

**UNIVERSIDAD DE NAVARRA**



**TESIS DOCTORAL**

Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacia y Tecnología farmacéutica

**Eficacia y seguridad de ganciclovir y valganciclovir en el manejo de la  
infección por citomegalovirus en el trasplante de órgano sólido**

Trabajo presentado por María Serrano Alonso para obtener el grado de Doctor en

Farmacia

Pamplona, febrero 2016



El presente trabajo, titulado ***“Eficacia y seguridad de ganciclovir y valganciclovir en el manejo de la infección por citomegalovirus en el trasplante de órgano sólido”***, presentado por María Serrano Alonso para optar al grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado bajo nuestra dirección en la Clínica Universidad de Navarra.

Revisado el texto damos nuestra conformidad a su presentación para ser juzgado.

Y para que así conste, firman la presente:

Dra. Mirian Fernández Alonso

Dr. José Ignacio Herrero Santos

Pamplona, diciembre de 2015



A mi marido

A mis hijos

A mis padres y hermana



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad de Navarra y a la Clínica Universidad de Navarra, por hacer posible la realización de este trabajo.

A mis directores, la Dra. Mirian Fernández y el Dr. José Ignacio Herrero, por su orientación, dedicación y apoyo. De ellos he aprendido muchas cosas a lo largo de estos meses de intenso trabajo.

Al Dr. Joaquín Giráldez, por la motivación y la confianza que de él he recibido durante mi formación y durante toda mi trayectoria profesional.

Al Dr. Francisco Guillén por su asesoramiento en el diseño del estudio y el análisis estadístico.

A la Dra. Lozano, por su ayuda facilitándome material para la elaboración de este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia y a todos los compañeros y amigos que me han ayudado y apoyado durante la realización de este trabajo.

Al Dr. Joaquín Manrique, mi marido, por su apoyo incondicional y ayuda en todo momento.

A mi familia, por estar siempre a mi lado en los momentos importantes.





<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	15
1.1. Microbiología de la infección por CMV	17
1.2. Epidemiología	20
1.3. Clínica	21
1.4. Factores de riesgo de infección y enfermedad por CMV	25
1.4.1. Factores de riesgo de infección primaria	27
1.4.2. Factores de riesgo de reinfección	28
1.5. Diagnóstico	30
1.6. Tratamiento	35
1.6.1. Seguridad del tratamiento	40
1.6.2. Resistencia al tratamiento antiviral	41
1.7. Estrategias preventivas	43
1.7.1. Profilaxis primaria o profilaxis universal	43
1.7.2. Tratamiento anticipado o terapia anticipada	44
1.7.3. Selección de la estrategia preventiva	44
1.7.4. Profilaxis secundaria	48
1.8. Problemática que se plantea y justificación del trabajo	49
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	51
2.1. Objetivo principal	53
2.2. Objetivos secundarios	53
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	55
<b>4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	59
4.1. Diseño y población del estudio	61
4.2. Fuentes de información	61

4.3. Criterios de inclusión	63
4.4. Criterios de exclusión	63
4.5. Definiciones	64
4.5.1. Relacionadas con el diagnóstico y monitorización virológica	64
4.5.2. Relacionadas con la presentación clínica y con la respuesta al tratamiento	65
4.5.3. Relacionadas con el tratamiento	66
4.6. Autorizaciones	67
4.7. Cronograma	67
4.8. Metodología y selección de variables	68
4.8.1. Variables demográficas y relacionadas con el trasplante	69
4.8.2. Variables relacionadas con la profilaxis primaria de la infección por CMV	70
4.8.2.1. Variables relacionadas con la terapia antiviral	70
4.8.2.2. Variables relacionadas con la eficacia de la terapia antiviral	71
4.8.2.3. Variables relacionadas con la seguridad de la terapia antiviral	71
4.8.2.4. Otras variables	72
4.8.3. Variables relacionadas con el tratamiento del episodio de infección por CMV	73
4.8.3.1. Variables relacionadas con la presentación clínica	73
4.8.3.2. Variables microbiológicas	73
4.8.3.3. Variables relacionadas con la eficacia del tratamiento	75
4.8.3.4. Variables relacionadas con la seguridad del tratamiento	75
4.8.3.5. Otras variables	75
4.8.4. Efectos indirectos asociados a la infección por CMV	76
4.9. Análisis estadístico	77
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>81</b>
5.1. Datos generales de la población del estudio	83
5.2. Profilaxis primaria de la infección por CMV	88
5.2.1. Datos generales	88

