



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Impacto de la carga vírica inicial de citomegalovirus sobre la eficacia del tratamiento anticipado con ganciclovir en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Julián Torre-Cisneros^{a,*}, Juan José Caston-Osorio^a, Carmen Martín^b, Antonio Rivero^a, Antonio Doblás^a, Rafael Rojas^b, Pedro Gómez^b, Francisco Martínez^b y Antonio Torres^b

^a Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Servicio de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de julio de 2008

Aceptado el 8 de enero de 2009

On-line el 1 de mayo de 2009

Palabras clave:

Citomegalovirus
Tratamiento anticipado
Ganciclovir
Trasplante de progenitores hematopoyéticos

RESUMEN

Objetivos: Estudiar el impacto de la carga vírica inicial de citomegalovirus (CMV) sobre la respuesta virológica al tratamiento anticipado con ganciclovir en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) después de 4 semanas de tratamiento.

Métodos: Se incluyó a 81 receptores de TPH realizados consecutivamente. El tratamiento anticipado se inició ante la presencia de carga vírica de CMV en 2 semanas consecutivas o cuando la carga vírica fue superior a 5.000 copias/ml en una única determinación. Si la carga vírica persistía superior a 400 copias/ml después de 2 semanas de tratamiento, el tratamiento con ganciclovir se mantenía durante 2 semanas más. Se definió el fallo virológico (FV) como la presencia de carga vírica de CMV superior a 400 copias/ml después de 4 semanas de tratamiento.

Resultados: Treinta y dos pacientes (39,5%) que presentaron un total de 39 episodios de replicación de CMV recibieron tratamiento anticipado. Se observó FV en 16 pacientes (50%) después de 18 (50%) episodios de replicación de CMV. Además, 2 episodios de replicación (5%) presentaron adicionalmente fallo clínico. La carga vírica inicial superior a 20.000 copias/ml al inicio del tratamiento fue el único factor de riesgo para el FV (*odds ratio* [OR] de 5,88, intervalo de confianza [IC] del 95%, rango de 1,49 a 25; $p = 0,03$). La enfermedad del injerto contra el huésped grado II-IV fue el principal factor de riesgo para la presencia de replicación de CMV superior a 20.000 copias/ml al inicio del tratamiento (OR de 16, IC del 95%, rango de 8,5 a 45).

Conclusiones: La presencia de una carga vírica inicial de CMV superior a 20.000 copias/ml es el principal factor de riesgo de FV después de 4 semanas de tratamiento anticipado con ganciclovir tras el TPH.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Impact of initial cytomegalovirus viral load on efficacy of preemptive therapy with ganciclovir in allogeneic stem cell transplant recipients

ABSTRACT

Objective: To study the impact of initial cytomegalovirus (CMV) viral load on virological response to ganciclovir preemptive therapy in allogeneic stem cell transplant (SCT) recipients after 4 weeks of treatment.

Methods: Eighty-one consecutive allogeneic SCT recipients were included. Preemptive therapy was initiated when CMV load was positive for 2 consecutive weeks or when a viral load >5000 copies/mL was detected in 1 sample. If viral load was >400 copies/mL after 2 weeks of treatment, maintenance treatment with ganciclovir was continued for 2 additional weeks. Virological failure was defined as a CMV load >400 copies/mL after 4 weeks of treatment.

Results: Ganciclovir preemptive therapy was initiated in 32 patients (39.5%) who had 39 episodes of CMV replication. Virological failure occurred in 16 patients (50%) after 18 episodes of replication (46%). Clinical failure additionally occurred in 2 episodes (5%). The only risk factor for virological failure was a peak viral load >20 000 copies/mL at the beginning of treatment (OR 5.88; 95% CI: 1.49-25, $P = .03$). The main risk factor for CMV replication >20 000 copies/mL at the start of treatment was the presence of grade II-IV acute graft-versus-host-disease (OR 16; 95% CI: 8.5-45).

Keywords:

Cytomegalovirus
Preemptive therapy
Ganciclovir
Stem cell transplantation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es (J. Torre-Cisneros).

Conclusion: CMV viral load >20 000 copies/mL is the main risk factor for virological failure after 4 weeks of ganciclovir preemptive therapy following SCT.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A pesar de los avances obtenidos en su actitud diagnóstico-terapéutica, la infección por citomegalovirus (CMV) es una de las complicaciones infecciosas más importantes después del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

El tratamiento anticipado es una estrategia de profilaxis en la que los pacientes reciben tratamiento antivírico ante las pruebas de infección por CMV activa y asintomática. Actualmente, esta estrategia se considera la mejor alternativa a la profilaxis universal para el tratamiento de la infección por CMV en algunos grupos de pacientes^{1,2}. El tratamiento anticipado con ganciclovir intravenoso basado en la detección de la carga vírica de CMV en plasma se ha utilizado ampliamente durante los últimos años y se ha mostrado eficaz en la reducción del riesgo de enfermedad por CMV^{1,3}. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de pruebas suficientes para establecer de forma precisa la carga vírica de CMV a partir de la que debería iniciarse este tratamiento anticipado.

