



Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso

Use of leflunomide in a cytomegalovirus infection resistant: a report of a case

Resumen

Introducción: la infección por citomegalovirus (CMV) es una de las complicaciones más habituales en pacientes trasplantados, que puede desembocar en un fallo multiorgánico. El 80-90% de los pacientes se cura con el tratamiento estándar intravenoso (ganciclovir), o su profármaco oral (valganciclovir). En caso de no responder a ellos existe como alternativa otro antivírico, foscarnet. Un pequeño número de pacientes tampoco responden a este, teniendo un mal pronóstico.

Objetivo: describir el caso de una paciente con trasplante bipulmonar por fibrosis quística y recidiva de infección por CMV en la cual el uso de leflunomida consigue disminuir e incluso llegar a niveles indetectables de la carga viral.

Descripción del caso: mujer de 22 años, trasplantada bipulmonar por fibrosis quística en marzo del 2014. Las serologías de CMV realizadas fueron positivas en el donante y negativas en el receptor. Los controles de la carga viral durante la profilaxis con valganciclovir fueron negativos en el receptor hasta el sexto mes después del trasplante, momento en el que se detectó carga viral en los controles (2.090 UI/ml). La paciente ingresó en nuestro hospital para recibir tratamiento intravenoso con ganciclovir, persistiendo la carga viral positiva (42.400 UI/ml) al mes del inicio con esta terapia intravenosa. Un estudio de resistencias mostró que era resistente a ganciclovir, y por ello se inició tratamiento con foscarnet intravenoso. Con este fármaco se consiguió negativizar la carga viral, por lo que se suspendió el tratamiento, continuándose con controles quincenales de la carga viral. A los dos meses sin tratamiento se observó un aumento de la carga viral hasta 13.665 UI/ml, motivo por el cual se solicitó al Servicio de Farmacia el uso fuera de ficha técnica de leflunomida, con la intención de que la paciente recibiera terapia oral en lugar de intravenosa. La paciente fue tratada con valganciclovir hasta disponer de la autorización de uso de leflunomida, aunque sin respuesta, ya que en marzo del 2015, al inicio del tratamiento con leflunomida, la paciente presentaba una carga viral de 17.344 UI/ml. La pauta inicial fue de 100 mg de leflunomida al día durante los cinco primeros días, seguida de 20 mg cada 12 horas. A los quince días de tratamiento la carga viral había disminuido hasta 531 UI/ml, volviéndose indetectable antes del mes. Después de cuatro meses de tratamiento, la paciente mantiene la carga viral indetectable sin presentar ningún efecto adverso asociado al mismo.

Conclusión: nuestro caso es un ejemplo en el que el uso de leflunomida en infección por CMV resistentes a otras terapias es

una alternativa eficaz y conveniente para los pacientes, ya que mantiene indetectable la carga viral con una terapia oral, sin necesidad de ingresar en el hospital para tratamiento intravenoso.

PALABRAS CLAVE

Infección; Citomegalovirus; Resistente; Leflunomida

Abstract

Background and objective: cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most common complications in transplant patients, which can lead to multiple organ failure. The 80-90% of patients are cured with intravenous treatment standard (ganciclovir), or its oral prodrug (valganciclovir). In case there is no answer, we have alternatively another antiviral, foscarnet. A small number of patients do not respond to this, having a bad prognosis.

The aim is to describe the case of a double lung transplant for cystic fibrosis, and recurrent CMV infection in which the use of leflunomide gets lower and even reach undetectable viral load.

Description of case: woman, 22 year old, double lung transplant for cystic fibrosis in March 2014. The CMV serology performed was positive in the donor and negative in the recipient. Controls viral load during prophylaxis with valganciclovir were negative in the receiver until the 6th month after transplantation, at which viral load was detected in controls (2090 IU/ml). The patient was admitted to our hospital to receive intravenous treatment with ganciclovir, after one month with intravenous therapy viral load persisted positive (42400 IU/ml). One study of resistance showed that was resistant to ganciclovir, so began treatment with intravenous foscarnet. This drug achieved negativizar viral load, so the treatment was discontinued, continuing with fortnightly controls viral load. After two months without treatment, viral load increased to 13665 IU/ml, why was requested to Pharmacy Service the off-label use of leflunomide, with the intention that use oral therapy, instead of intravenous therapy. The patient was treated with valganciclovir until have the authorization of use of leflunomide, although unanswered, since in March 2015, at the start of leflunomide treatment the patient had a viral load of 17344 IU/ml.

