

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/24/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de la Inmunoglobulina humana anticitomegalovirus (Megalotect[®]) en la profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por CMV en pacientes sometidos a una terapia inmunosupresora, especialmente para receptores de trasplante

Fecha de publicación:¹

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus perteneciente a la familia de los Herpesvirus, también conocido como virus del herpes tipo 5, que se transmite por contacto directo a través de fluidos corporales infectados como saliva, orina, leche materna, sangre o lágrimas (1). La infección primaria tiende a ocurrir durante las dos primeras décadas de vida (2). En pacientes inmunocompetentes, la infección puede ser asintomática o autolimitada. Después de la infección primaria, el virus permanece latente en el organismo, sirviendo como reservorio (3). La reactivación e infección es mayor en individuos susceptibles, ya sea por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o secundaria por una inmunosupresión inducida, como es el caso de los pacientes trasplantados (3).

El citomegalovirus (CMV) se encuentra entre los patógenos más importantes en pacientes trasplantados de órganos sólidos (SOT; "Solid Organ Transplantation") y el trasplante de células hematopoyéticas (HCT; "Hematopoietic Cell Transplantation"), particularmente en receptores seronegativos de donantes seropositivos (D+/R-) y receptores seropositivos (R+), respectivamente. Estos pacientes se definen como de "alto riesgo" de infección por CMV. Los pacientes SOT seropositivos para CMV poseen inmunidad y, por lo tanto, tienen un riesgo intermedio de infección por CMV. Sin embargo, los pacientes D+/R+ tienen más riesgo que los pacientes D-/R+, debido al potencial de súper-infección del virus del donante (4). A pesar de estos sistemas de clasificación, el riesgo de infección por CMV de un paciente individual debe matizarse y depende de varias variables, debido a una interacción compleja no solo de los factores de riesgo clásicos de CMV, sino también de elementos del sistema inmunológico innato y adaptativo del paciente (5, 6, 7).

La infección por CMV tiene una altísima prevalencia mundial. Se estima una seroprevalencia del 83% a nivel mundial en la población general, y un 86% en mujeres de edad fértil y donantes de órganos o sangre (8). En los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos,

umentando la prevalencia aproximadamente un 1% por año de vida.

En España, se realizaron 5449 trasplantes de órganos en el año 2019 (9), y se estima una seroprevalencia del 70% en los donantes de órganos y sangre (8). En los trasplantados, la infección por CMV ocurre con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses después del trasplante, ya sea como infección primaria (D+/R-) o como reactivación de infección latente (R+). Clínicamente, la infección por CMV puede manifestarse de diversas formas. La infección de CMV en pacientes SOT se manifiesta comúnmente como fiebre, malestar corporal, leucopenia, trombocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas. Tanto en los pacientes SOT como en los HCT puede producirse una enfermedad por CMV que invade los tejidos, con mayor frecuencia afectando al aparato gastrointestinal (Ej. Gastritis, enteritis, colitis) y respiratorio (Ej. Neumonitis) (3). Se puede observar hepatitis por CMV en pacientes trasplantados de hígado, nefritis en los de riñón y neumonitis en los de pulmón. Esta última tiene una alta tasa de mortalidad en estos pacientes y en los HCT. Además, CMV se asocia con numerosos efectos indirectos en SOT y HCT, como una mayor tasa de rechazo en el trasplante, otras infecciones oportunistas y mortalidad después del trasplante.

Sin profilaxis antiviral, la infección por CMV se desarrolla en la mayoría de los pacientes SOT de alto riesgo y puede provocar viremia (10), y fallo primario del injerto. Sus efectos inmunomoduladores pueden precipitar el rechazo del órgano y predisponer a los pacientes a otras infecciones oportunistas. Mientras que la profilaxis antiviral con ganciclovir (11) o valganciclovir (12) ha sido la terapia estándar para estos pacientes SOT de alto riesgo durante décadas, estos fármacos se asocian con una neutropenia, altas tasas de enfermedad post profilaxis y un aumento del coste sanitario. La terapia preventiva, por otro lado, que implica la detección selectiva y el inicio de antivirales tras la detección de viremia, se ha utilizado con éxito en pacientes HCT durante años y evita las toxicidades mielo-supresoras de la profilaxis con ganciclovir / valganciclovir. A pesar de que durante mucho tiempo se ha reconocido como un problema clínico importante, hasta el día de hoy no existen antivirales seguros o eficaces para el tratamiento del CMV resistente o refractario al ganciclovir. Además, se ha estudiado poco la biología del CMV en el donante pre-mortem y la transmisión del CMV del donante al receptor en el trasplante.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 08 de abril de 2021.