5.2.2. Indicación de la profilaxis primaria	92
5.2.3. Terapia antiviral durante la profilaxis primaria	93
5.2.4. Eficacia de la profilaxis primaria	96
5.2.5. Seguridad de la profilaxis primaria	100
5.2.5.1. Neutropenia	105
5.3. Tratamiento del episodio de infección por CMV	108
5.3.1. Datos generales	111
5.3.2. Diagnóstico y monitorización virológica	113
5.3.3. Presentación clínica y características del episodio	114
5.3.4. Tratamiento del episodio	120
5.3.4.1. Tratamiento de inducción	120
5.3.4.2. Profilaxis secundaria	120
5.3.5. Eficacia del tratamiento del episodio	123
5.3.5.1. Respuesta virológica	124
5.3.5.2. Respuesta clínica	125
5.3.5.3. Recurrencia de la infección	125
5.3.6. Seguridad del tratamiento del episodio	133
5.3.6.1. Seguridad del tratamiento de inducción	133
5.3.6.1.1. Neutropenia	139
5.3.6.2. Seguridad de la profilaxis secundaria	141
5.4. Efectos indirectos asociados a la infección por CMV	146
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>153</b>
6.1. Eficacia de la terapia antiviral	156
6.1.1. Eficacia de la profilaxis primaria	157
6.1.2. Eficacia del tratamiento de la infección	164
6.1.2.1. Respuesta al tratamiento antiviral	166
6.1.2.2. Recurrencia de la infección	169
6.2. Efectos indirectos asociados a la infección por CMV	174
6.3. Toxicidad hematológica durante la profilaxis y el tratamiento	177

7. CONCLUSIONES.....187

8. BIBLIOGRAFÍA.....191

## ABREVIATURAS

<b>ALG</b>	Globulina antilinfocitaria
<b>ATG</b>	Globulina antitimocítica
<b>AUC</b>	Área bajo la curva
<b>CICr</b>	Aclaramiento de creatinina
<b>CG</b>	Cockroft y Gault
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>CUN</b>	Clínica Universidad de Navarra
<b>D-</b>	Donante seronegativo para CMV
<b>D+</b>	Donante seropositivo para CMV
<b>EPO</b>	Eritropoyetina
<b>GCV</b>	Ganciclovir
<b>GFR</b>	Filtrado glomerular renal, <i>glomerular filtration rate</i>
<b>GFR<sub>CG</sub></b>	Filtrado glomerular renal estimado mediante el cálculo del CICr por la fórmula de Cockroft y Gault (CG)
<b>G-SCF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
<b>GCV</b>	Ganciclovir
<b>HLA</b>	<i>Human leucocyte antigen</i>
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>Mab</b>	Anticuerpos monoclonales, <i>Monoclonal antibodies</i>

