

David Navarro

Optimización de estrategias en el manejo de la infección por el CMV en el trasplante

Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Fundación INCLIVA y Departamento de Microbiología de la Universitat de Valencia.

RESUMEN

En la actualidad se emplean dos estrategias terapéuticas para prevenir el desarrollo de enfermedad orgánica por el CMV en el paciente trasplantado, la profilaxis universal y el tratamiento anticipado. Ambas son potencialmente optimizables. La primera, identificando con precisión a los pacientes con máximo riesgo de viremia con objeto de tratarlos selectivamente (profilaxis dirigida). En este sentido disponemos de marcadores genotípicos, biológicos e inmunológicos que podrían permitirlo. La segunda, a través de la monitorización conjunta de la carga viral del CMV en plasma y del nivel de LT CD8+ y CD4+ productores de IFN- γ específicos frente al CMV.

Palabras clave: Infección por CMV, profilaxis, biomarcadores

Optimization strategies in management of CMV infection in transplant patients

ABSTRACT

Currently, two therapeutic strategies are applied for preventing the development of CMV end-organ disease in transplant recipients: universal prophylaxis and preemptive antiviral therapy. Both are potentially optimizable. As for the former strategy, precisely identifying patients at greatest risk of viremia would allow for a targeted prophylaxis. In this sense several genotypic, immunological and biological markers have been described that could be ancillary to that purpose. As for the latter strategy, combined monitoring of plasma CMV DNA load and peripheral levels of CMV-specific CD8 + and CD4 + IFN- γ producing T cells would permit a more rationale use of antivirals, thus avoiding overtreatment and derived toxicity.

Key words: CMV infection, prophylaxis, biomarkers

Correspondencia:
David Navarro
Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Fundación INCLIVA y Departamento de Microbiología de la Universitat de Valencia.
E-mail: david.navarro@uv.es

Citomegalovirus (CMV) es causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el receptor alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH) o de órgano sólido (TOS). CMV puede ocasionar enfermedad orgánica o tisular (neumonía intersticial o enfermedad gastrointestinal con mayor frecuencia) en virtud de su "citopatogenicidad", y podría incrementar el riesgo de "superinfección" bacteriana y fúngica, enfermedad injerto contra huésped y rechazo del órgano trasplantado (efectos indirectos) en relación con su capacidad inmunosupresora y pro-inflamatoria¹. En la actualidad se emplean dos estrategias terapéuticas para prevenir el desarrollo de enfermedad orgánica en el paciente trasplantado: (i) la profilaxis universal con valganciclovir, en la que el agente antiviral se administra a todos los pacientes tras el trasplante. En el marco del TOS esta estrategia se aplica a pacientes de alto riesgo, tales como los receptores CMV seronegativos de órganos de donantes CM seropositivos, receptores de trasplante pulmonar o intestinal, o receptores CMV seropositivos sometidos a tratamiento inmunosupresor con agentes "deplecionantes" de linfocitos T; (ii) tratamiento antiviral anticipado, en el que al antiviral se administra únicamente a los pacientes que alcanzan un determinado nivel de viremia. Esta estrategia se emplea universalmente en el marco del TPH y sólo en pacientes CMV seropositivos de riesgo intermedio/bajo en el contexto del TOS. Ambas estrategias se han mostrado eficaces en la prevención de la enfermedad orgánica²⁻⁴. La mayoría de centros emplean la estrategia del tratamiento antiviral anticipado guiado por PCR en tiempo real (monitorización virológica); típicamente, se trata a los pacientes con niveles de CMV DNAemia > 1.000-10.000 copias/ml en sangre completa, o 100 a 1.000 copias/ml en el plasma y se interrumpe el tratamiento tras la 'negativización' de la carga viral. Ambas estrategias conducen a sobretratamiento y toxicidad excesiva y son por tanto manifiestamente mejorables. El advenimiento de nuevos fármacos (letermovir, maribavir) con una excelente actividad intrínseca frente al CMV y un mejor perfil de toxicidad en relación con valganciclovir y foscarnet ha propiciado un resurgimiento del interés en la estrategia de profilaxis antiviral en el marco del TPH y del TOS (en pacientes de bajo riesgo). El uso selectivo de la profilaxis en aquellos pacientes con riesgo real de morbilidad por el CMV ("profilaxis dirigida") podría limitar la morbilidad por toxicidad y efectos

indirectos sin comprometer la reconstitución de la respuesta inmunitaria T frente al CMV. Para ello, sería necesario disponer de marcadores que permitieran estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de desarrollo de infección activa sistémica con un alto valor predictivo positivo. En ese sentido, existen marcadores genotípicos, biológicos e inmunológicos que nos permiten determinar el riesgo de desarrollo de viremia tanto en el TPH cuanto en el TOS⁵. En cuanto a los genotípicos, se ha observado una relación directa entre la presencia de determinados polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa frente al CMV tales como CCR5, TLR2, TLR9, DC-SIGN, IL28B y el riesgo de viremia por el CMV⁶⁻⁷.