Si bien el campo de la prevención e inmunidad contra el CMV se ha centrado en las respuestas de células T, los anticuerpos neutralizantes también pueden desempeñar un papel en el control del CMV, en particular la infección primaria. Esto ha generado interés en el estudio de anticuerpos monoclonales como método de prevención del CMV. A diferencia de los anticuerpos policlonales (como inmunoglobulina intravenosa), que se ha utilizado comúnmente para la profilaxis (13), los anticuerpos monoclonales son más específicos y menos tóxicos, y pueden permitir una administración de dosis más altas de fármaco.

INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTICITOMEGALOVIRUS, CMVIG (MEGALOTECT®)

Megalotect (100 U/ml solución para perfusión) es una inmunoglobulina anti-CMV indicada para la profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por CMV en pacientes sometidos a una terapia inmunosupresora, especialmente para receptores de trasplante, aunque se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados.

Se obtiene del plasma de donantes humanos y cada vial con 10 ml contiene 500 mg de proteínas de plasma humano (de las cuales al menos un 96 % es inmunoglobulina G), con un contenido de anticuerpos contra el CMV de 1.000 U. La presentación de 50 ml multiplica estos valores por 5. La distribución de las subclases de IgG (valores aproximados) es la siguiente:

- IgG1 65%
- IgG2 30%
- IgG3 3%
- IgG4 2%
- El contenido de inmunoglobulina A (IgA) está limitado a ≤ 2.000 microgramos/ml.

Se administra en dosis única a 1 ml por kg de peso corporal, que debe iniciarse el mismo día del trasplante. En los casos de trasplante de progenitores hematopoyéticos, el inicio de la profilaxis también se puede adelantar hasta 10 días antes de la intervención, especialmente en pacientes seropositivos para CMV. Se deben administrar al menos un total de 6 dosis únicas en intervalos de 2 a 3 semanas. Megalotect debe perfundirse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,08 ml/kg Peso Corporal/h durante 10 minutos. En caso de reacción adversa se deberá reducir la velocidad de administración, o interrumpir la perfusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 0,8 ml/kg PC/h durante el tiempo restante de la perfusión.

Farmacología

El mecanismo básico de acción de Megalotect es la unión al virus circulante, neutralizando la capacidad del CMV de entrar en las células huésped, además de presentar la partícula de CMV para fagocitosis. Estos anticuerpos anti-CMV específicos bloquean la infección por CMV en diferentes tejidos y variantes de virus que son resistentes a

viroestáticos. Por otro lado, Megalotect puede activar células inmunitarias reactivas al CMV como respuestas inmunitarias prolongadas, específicas al CMV, aunque estas propiedades inmunomoduladoras han sido descritas como bajas (14).

Megalotect está inmediata y completamente biodisponible en la circulación del receptor después de la administración intravenosa. Se distribuye relativamente rápido entre el plasma y el líquido extravascular: después de unos 3-5 días se alcanza un equilibrio entre los compartimentos intra y extravasculares. Megalotect tiene una semivida de 25 días. Esta semivida puede variar de un paciente a otro y depende también del estado clínico. La IgG y los complejos IgG se descomponen en células del sistema reticuloendotelial.

Eficacia

La eficacia clínica de la CMVIG se ha investigado en diferentes situaciones, incluyendo pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos y células madre.

En trasplante renal, en un ensayo controlado prospectivo y aleatorizado realizado entre 1992 y 1995, se reclutaron 74 pacientes receptores de un riñón por primera vez procedente de cadáver. 38 pacientes fueron asignados a recibir 2 ml/kg de Biotest CMVIG intravenosa justo antes del trasplante y en los días 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 y 88 después del trasplante. En el grupo control se incluyeron 36 pacientes que no recibieron profilaxis. Hubo diferencias en Viremia con 8 de 38 pacientes (21%) en los tratados frente a 15 de 36 (42%) en el grupo control, $p < 0,01$, pero no hubo diferencias en tasas de infección (5/38 (13,2%) en tratados, vs 6/36 (16,7%) en control). Solo en el grupo de pacientes D+/R- hubo diferencias en infección (1/11 vs 3/9). Las tasas de rechazo fueron similares en ambos grupos (15).