**MDRD** *Modified diet in renal disease*

**MMF** Micofenolato de mofetilo

**mTOR:** *Mammalian target of rapamicine*

**NCI-CTC** *National cancer institute common toxicity criteria*

**PCR** Reacción en cadena de la polimerasa

**R-** Receptor seronegativo para CMV

**R+** Receptor seropositivo para CMV

**TOS** Trasplante de órgano sólido

**VGCV** Valganciclovir

---

**1. INTRODUCCIÓN**



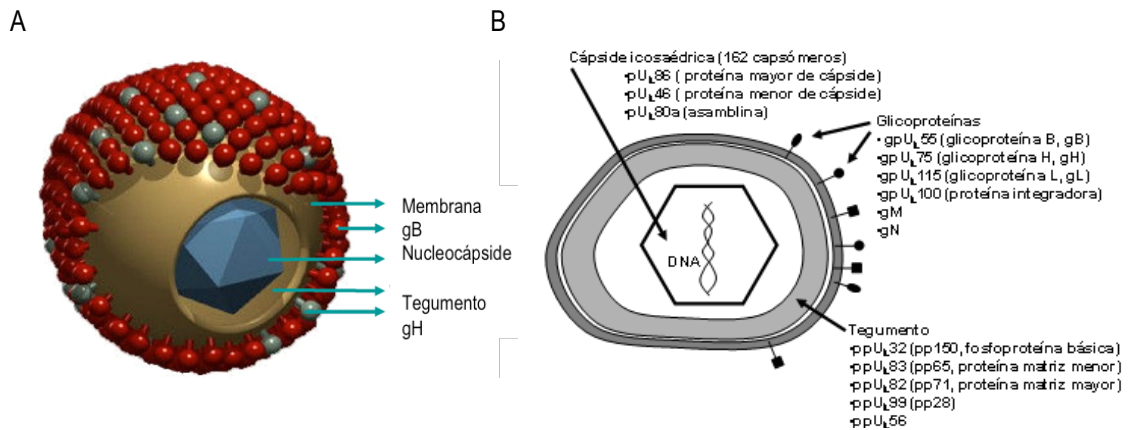


Citomegalovirus (CMV) es uno de los principales patógenos oportunistas en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) [1, 2]. En estos pacientes CMV es la causa más importante de morbilidad de origen viral y, aunque la mortalidad asociada al mismo ha disminuido drásticamente en los últimos años debido al avance en el diagnóstico y la prevención, la infección por CMV sigue siendo un problema frecuente [3]. Esta morbilidad y mortalidad están asociadas tanto a los efectos directos del virus como a los efectos moduladores que CMV produce sobre el sistema inmune del paciente (efectos indirectos) [4]. La infección por CMV se ha relacionado, además, con estancias hospitalarias más prolongadas y con un incremento del coste de la asistencia sanitaria en este grupo de pacientes [5].

### 1.1. Microbiología de la infección por CMV

Citomegalovirus (CMV) es miembro de la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Betaherpesvirinae*, género *Cytomegalovirus*, especie *herpesvirus* humano tipo 5 [6]. Es un virus muy ubicuo y universalmente distribuido en la población humana.

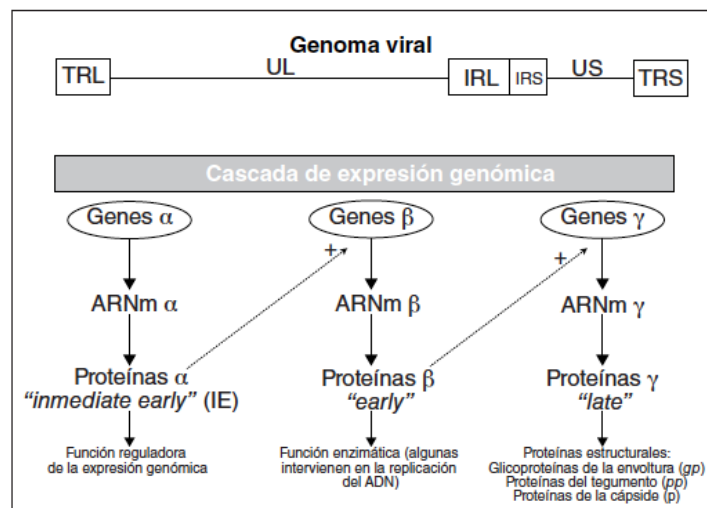
La estructura de CMV se compone de una nucleocápside que contiene un DNA de doble cadena lineal dentro de una cápside proteica, otra capa proteica denominada tegumento que contiene fosfoproteínas y una envoltura lipídica en la que se insertan glicoproteínas virales que actúan como mediadores de la entrada del virus a la célula diana [7]. Una vez que el virus entra en la célula por fusión de membranas, se liberan la nucleocápside y las proteínas del tegumento y tiene lugar el transporte de la nucleocápside hacia el núcleo, donde se produce la liberación del DNA viral. En la figura 1 se describe la estructura elemental de CMV con sus principales proteínas estructurales.



**Figura 1.** A. Imagen tridimensional de CMV con sus principales componentes [8]. B. Estructura de CMV con sus principales proteínas estructurales (glicoproteínas de la envoltura, proteínas del tegumento y proteínas de la cápside) [9].