La monitorización de la carga vírica de CMV mediante el empleo de técnicas cuantitativas de PCR (*polymerase chain reaction* 'reacción en cadena de la polimerasa') proporciona información adicional sobre el riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV, de forma que este riesgo se incrementa con cada aumento de logaritmo₁₀ en la carga vírica⁴. De la misma forma, la velocidad de replicación vírica, que se refleja en la tasa de incremento vírico obtenida en muestras sucesivas de PCR cuantitativa, se ha mostrado como un factor pronóstico de desarrollo de la enfermedad⁴. Sin embargo, debido a que no se desarrolla enfermedad en todos los pacientes con replicación de CMV, en algunos casos se administra tratamiento anticipado con ganciclovir solamente a aquellos pacientes que sobrepasan un determinado grado de carga vírica, lo que permite reducir el número de pacientes que reciben tratamiento. No obstante, se desconoce si los pacientes en los que se desarrolla una intensa replicación vírica inicial pueden presentar un mayor riesgo de fallo virológico (FV) y, por tanto, de enfermedad por CMV.

Por tanto, el objetivo de este trabajo es estudiar el impacto de la carga vírica inicial y la cinética de replicación de CMV sobre la respuesta virológica al tratamiento anticipado con ganciclovir durante 4 semanas en pacientes receptores de un TPH. Además, se investigan los factores relacionados con mayor riesgo de desarrollo de FV con el objetivo de identificar a los pacientes de alto riesgo en los que el tratamiento anticipado puede ser una estrategia ineficaz.

Métodos

Se incluyó a 81 receptores consecutivos de TPH realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía durante un período de 32 meses (desde mayo de 2001 hasta diciembre de 2003). Se siguió a los pacientes durante un período de 12 meses o hasta su fallecimiento. Se realizó el régimen de acondicionamiento y la profilaxis frente a la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) según un protocolo estandarizado institucional, que está basado en el tipo de TPH y de la enfermedad de base. Además, se emplearon injertos con reducción parcial de linfocitos T en pacientes de alto riesgo de desarrollo de EICH, que se define con uno de los siguientes criterios: a) edad del receptor o del donante superior a 35 años y b) injerto procedente de donante múltipara o con HLA

(*human leukocyte antigen* 'antígenos de histocompatibilidad') no idéntico. Los injertos fueron completamente reducidos de linfocitos T CD4+ y parcialmente reducidos de linfocitos T CD8+ (1×10^6 CD8+/kg) mediante el empleo de un método inmunomagnético descrito previamente⁵. Para el tratamiento de la EICH aguda y crónica se emplearon metilprednisolona (2 mg/kg/24 h) y ciclosporina, respectivamente, combinada con esteroides.

Para la inclusión de los pacientes en el estudio se requirió la autorización de los pacientes o de sus representantes mediante consentimiento informado. El Comité Ético del centro aprobó el protocolo y el estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Definiciones

Se consideró seropositividad frente a CMV cuando se detectó inmunoglobulina G anti-CMV mediante análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (DiaSorin P002033). Se definió la replicación de CMV como la presencia de cualquier carga vírica de CMV en plasma. Los episodios de replicación sintomática se consideraron como enfermedad por CMV de acuerdo con los criterios previamente definidos⁶. La neumonitis por CMV se definió como la presencia de infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax junto con la demostración histológica de CMV en la biopsia pulmonar o el aislamiento de CMV en cultivo procedente de lavado broncoalveolar. Para la definición y la graduación de la EICH aguda se emplearon los criterios que describieron Przepiorka et al⁷. El fallo clínico se definió como el desarrollo de enfermedad por CMV durante el tratamiento. Se consideró como FV la presencia de carga vírica de CMV superior a 400 copias/ml después de 4 semanas de tratamiento.

La carga vírica inicial se definió como la carga vírica obtenida en la primera muestra en la que se detectó ácido desoxirribonucleico de CMV. La carga vírica máxima se definió como la máxima carga vírica detectada en cualquier punto del seguimiento. El incremento inicial diario de la carga vírica de CMV se calculó dividiendo la primera carga vírica obtenida, entre el número de días transcurridos entre esta determinación y la carga vírica negativa precedente. El descenso inicial diario de la carga vírica de CMV se calculó dividiendo la diferencia entre la máxima carga vírica de CMV y la siguiente carga vírica obtenida después del inicio del tratamiento anticipado entre el número de días transcurridos entre las 2 pruebas⁴.

Protocolo de tratamiento anticipado frente a citomegalovirus

El tratamiento anticipado frente a CMV se realizó según los resultados de la PCR cuantitativa frente a CMV obtenidos de forma semanal; para esto se empleó un equipo comercial de PCR de acuerdo con las condiciones del fabricante (Cobas Amplicor, Roche Diagnostic, Basel, Suiza). El límite inferior de esta técnica fue de 400 copias/ml. La monitorización de CMV comenzó el día -7 (días antes del trasplante) y se mantuvo hasta el día +100 (días después del trasplante) o hasta el día +180 en pacientes con historia previa de replicación de CMV o EICH.

Las indicaciones de tratamiento anticipado con ganciclovir fueron la presencia de carga vírica de CMV en 2 semanas consecutivas o cuando la carga vírica de CMV en cualquier muestra fue superior a 5.000 copias/ml. Los pacientes con

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3402355>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3402355>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)