En el trasplante de pulmón, un estudio retrospectivo unicéntrico (16) analizó a 159 pacientes adultos que recibieron un trasplante de pulmón entre 2007 y 2011 con una edad media de 52 años (rango 17-67 años). La duración media del seguimiento fue de 19,2 meses. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con basiliximab y triple terapia inmunosupresora (tacrólimus, micofenolato mofetilo, metilprednisolona seguido por prednisolona). En todos los pacientes de riesgo (D+/R- o R+) se inició la administración de ganciclovir intravenosa durante la primera semana posterior al trasplante, y los pacientes D+/R- recibieron una dosis de 2 mg/kg de Melagotect. La viremia por citomegalovirus (CMV) fue más frecuente en los receptores D + / R- (grupo tratamiento) que en los pacientes R + (grupo control; 61% frente a 35%; $P < 0,05$), pero no hubo diferencias significativas en cuanto al desarrollo de enfermedad por CMV. Tampoco hubo significación en la mortalidad: 4/23 pacientes (D+R-) (17,4 %) en el grupo de tratamiento y 40/133 pacientes (R+) (30 %) en el grupo de control, aunque ninguna de las muertes fue consecuencia directa de la infección por CMV.

También en trasplante de pulmón, un estudio retrospectivo comparativo (17) investigó la profilaxis combinada contra CMV después del trasplante en 68 pacientes adultos D+/R- (edad media 55,8 años en el grupo de tratamiento y 49,2 años en el grupo de control). El periodo medio del

seguimiento fue de 16,5 meses en el grupo de control (5,3 a 69,5 meses), y 23,8 meses en el grupo de estudio (11,9 a 35 meses). En el grupo control 30 pacientes (trasplantados entre 1994 y 2000) recibieron ganciclovir solo durante los 3 primeros meses del postoperatorio, y en el grupo de tratamiento 38 pacientes (trasplantados entre 2000 y 2004) recibieron un tratamiento adicional con 1 ml/kg de Biotest CMVIG en 7 dosis durante el primer mes posterior al trasplante. Al tratarse de períodos diferentes, hubo cambios en los tratamientos usados en la inmunosupresión y en la profilaxis. 19 de los 30 pacientes del grupo control recibieron inmunoglobulina antitimocítica de conejo y todos los demás fueron tratados con daclizumab. Hasta 2003 (afecta a todo el grupo control), se usó ganciclovir oral como profilaxis, y a partir de ahí se usó valganciclovir. También se sustituyó la solución de perfusión de los órganos (Eurocollins en grupo control y Perfadox en el de CMVIG). Los autores realizaron análisis de subgrupos para evaluar si esos cambios podían afectar a los resultados, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 1 se incluyen los resultados más relevantes, aunque la diferencia en tratamiento y fechas hace difícil una comparación.

Tabla 1. Resultados más relevantes de la profilaxis combinada contra CMV después de trasplante de pulmón (15).

	Grupo de tratamiento Gganciclovir + Biotest CMVIG (N = 38)	Grupo control ganciclovir solo (N = 30)
Supervivencia a 1 año	81,6 %	63,3 %
Supervivencia a 3 años	71,5 %	40 %
1 año sin reactivación del CMV o sin infección de nueva aparición	71,5 %	51,1 %
3 años sin reactivación del CMV o sin infección de nueva aparición	66,4 %	30 %
Desarrollo de enfermedad por CMV durante el seguimiento	13,2 %	43,3 %
Desarrollo de neumonitis por CMV	13,2 %	33,3 %
Incidencia del síndrome de CMV	0 %	10 %
1 año sin el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO)	91,0 %	69,7 %
3 años sin SBO	82 %	54,3 %
Muerte relacionada con el CMV	0 %	16,7 %

Otros estudios en pacientes trasplantados de pulmón reportan beneficios adicionales de la profilaxis combinada de Megalotect con antivirales. Se ha visto que Megalotect en combinación con ganciclovir y valganciclovir fue eficaz en la reducción de episodios de rechazo agudo y bronquiolitis linfocítica / bronquiolitis durante el primer

año post-trasplante (18). Esta profilaxis combinada también redujo significativamente la incidencia de neumonía por CMV a los 12 y 24 meses de seguimiento en comparación con la monoterapia antiviral (19). Sin embargo, estos estudios reflejan distintas maneras de manejo de los pacientes en años diferentes, combinando como control aciclovir, ganciclovir o valganciclovir según los años. Por otro lado, un estudio multicéntrico en trasplante de pulmón pediátrico también informó que la profilaxis combinada con CMVIG y ganciclovir se asoció con una reducción significativa del riesgo de infección por CMV en el primer año, aunque no influyó significativamente en el riesgo de enfermedad por CMV (20).