El ciclo replicativo de CMV se lleva a cabo en una cascada de tres fases. En primer lugar (fase inmediata-temprana) se expresan los genes  $\alpha$  o *immediate early genes* y se sintetizan las proteínas  $\alpha$  que conducen al virus al ciclo lítico, con actividad fundamentalmente reguladora de la replicación y transcripción de los *early genes* de la segunda fase (fase temprana), que codifican para las proteínas  $\beta$ , con función enzimática reguladora de la replicación del DNA y expresión final de los genes de la tercera fase (fase tardía o *late*), que codifican para las proteínas  $\gamma$  [10, 11] (figura 2).

Las principales proteínas del tegumento implicadas en el ensamblaje y expulsión de los nuevos viriones son pp50, pp28 y UL97, siendo esta última la que realiza la primera fosforilación para la activación de ganciclovir (GCV) para su activación dentro de la célula infectada por CMV [12]. La fosfoproteína pp65 (ppUL83) que también se encuentra en el tegumento, es la diana principal para la producción de los anticuerpos monoclonales utilizados en las pruebas diagnósticas de antigenemia (figura 1).



**Figura 2.** Esquema del genoma de CMV y cascada de expresión genómica. IRL, *internal repeat-long*; IRS, *internal repeat-short*; p, proteínas; pp, fosfoproteínas; TRL, *terminal repeat-long*; TRS: *terminal repeat-short*; UL, *unique long*; US, *unique short*.

Al igual que con otros miembros de la misma familia, tras la resolución de la infección aguda por CMV se produce una infección latente, quedando el virus establemente asociado al núcleo de las células [13, 14]. La latencia tiene lugar en las células progenitoras mieloides de la médula ósea que son la fuente de los monocitos y de los macrófagos derivados de éstos, pudiendo también quedar en otros órganos y tejidos. La reactivación de la infección puede ocurrir en cualquier momento a lo largo de la vida del paciente, aunque el mayor riesgo se presenta en situación de inmunosupresión, ya sea iatrogénica o secundaria a otras causas médicas (ej. inmunodeficiencias, otras infecciones, cáncer, etc.). Por otro lado, es posible la reinfección por cepas diferentes del virus.

## 1.2. Epidemiología

La exposición a CMV (estudiada mediante la presencia de anticuerpos IgG anti-CMV en plasma) aumenta con la edad en la población general, con una prevalencia entre el 40 y el 100% dependiendo de las poblaciones, de su nivel socioeconómico y de su distribución geográfica [15]. En los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos, aumentando la prevalencia aproximadamente un 1% por año de vida.

La transmisión de CMV ocurre de persona a persona y afecta a individuos de cualquier edad, aunque su contagio es más común durante la niñez, la adolescencia y la juventud.

La infección requiere contacto cercano y directo con fluidos corporales de una persona infectada, siendo las principales vías de entrada el epitelio genitourinario, el tracto digestivo superior y el tracto respiratorio. Los leucocitos y el endotelio vascular parecen jugar un papel importante en la diseminación de CMV en el paciente infectado [16].

CMV puede transmitirse también por el trasplante de tejidos o de órganos [17] y está presente en más de dos tercios de los donantes y de los receptores antes del trasplante [18, 19]. Por lo tanto, es frecuente que tanto el donante como el receptor hayan tenido exposición a CMV antes del trasplante.

La infección por CMV en el paciente trasplantado puede ser primaria o secundaria. La infección primaria es la que ocurre en un receptor seronegativo (sin exposición previa al virus, R-), pudiendo estar su origen en el órgano trasplantado, en la transfusión de hemoderivados o en un contacto interpersonal. En España, la frecuencia de pacientes D+/R- en pacientes sometidos a TOS es de alrededor del 9-10% [20, 21]. Por otro lado, la infección secundaria se produce en un receptor previamente seropositivo (con exposición previa al virus, R+) y puede deberse a una reactivación de la misma cepa de virus latente

tras la primoinfección o a la infección por una nueva cepa viral de origen exógeno, procedente fundamentalmente del injerto, en cuyo caso se hablaría de una reinfección [22].

