce la dosis óptima y los principales efectos adversos son diarrea, anemia e hipertransaminasemia.

El CMX001 produce unas concentraciones intracelulares elevadas del fármaco antiviral activo difosfato de cidofovir, con efectos anti-CMV *in vitro*⁶ y en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas, sin causar la nefrotoxicidad del cidofovir. No se ha determinado todavía la dosis óptima, y la diarrea es un efecto adverso limitante de la dosis.

Hay otros fármacos experimentales con actividad anti-CMV *in vitro* y que tienen un buen perfil de seguridad: BAY384766 y GW275175X.

Tal como pone de manifiesto este caso, el maribavir es una buena alternativa cuando los fármacos tradicionales no dan resultado en el tratamiento de la infección por CMV farmacorresistente, en combinación con cambios de la inmunosupresión (introducción de everolimus y reducción de la potencia inmunosupresora global).

Isabel Zegrí Reiriz*, Manuel Gómez-Bueno y Javier Segovia Cubero

Servicio de Cardiología, Unidad de Trasplante Cardíaco e Insuficiencia Cardíaca Avanzada, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: isabelzegri@gmail.com (I. Zegrí Reiriz).

On-line el 22 de agosto de 2015

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96:333-60.
2. Avery RK, Marty FM, Strasfeld L, Lee I, Arrieta A, Chou S, et al. Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:489-96.
3. Alain S, Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, et al. Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant Proc*. 2013;45:1603-7.
4. Kaul DR, Stoelben S, Cober E, Ojo T, Sandusky E, Lischka P, et al. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *Am J Transplant*. 2011;11:1079-84.
5. Avery RK, Mossad SB, Poggio E, Lard M, Budev M, Bolwell B, et al. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. *Transplantation*. 2010;90:419.
6. Beadle JR, Hartline C, Aldern KA, Rodriguez N, Harden E, Kern ER, et al. Alkoxalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir exhibit multiple-log enhancement of antiviral activity against cytomegalovirus and herpesvirus replication *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2381-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.06.018>