También se han conseguido resultados positivos en trasplante cardiaco (21). Un estudio retrospectivo, comparativo y abierto investigó la profilaxis combinada de Biotest CMVIG con ganciclovir frente a Biotest CMVIG solo, en 207 pacientes adultos con trasplante de corazón de alto riesgo (edad media 52,2 años) receptores de un aloinjerto de donantes seropositivos (D+/R-). Todos los pacientes recibieron globulina policlonal antitimocítica de conejo como terapia de inducción. La ciclosporina A, la azatioprina y la prednisona se usaron como terapia inmunosupresora de mantenimiento. Los episodios agudos de rechazo aloinjerto se trataron con un bolo diario de prednisona durante 3 días consecutivos. En el grupo A, 96 pacientes recibieron Biotest CMVIG solo y en el grupo B, 111 pacientes recibieron Biotest CMVIG con ganciclovir. Se administraron 100 mg/kg de Biotest CMVIG intravenosa antes del trasplante y en los días 1, 7, 14, 21 y 28 del postoperatorio. Los pacientes con enfermedad por CMV fueron tratados con ganciclovir durante 21 días en combinación con una reducción de la terapia inmunosupresora. Adicionalmente se administró Biotest CMVIG en intervalos semanales. En el grupo A, el 53,1 % de los pacientes tenían infección por CMV y el 32,3 % (31/96 pacientes) presentaban enfermedad por CMV. En el grupo B, el 65,8 % de los pacientes tenían infección por CMV y el 11,7 % (13/111 pacientes) presentaban enfermedad por CMV. En el grupo A se registraron cuatro muertes relacionadas con el CMV; 3 pacientes fallecieron por sepsis grave por CMV y 1 paciente murió por encefalitis por CMV. En el grupo B no se observaron muertes asociadas al CMV, lo que refleja un beneficio estadísticamente significativo de la profilaxis combinada de Biotest CMVIG y ganciclovir frente a Biotest CMVIG solo ($P = 0,0326$), aunque no hubo diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos.

En el trasplante de médula ósea (MO), un ensayo clínico comparativo aleatorizado (22) investigó el uso de hiperinmunoglobulina intravenosa en la prevención de la infección por CMV en 49 pacientes adultos con leucemia, que recibieron un trasplante alogénico de MO de hermanos ALH (antígenos leucocitarios humanos) compatibles (edad media 22 [Biotest CMVIG] y 22,5 años [control]). El seguimiento fue de 110 días. Se preparó a todos los pacientes con ciclofosfamida e irradiación corporal total. En el grupo de tratamiento 26 pacientes recibieron 1 ml/kg de Biotest CMVIG, y en el grupo de control 23 pacientes recibieron 2 ml/kg de inmunoglobulina normal en el séptimo día previo al TMO (-7) y los días 13, 33, 73 y 93

posteriores al TMO. En los 110 primeros días posteriores al TMO, 1/26 pacientes (3,8 %) desarrollaron pneumonitis intersticial asociada al CMV en el grupo de tratamiento, y 6/23 pacientes (26,1 %) en el grupo control.

Seguridad

Las inmunoglobulinas son constituyentes normales del organismo humano. Las pruebas de toxicidad con dosis repetidas y los estudios de toxicidad embrionaria y fetal son imposibles de realizar debido a la inducción de anticuerpos e interferencia con los mismos. Dado que la experiencia clínica no proporciona indicios de efectos oncogénicos ni mutagénicos producidos por las inmunoglobulinas, no se considera necesario llevar a cabo estudios experimentales, particularmente en especies heterólogas. En cualquier caso, en el programa de ensayos clínicos (3 ensayos clínicos, dosis única) realizado con preparados Biotest CMVIG y en el que participaron un total de 33 pacientes, no se identificaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con los medicamentos Biotest CMVIG (19).