La infección por CMV aparece hasta en un 30-80% de los pacientes receptores de TOS, aunque su incidencia y la presencia o no de enfermedad sintomática varían dependiendo del tipo de trasplante, de la presencia de factores de riesgo asociados y de las estrategias de prevención utilizadas, así como del criterio diagnóstico y de la sensibilidad de las técnicas diagnósticas utilizadas. El periodo de mayor riesgo de infección está entre el primer y sexto mes postrasplante, con una máxima incidencia entre el segundo y el tercer mes, siguiendo generalmente al periodo de mayor inmunosupresión para la prevención y tratamiento del rechazo agudo del injerto [13].

### **1.3. Clínica**

Infección y enfermedad por CMV no son términos sinónimos, ya que no todo paciente con infección desarrolla enfermedad clínica. La infección por CMV se define como la evidencia de replicación viral activa (independientemente de la presencia de signos o síntomas clínicos), mientras que la enfermedad por CMV se define como la evidencia de infección con signos y síntomas (fiebre, malestar general, debilidad, leucopenia, trombocitopenia, etc.) [23].

En individuos inmunocompetentes, la infección primaria suele ser asintomática, leve o causar un síndrome mononucleósico. Sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos, la infección por CMV puede tener consecuencias más graves.

Durante la infección primaria por CMV en los pacientes receptores de TOS, la falta de inmunidad específica del receptor favorece la replicación viral y suele presentarse como una infección sintomática (enfermedad por CMV). En la reactivación de CMV, la propia inmunidad humoral y celular del receptor disminuyen la dinámica de replicación del virus, por lo que la incidencia y gravedad de la infección suelen ser menores que en la infección primaria [24].

La enfermedad por CMV puede manifestarse como un síndrome viral o como una enfermedad invasiva. El síndrome viral cursa con fiebre junto con malestar general, debilidad, mialgias, artralgias, elevación de transaminasas, leucopenia y/o trombocitopenia, en el contexto de la infección. La enfermedad invasiva cursa, además, con afectación de uno o más órganos o tejidos, siendo los cuadros clínicos más frecuentes la afectación gastrointestinal, neumonitis, encefalitis y hepatitis. El grado de replicación viral se ha relacionado con la presencia de enfermedad y con su gravedad, así como con la respuesta al tratamiento [25-27].

Además de los efectos directos producidos por el virus, la infección por CMV lleva asociados otros efectos indirectos que tienen relación con la respuesta inflamatoria que produce y con su efecto modulador sobre el sistema inmune del receptor [28-30]. Estas alteraciones en la respuesta inmune pueden explicar la asociación de la infección por CMV con otras infecciones bacterianas o fúngicas, o también con el desarrollo de infecciones oportunistas, como neumonía por *P. jirovecii* o aspergilosis invasora [31, 32]. La infección por CMV también se ha asociado a la reactivación de otros herpesvirus, como herpes simplex, varicella-zoster ó virus de Epstein-Barr (responsable, a su vez, de síndromes linfoproliferativos asociados al trasplante) [33]. Otros efectos indirectos descritos incluyen el desarrollo de rechazo agudo y crónico del injerto [34, 35],

ateroesclerosis y diabetes mellitus postrasplante [36]. La asociación de CMV con cada uno de estos efectos indirectos no ha sido demostrada en todos los estudios, por lo que resulta complicado establecer conclusiones respecto a su papel etiológico y a sus estrategias de prevención en cada tipo de TOS.

En el trasplante renal, la infección por CMV se ha asociado con las dos principales causas de pérdida tardía del injerto: la enfermedad cardiovascular y el rechazo crónico del injerto [37, 38]. Además, una reciente revisión sistemática de la literatura mostró mayor riesgo de diabetes postrasplante en pacientes con trasplante renal y replicación de CMV [39].

En el trasplante hepático, la infección por CMV se ha relacionado con la recurrencia acelerada postrasplante de la infección por el virus de la hepatitis C [40, 41], así como con un mayor riesgo de trombosis de la arteria hepática [42].

En pacientes receptores de trasplante cardíaco, la infección por CMV se ha relacionado con un mayor riesgo de vasculopatía del injerto en algunos pero no en todos los estudios [43, 44].

En las tablas 1 y 2 se resumen los principales efectos directos e indirectos de CMV en el TOS.