The initial regimen was 100 mg of leflunomide daily for the first five days, followed by 20 mg every 12 hours. After fifteen days of treatment viral load had fallen to 531 IU/ml, becoming undetectable in one month. After four months of treatment the patient remains with undetectable viral load without having any adverse effect associated with it.

Conclusion: our case is an example where the use of leflunomide in CMV infection resistant to other therapies is an effective and convenient alternative for patients because it keeps undetectable viral load with an oral therapy without having to enter the hospital for intravenous treatment.

KEYWORDS

Infection; Cytomegalovirus; Resistant; Leflunomide

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV), está producida por un virus de la familia herpes, que tiene la capacidad de mantenerse latente en el organismo. Su activación está inducida por muchos factores presentes en los receptores de trasplantes, como por ejemplo el uso de inmunosupresores y la inflamación sistémica¹. Esta infección es una de las complicaciones más habituales en pacientes trasplantados, que puede desembocar en el fallecimiento del paciente debido a un fallo multiorgánico.

La mayoría de los pacientes responden al tratamiento estándar intravenoso basado en el uso de ganciclovir, o su profármaco oral (valganciclovir). El mecanismo de acción de ambos es inhibir la replicación del CMV, ya que son un nucleósido análogo de la 2'-deoxiguanosina. En los casos de pacientes no respondedores a ganciclovir existe como alternativa el tratamiento con foscarnet, que también inhibe la replicación del virus por otro mecanismo distinto. Sin embargo teniendo en cuenta el perfil tóxico de este último fármaco no todos los pacientes son subsidiarios de ser tratados con él, o bien no responden a foscarnet, lo que hace que tengan una mal pronóstico.

Actualmente se están desarrollando nuevas alternativas frente al CMV, como es el caso de maribavir^{2,3}. Este medicamento parece ser activo frente las cepas de CMV que presentan la mutación en el gen UL97⁴, encargado de sintetizar la proteína quinasa que necesita ganciclovir para sufrir su primera fosforilación y convertirse en activo contra el CMV. Por lo tanto, todas las cepas que tengan presente esta mutación son resistentes a la terapia con ganciclovir, pero no necesariamente lo son a otras terapias como foscarnet o cidofovir⁵.

El inconveniente que presenta maribavir es que al estar en fases tempranas de estudio, es difícil acceder a él. Es por eso que es tan importante poder tener otro tratamiento alternativo, como por ejemplo el inmunomodulador leflunomida, de administración oral.

Existen escasas referencias, la gran mayoría '*cases-reports*', que demuestran que el uso de leflunomida en pacientes trasplantados de órganos sólidos infectados por CMV y resistentes a las terapias estándares consigue negativizar la carga viral a largo plazo sin necesidad de terapia intravenosa^{6,7}. El mecanismo de acción de leflunomida frente al CMV parece ser la interferencia en la síntesis de pirimidinas.

Nuestro objetivo es describir el caso de una paciente con trasplante bipulmonar y recidiva de infección por CMV en la cual el uso de leflunomida permite llegar a niveles indetectables de carga viral con una adecuada tolerancia al tratamiento.

Descripción del caso

Mujer de 22 años, trasplantada bipulmonar en marzo del 2014 debido a una fibrosis quística. El donante pre-

sentaba serología para CMV positiva, mientras que para el receptor fue negativa. A los pocos días del trasplante se inició profilaxis con ganciclovir, y posteriormente cuando la paciente toleraba la vía oral se pasó a valganciclovir. Los controles de la carga viral durante la profilaxis fueron negativos en el receptor hasta el 6º mes después del trasplante, en que sin suspender la profilaxis se detectó carga viral en los controles (2.090 UI/ml). La paciente ingresó en nuestro Hospital e inició tratamiento intravenoso con ganciclovir; sin embargo al mes del inicio con la terapia intravenosa persistía la carga viral positiva e incluso fue en aumento hasta valores de 42.400 UI/ml. Debido a esto, se le realizó un estudio de resistencias, resultando que era resistente a ganciclovir, por lo que se cambió a foscarnet. Con este fármaco se consiguió negativizar la carga viral, no sin presentar ciertos efectos adversos como hipomagnesemia. Este hecho hizo que se tuviera que modificar el tratamiento inmunosupresor, cambiando ciclosporina por everolimus, ya que el primero puede producir esa misma alteración⁸.