Sin embargo, se pueden producir reacciones a la perfusión, como cefalea, sofocos, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, lumbalgia, náuseas e hipotensión, que pueden estar relacionadas con la velocidad de la infusión. Se debe respetar la velocidad de perfusión recomendada.

Aunque son raras, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad que pueden originar anafilaxia en pacientes con IgA indetectable que tienen anticuerpos anti-IgA, o que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Existen evidencias clínicas de una asociación entre la administración de IgIV y episodios tromboembólicos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluyendo ictus), embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda que se supone asociado al incremento relativo de la viscosidad sanguínea debido al efecto del alto flujo de inmunoglobulinas en pacientes de riesgo.

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con IgIV. En la mayoría de los casos, se han identificado los factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Se ha notificado la aparición del síndrome de meningitis aséptica (SMA) asociado al tratamiento con IgIV. El síndrome generalmente comienza desde varias horas a 2 días después del tratamiento. Los estudios del líquido cefalorraquídeo son frecuentemente positivos, revelando pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y elevados niveles de proteínas de hasta varios cientos por mg/dl. El SMA puede ocurrir con mayor frecuencia en asociación con tratamientos de Ig en dosis altas IV (2 g/kg).

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos contra grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (Test de Coombs) y, raramente, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse como consecuencia del tratamiento con IgIV

debido al aumento del secuestro de glóbulos rojos. Deben vigilarse los signos y síntomas clínicos de hemólisis en los receptores de IgIV.

Después del tratamiento con IgIV se ha notificado un descenso pasajero en el número de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, en ocasiones graves. Esto suele suceder en las horas o días posteriores a la administración de IgIV, y se resuelve de manera espontánea en unos 7 a 14 días.

En ocasiones se ha notificado lesión pulmonar aguda no cardiogénica (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión [TRALI]) en pacientes que han recibido IgIV. TRALI se caracteriza por hipoxia grave, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Por lo general, los síntomas de TRALI suelen desarrollarse durante o en las 6 horas siguientes a la perfusión, con frecuencia entre la primera y segunda hora.

Cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Existe interacción con las vacunas comunes. La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados, tales como las del sarampión, rubéola, parotiditis y varicela, durante un periodo mínimo de 6 semanas y máximo de 3 meses.

La seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, debe prescribirse con cautela a las mujeres embarazadas y a las madres lactantes. Se ha demostrado que los productos de Ig intravenosa atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas indica que no se esperan efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto o el recién nacido. Esto es aplicable también para la lactancia.

DISCUSIÓN

Megalotect inhibe la entrada de CMV en las células huésped. Además, puede neutralizar partículas virales, ayudar en la lisis de partículas virales mediada por el complemento, promover la opsonización y fagocitosis, potenciar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y potenciar la citólisis mediada por el complemento (13). Aunque estos mecanismos de acción son bien establecidos, hay pocos datos disponibles sobre el papel de Megalotect en el tratamiento del CMV, y los datos publicados se refieren principalmente al trasplante de órganos sólidos (13).

Sin embargo, la CMVIG de manera general se ha utilizado para prevenir la infección por CMV en el trasplante de órganos sólidos y medula ósea, tanto sola como en combinación con antivirales (16, 23, 24, 25).

Por otro lado, se observan resultados contradictorios en los estudios clínicos correspondientes a trasplante cardíaco. Mientras que un estudio con 207 pacientes identificó un beneficio estadísticamente significativo de la profilaxis combinada de Biotest CMVIG y ganciclovir frente a Biotest CMVIG solo (P = 0,0326), otro estudio con 146 pacientes no

mostró resultados significativos. Este estudio clínico unicéntrico sin enmascaramiento investigó la inmunización pasiva contra el CMV en receptores adultos de aloinjerto (146 pacientes que se sometieron a un trasplante de corazón entre 1984 y 1991 con una edad media de 47 años). El periodo de seguimiento osciló entre 13 y 73 meses (media 43 meses). La inmunosupresión de mantenimiento consistió en ciclosporina A y prednisona. En 11 pacientes se añadió azatioprina al tratamiento, debido al rechazo recurrente en el primer año. En el grupo de tratamiento, 65 pacientes CMV (R-) recibieron 150 mg/kg de Biotest CMVIG durante la intervención quirúrgica y 100 mg/kg de Biotest CMVIG en los días 2, 7, 14, 28, 42, 56 y 72 posteriores al trasplante, mientras que el grupo de control estaba compuesto por 81 pacientes CMV (R+) que no recibieron profilaxis contra CMV. En el grupo de tratamiento, 21/65 pacientes (R-) (32,3 %) tuvieron una infección por CMV y 11/65 pacientes (R-) (16,9 %) tuvieron enfermedad por CMV. En el grupo control, 40/81 pacientes (R+) (49,4%) tuvieron una infección por CMV y 10/81 pacientes (R+) (12,3%) tuvieron enfermedad por CMV.