La reactivación de la infección crónica persistente por el CMV es un fenómeno estocástico; no obstante, ésta es especialmente probable en ambientes "pro-inflamatorios". La inflamación sistémica es inherente al uso de regímenes de acondicionamiento y al estímulo alogénico que induce el injerto. Análogamente, las infecciones bacterianas y fúngicas que ocurren precozmente después del trasplante generan inflamación, y, en consecuencia, podrían ser un factor desencadenante de la infección activa por el CMV. Parece plausible que el riesgo de reactivación viral en los tejidos, y secundariamente el de la aparición de una infección sistémica, dependa directamente del nivel inflamatorio neto en el pos-trasplante inmediato. En ese contexto, datos preliminares de nuestro grupo indican que el análisis sistemático y prospectivo del perfil metabólico plasmático en los primeros 30 días postrasplante permite inferir el riesgo de ocurrencia de viremia con un valor predictivo cercano al 75%, al menos en el marco del alo-TPH de donante emparentado y HLA-compatible. En efecto, la evaluación de espectros metabólicos plasmáticos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y posterior análisis de componentes principales nos permitió determinar que la consideración conjunta de los niveles de glutatión total (antioxidante), colina total, metilaminas y lactatos, estos dos últimos relacionados con el metabolismo bacteriano, permite predecir con una precisión razonable el desarrollo de viremia.

El control de la infección por el CMV es un proceso complejo en el que intervienen, de forma coordinada y conjunta, la inmunidad innata y adaptativa. Existen múltiples evidencias, sin embargo, que prueban que la respuesta inmunitaria T es esencial en el control de la infección primaria y recurrente por el CMV. En este sentido, La cuantificación de linfocitos T CD8+/CD4+ que producen IFN- γ tras la estimulación antigénica con el CMV, mediante citometría de flujo, ELISPOT o mediante el método Quantiferón CMV permite predecir el riesgo de viremia tanto en el marco del TPH cuanto del TOS. Incluso se han establecido niveles umbral de distintas especificidades funcionales de linfocitos T que confieren protección frente al CMV⁸⁻¹⁰.

Por otra parte, las estrategias de tratamiento antiviral anticipado son también potencialmente optimizables. En este sentido la monitorización virológica e inmunológica conjunta de la infección por el CMV podría permitir individualizar y optimizar los tratamientos antivirales en los pacientes trasplantados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:76-98.
2. Pérez Romero P, Blanco P, Giménez E, Solano C, Navarro D. An update on the management and prevention of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Future Virol* 2015; 10:113-34.
3. Melendez D, Razonable RR. Immune-based monitoring for cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: is it ready for clinical primetime? *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1213-27.
4. Aguado JM, Navarro D, San Juan R, Castón JJ. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 Suppl 2: 57-62
5. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology* 2014; 3: e12.
6. Fernández-Ruiz M, Corrales I, Arias M, Campistol JM, Giménez E, Crespo J, et al Association Between Individual and Combined SNPs in Genes Related to Innate Immunity and Incidence of CMV Infection in Seropositive Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2015 Mar 16. doi: 10.1111/ajt.13107.
7. Corrales I, Giménez E, Solano C, Amat P, de la Cámara R, Nieto J et al. Incidence and dynamics of active cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant patients according to single nucleotide polymorphisms in donor and recipient CCR5, MCP-1, IL-10, and TLR9 genes. *J Med Virol* 2015; 87:248-55.
8. Giménez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D. Monitoring of trough plasma ganciclovir levels and peripheral blood cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells to predict CMV DNAemia clearance in preemptively treated allogeneic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5602-5.
9. Bravo D, Solano C, Giménez E, Remigia MJ, Corrales I, Amat P, et al.. Effect of the IL28B Rs12979860 C/T polymorphism on the incidence and features of active cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant patients. *J Med Virol* 2014; 86:838-44.
10. Tormo N, Solano C, Benet I, Nieto J, de la Cámara R, López J, et al. Reconstitution of CMV pp65 and IE-1-specific IFN- γ CD8(+) and CD4(+) T-cell responses affording protection from CMV DNAemia following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:1437-43.