Cuando se consiguió negativizar la carga viral con foscarnet se suspendió el tratamiento, realizándole controles quincenales.

A los dos meses sin tratamiento se observó como la carga viral había aumentado hasta 13.665 UI/ml, momento en el que se solicitó al Servicio de Farmacia la tramitación del uso compasivo de maribavir, con la intención de que la paciente recibiera terapia oral en lugar de intravenosa.

Mientras que se realizaban las gestiones oportunas para conseguir maribavir, la paciente empezó tratamiento otra vez con valganciclovir oral. Puesto que se preveía retraso en obtener maribavir, y dada la urgencia del caso, los médicos encargados de la paciente se plantearon el uso fuera de ficha técnica de leflunomida. Esta solicitud fue informada por parte del Servicio de Farmacia a la Dirección Médica del Hospital, la cual autorizó el uso de leflunomida en esta paciente.

Una vez estuvo disponible leflunomida para iniciar el tratamiento, se suspendió el valganciclovir. En este momento (marzo del 2015) la paciente presentaba una carga viral de 17.344 UI/ml. La pauta inicial fue de 100 mg al día durante los cinco primeros días, seguido de 20 mg cada 12 horas. A los quince días del inicio del tratamiento la carga viral había disminuido hasta 531 UI/ml, volviéndose indetectable al mes. Después de seis meses del inicio con leflunomida la paciente mantiene la carga viral indetectable sin presentar ningún efecto adverso al fármaco.

Conclusión

Teniendo en cuenta la evolución de nuestra paciente durante el tratamiento, podemos concluir que leflunomida puede ser considerada una opción para pacientes trasplantados con mala expectativa de vida debido a una

infección por CMV resistente a otras terapias, ya que mantiene indetectable la carga viral con una terapia oral, sin necesidad de ingresar en el Hospital para tratamiento intravenoso. Estos datos coinciden con los de los estudios publicados sobre el tema.

Nota: Todos los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Díaz-Alersí R, López-Álvaro J, Díaz-Torres I, Gil-Cebrián J, Chover A.J, Esquinas M.T, Fernández-Ruiz A. Enfermedades infecciosas. Antibioterapia. En: Luis Miguel Torres Morera. Tratado de cuidados críticos y emergencias. Tomo II. 1ª Ed. Madrid: Arán Ediciones S.L; 2002. p. 1329-75.
2. Winston D.J, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz J.B, Goss J.A et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: A randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Am J of Transplant*. 2012;12(11):3021-30.
3. Chous S, Hakki M, Villano S. Effects on marivabir susceptibility of cytomegalovirus UL97 kinase ATP binding region mutations detected after drug exposure in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2012;95(2):88-92.
4. Marcos M.A. Estudios de resistencias. ¿Cuándo están indicados? *Enferm Infecc Microbiol Clíni*. 2011;29(Supl 6):24-7.
5. Price N.B, Prichard M.N. Progress in the development of new therapies for herpesvirus infections. *Curr Opin Viro*. 2011;1(6):548-54.
6. Ciszek M, Mucha K, Foronczewicz B, Chmura A, Paczek L. Leflunomide as a rescue treatment in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in a seronegative renal transplant recipient – a case report. *Ann Transplant*. 2014;19:60-3.
7. Verkaik NJ, Hoek R.A.S, Van Bergeijk H, Van Hal P.Th.W, Schipper M.E.I, Pas S.D et al. Leflunomide as part of the treatment for multidrug-resistant cytomegalovirus disease after lung transplantation: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(6):E243-9.
8. AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTO SANITARIOS. Ficha Técnica de: Sandimmun®. Novartis Farmacéutica, S.A. [Acceso en Abril 2015]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60320/FT_60320.pdf.

Isabel Gómez Valbuena, Daniele Alioto, Olga Serrano Garrote y José Miguel Ferrari Piquero

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: isa_gv@hotmail.com
(Isabel Gómez Valbuena).

Recibido el 1 de noviembre de 2015; aceptado el 9 de diciembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.1.10161