Como ya comentado anteriormente, la falta de alta calidad de ensayos en esta área no deja sacar conclusiones robustas en este ámbito. Los mecanismos altamente sofisticados por los cuales el CMV modula las vías de señalización celular para adaptar el sistema inmunológico del huésped pueden respaldar la justificación de un enfoque combinado para la prevención y el tratamiento de la infección por CMV. El CMVIG y los agentes antivirales tienen modos de acción complementarios: CMVIG elimina las partículas del virus antes de que alcancen la célula huésped, mientras que los agentes antivirales (ganciclovir, foscarnet y cidofovir) se dirigen a la ADN polimerasa viral para bloquear la replicación viral dentro de la célula. La importancia de una respuesta eficaz de la inmunoglobulina G a la infección por CMV se destacó en el estudio aleatorizado VICTOR, en el que los pacientes con trasplante de órganos sólidos (predominantemente receptores de trasplante de riñón) con estado serológico negativo para CMV en el momento en que se inició la terapia antiviral tenían una probabilidad significativamente mayor de desarrollar CMV recurrente enfermedad que aquellos que fueron positivos para CMV IgG (26). Los altos títulos de CMVIG en preparaciones comerciales proporcionan inmunidad pasiva específica contra CMV en pacientes altamente inmunosuprimidos, neutralizando las partículas virales libres al promover la opsonización y fagocitosis, y estimulando la lisis por complemento y mediada por anticuerpos. Después de la fase virémica inicial, CMVIG potencia la respuesta de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos a la infección por CMV de modo que su efecto alcanza su punto máximo unas pocas semanas después de la primera administración, cuando se producen las células CD4 + productoras de citocinas.

Las preparaciones de CMVIG son, esencialmente, dosis concentradas de inmunoglobulinas endógenas de individuos sanos y, como tal, la seguridad no se considera una preocupación importante. Los eventos adversos son raros y cuando ocurren son típicamente reacciones leves en el lugar de la inyección. Estas preparaciones se han utilizado para tratar o prevenir la infección por CMV después de un

trasplante torácico durante más de 30 años. Antes de que se dispusiera de agentes antivirales eficaces, el CMVIG se usaba más ampliamente que ahora para prevenir la infección por CMV. En los Estados Unidos, los datos sugieren que CMVIG se administra actualmente de forma profiláctica en menos del 10% de los receptores de trasplante de corazón en general, pero con un mayor uso en pacientes D + / R- (~ 40%) (27).

El uso de CMVIG en receptores de trasplantes de corazón y pulmón ha aumentado en los últimos años, posiblemente en respuesta a los crecientes problemas con el manejo del CMV basado únicamente en la terapia antiviral, en particular la aparición de cepas resistentes al ganciclovir. Sin embargo, no existe evidencia de que el uso de CMVIG contribuya a erradicar una cepa de CMV resistente a ganciclovir por sí sola. Además, las recomendaciones de consenso actuales advierten que CMVIG no debe ser recomendada salvo circunstancias específicas, especialmente en trasplante de órganos torácicos y en combinación con antivirales (28). Las guías de la Sociedad de Trasplantes y la Sociedad Estadounidense de Trasplantes no recomiendan la profilaxis de CMVIG después de un trasplante de riñón o hígado, pero incluyen la opción de CMVIG como terapia adyuvante a la profilaxis antiviral después de un trasplante de corazón o pulmón en pacientes D + / R- de alto riesgo (29). CMVIG se podría usar en combinación con antivirales en profilaxis en trasplantados de corazón, pulmón pero con un nivel y grado de recomendación bajo/débil (30). Con respecto al uso de CMVIG para tratar la enfermedad por CMV, las recomendaciones señalan que la evidencia no es clara, pero sugieren que podría considerarse en formas graves, como neumonitis.

CONCLUSIÓN

La antigüedad, la falta de alta calidad de ensayos disponibles y homogeneidad en el diseño de estos estudios hacen difícil una comparación para extraer conclusiones claras en este ámbito. Es importante considerar el momento en que se ha realizado cada estudio, teniendo en cuenta que hemos pasado por épocas en las que el CMV podía no estar correctamente diagnosticado en comparación con épocas recientes con la implantación de técnicas de PCR. Además, los primeros estudios no incluían el uso de antivirales, algo que es rutinario actualmente, al menos en pacientes de alto riesgo. Además, las dosis y pautas posológicas y la duración del tratamiento no parecen perfectamente establecidas y varían mucho entre los distintos estudios analizados.

No se han establecido estudios clínicos que evalúen la seguridad de la CMVIG en distintos grupos poblacionales. Sin embargo, no se detectan reacciones adversas relevantes en los estudios clínicos disponibles. No obstante, existe interacción con las vacunas comunes. La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados, tales como las del sarampión, rubéola, parotiditis y varicela, durante un periodo mínimo de 6 semanas y máximo de 3 meses.

Es importante resaltar que la CMVIG no puede plantearse como una alternativa en monoterapia y se indica en combinación con los antivirales comúnmente usados en la prevención del CMV. Se trata de una estrategia que combina prevención y tratamiento, potenciando el efecto antiviral de

los fármacos de tratamiento y no implicando cambios en la estrategia y gestión común de la enfermedad.

La terapia preventiva, por otro lado, que implica la detección selectiva y el inicio de antivirales tras la detección de viremia, se ha utilizado con éxito en pacientes HCT durante años y evita las toxicidades mielo-supresoras de la profilaxis con ganciclovir/valganciclovir. A pesar de que durante mucho tiempo se ha reconocido como un problema clínico importante, hasta el día de hoy no existen antivirales seguros o eficaces para el tratamiento del CMV resistente o refractario al ganciclovir. CMVIG no evita el uso de estos fármacos profilácticos.

A día de hoy, el fármaco puede tener una utilidad en pacientes refractarios al tratamiento con los antivirales convencionales y/o en pacientes de alto riesgo. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la evidencia disponible es limitada y los ensayos publicados son antiguos y con diseños heterogéneos, y por lo tanto, poco comparables.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **MEGALOTECT®** (inmunoglobulina humana anticitomegalovirus), para la profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus, en combinación con antivirales, para pacientes receptores de trasplante cardíaco o trasplante de pulmón de alto riesgo (D+/R-).

REFERENCIAS

1. Beam E & Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: Epidemiology, prevention, and treatment. *Current Infectious Disease Reports*; 2012; 633–641. (doi:10.1007/s11908-012-0292-2)
2. Cannon MJ, Schmid DS, & Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in Medical Virology*; 2010; 202–213. (doi:10.1002/rmv.655)
3. Meesing A & Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs*; 2018; 1085–1103. (doi:10.1007/s40265-018-0943-1)
4. Harvala H, Stewart C, Muller K, Burns S, Marson L, MacGilchrist A et al. High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *Journal of Medical Virology*; 2013; 85; 893–898. (doi:10.1002/jmv.23539)
5. Haidar G, Boeckh M, & Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and

- Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *The Journal of infectious diseases*; 2020; 221; S23–S31. (doi:10.1093/infdis/jiz454)
6. Carbone J. The Immunology of Posttransplant CMV Infection. *Transplantation*; 2016; 100; S11–S18. (doi:10.1097/TP.0000000000001095)
7. Watkins RR, Lemonovich TL, & Razonable RR. Immune response to CMV in solid organ transplant recipients: Current concepts and future directions. *Expert Review of Clinical Immunology*; 2012; 383–393. (doi:10.1586/eci.12.25)
8. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleesschauwer B et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*; 2019; 29(3); e2034. (doi:10.1002/rmv.2034)
9. Ministerio de Sanidad, Consumo y bienestar social. Nota de Prensa. Actividad de Donación y Trasplante. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/DOSSI100120105900455.pdf>
10. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: Table 1. *Clinical Infectious Diseases*; 2017; 64; 87–91. (doi:10.1093/cid/ciw668)
11. Ficha técnica Cymevene 500 mg. Polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58266/FT_58266.html
12. Ficha técnica Valganciclovir 450 mg. Comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64829/FichaTecnica_64829.html
13. Grossi P, Mohacsi P, Szabolcs Z, & Potena L. Cytomegalovirus immunoglobulin after thoracic transplantation: An overview. *Transplantation*; 2016; S1–S4. (doi:10.1097/TP.0000000000001094)
14. Gent R van, Jaadar H, Tjon ASW, Mancham S, & Kwekkeboom J. T-cell inhibitory capacity of hyperimmunoglobulins is influenced by the production process. *International Immunopharmacology*; 2014; 19; 142–144. (doi:https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.01.007)
15. Ficha Técnica Megalotect 100 U/mL. Solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83426/FT_83426.html
16. Garcia-Gallo CL, Fadul CG, Laporta R, Portero F, Millan I, & Ussetti P. Cytomegalovirus immunoglobulin for prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in the (Val)Ganciclovir Era: A single-center experience. *Annals of*

- Transplantation*; 2015; 20; 661–666.
(doi:10.12659/AOT.894694)
17. Ruttmann E, Geltner C, Bucher B, Ulmer H, Höfer D, Hangler HB et al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. *Transplantation*; 2006; 81; 1415–1420.
(doi:10.1097/01.tp.0000209439.27719.ed)
18. Solidoro P, Libertucci D, Delsedime L, Ruffini E, Bosco M, Costa C et al. Combined Cytomegalovirus Prophylaxis in Lung Transplantation: Effects on Acute Rejection, Lymphocytic Bronchitis/Bronchiolitis, and Herpesvirus Infections. *Transplantation Proceedings*; 2008; 40; 2013–2014.
(doi:10.1016/j.transproceed.2008.05.028)
19. Solidoro P, Delsedime L, Costa C, Bergallo M, Libertucci D, Ruffini E et al. Effect of CMV-immunoglobulins (cytotect biotest) prophylaxis on CMV pneumonia after lung transplantation. *New Microbiologica*; 2011; 34(1); 33–36.
20. Ranganathan K, Worley S, Michaels MG, Arrigan S, Aurora P, Ballmann M et al. Cytomegalovirus Immunoglobulin Decreases the Risk of Cytomegalovirus Infection but not Disease After Pediatric Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*; 2009; 28; 1050–1056.
(doi:10.1016/j.healun.2009.04.032)
21. Bonaros NE, Kocher A, Dunkler D, Grimm M, Zuckermann A, Ankersmit J et al. Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone in high-risk heart transplant recipients. *Transplantation*; 2004; 77; 890–897.
(doi:10.1097/01.TP.0000119722.37337.DC)
22. Kubanek B, Ernst P, Ostendorf P, Schafer U, & Wolf H. Preliminary data of a controlled trial of intravenous hyperimmune globulin in the prevention of cytomegalo-virus infection in bone-marrow transplant recipients. *Transplantation Proceedings*; 1985; 468–469.
23. Hsu JL & Safdar N. Polyclonal Immunoglobulins and Hyperimmune Globulins in Prevention and Management of Infectious Diseases. *Infectious Disease Clinics of North America*; 2011; 773–788.
(doi:10.1016/j.idc.2011.07.005)
24. Malagola M, Greco R, Santarone S, Natale A, Iori AP, Quatrocchi L et al. CMV management with specific immunoglobulins: A multicentric retrospective analysis on 92 allotransplanted patients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*; 2019; 11; e2019048.
(doi:10.4084/mjhid.2019.048)
25. Alsuliman T, Kitel C, Dulery R, Guillaume T, Larosa F, Cornillon J et al. Cytotect®CP as salvage therapy in patients with CMV infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplantation*; 2018; 53; 1328–1335. (doi:10.1038/s41409-018-0166-9)
26. Åsberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*; 2009; 9; 1205–1213.
(doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02617.x)
27. Page AK Le, Jager MM, Kotton CN, Simoons-Smit A, & Rawlinson WD. International survey of cytomegalovirus management in solid organ transplantation after the publication of consensus guidelines. *Transplantation*; 2013; 1455–1460. (doi:10.1097/TP.0b013e31828ee12e)
28. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*; 2018; 102; 900–931. (doi:10.1097/TP.0000000000002191)
29. Razonable RR & Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*; 2019; 33; e13512.
(doi:10.1111/ctr.13512)
30. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*; 2013; 96; 333–360. (doi:10.1097/TP.0b013e31829df29d)

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Servicio Aragonés de Salud

Jonathan Gómez-Raja. FundeSalud. Junta de Extremadura

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Trasplante, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón, y la Asociación Española de Trasplantados han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.