**Tabla 1.** Efectos directos asociados a CMV en pacientes receptores de TOS.

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Síndrome viral: fiebre, artromialgias, leucopenia, cefalea</li><li>2. Enfermedad invasiva:<ul style="list-style-type: none"><li>- Frecuentes: gastrointestinal (gastritis, colitis) y hepatitis leve</li><li>- Poco frecuentes: hepatitis grave, neumonitis, encefalitis, pancreatitis, nefritis, carditis</li><li>- Excepcional: retinitis</li></ul></li></ol> |
|--|

**Tabla 2.** Efectos indirectos asociados a CMV en pacientes receptores de TOS.

Rechazo agudo
Rechazo crónico
Sobreinfección por gérmenes oportunistas: <ul style="list-style-type: none"><li>- Bacterias: <i>Nocardia</i>, <i>Listeria</i></li><li>- Hongos: <i>Aspergillus</i>, <i>Pneumocystis jiroveci</i></li><li>- Virus: HHV-6, HHV-7, VEB</li></ul>
Síndrome linfoproliferativo por VEB
Diabetes mellitus
Enfermedad cardiovascular
Recurrencia acelerada del VHC en trasplante hepático
Vasculopatía del injerto en trasplante cardíaco
Mortalidad

HHV, herpesvirus humano; VEB, virus de Epstein-Barr; VHC: virus de la hepatitis C.



#### 1.4. Factores de riesgo de infección y enfermedad por CMV

Como se ha comentado en el apartado 1.2., la infección por CMV aparece hasta en un 30-80% de los pacientes receptores de TOS, siendo el periodo de mayor riesgo de infección el comprendido entre el primer y sexto mes postrasplante [13].

Tanto la replicación de CMV (infección) como sus manifestaciones clínicas (enfermedad) en el TOS dependen del equilibrio entre la respuesta inmunitaria del receptor frente a la infección y la agresividad del virus. En este equilibrio intervienen factores dependientes del receptor, como son la inmunidad innata (como las células *natural killer*) y la inmunidad adaptativa (células B productoras de anticuerpos neutralizantes y respuesta de células T CD4+ y CD8+) [45], su estado serológico frente a CMV respecto al del donante y la intensidad de la inmunosupresión que recibe para la prevención del rechazo agudo y crónico. Pero también están presentes otros factores virales que, aunque menos conocidos, pueden influir en la presentación clínica de la infección por CMV, como son la heterogeneidad viral (infecciones múltiples por distintos genotipos) y la dinámica de replicación del virus. Además, CMV tiene efectos inmunomoduladores y de evasión de la respuesta inmune del huésped.

Se pueden diferenciar cuatro grupos de pacientes según el seroestatus frente a CMV de donante y receptor: D-/R-, D+/R+, D+/R- y D-/R+. El grupo de mayor riesgo corresponde al D+/R- y se consideran de riesgo intermedio los grupos D+/R+ y D-/R+. El grupo D-/R- se considera de bajo riesgo de infección por CMV.

En la tabla 3 se presentan los principales factores de riesgo de enfermedad por CMV en el TOS.

**Tabla 3.** Factores de riesgo para el desarrollo de infección por CMV en el paciente receptor de TOS (adaptada de Kotton y col. [46]).

<p>Factores que favorecen la infección primaria en receptores seronegativos (R-)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Órgano trasplantado</li> <li>Transfusión de hemoderivados</li> </ul>
<p>Factores que favorecen la reactivación de CMV en receptores seropositivos (R+)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estrés</li> <li>Cirugía</li> <li>Hipotermia intraoperatoria</li> <li>Sepsis o infecciones bacterianas severas (neumococo o bacilos gramnegativos)</li> <li>Coinfección por otros virus               <ul style="list-style-type: none"> <li>HHV-6</li> <li>HHV-7</li> </ul> </li> </ul>
<p>Factores que favorecen el desarrollo de enfermedad por CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Agentes inmunosupresores               <ul style="list-style-type: none"> <li>OKT-3, timoglobulina, globulina antilinfocitaria</li> <li>MMF, azatioprina</li> <li>Metilprednisolona</li> <li>Alemtuzumab</li> </ul> </li> <li>Grado de viremia</li> <li>HHV-6</li> <li>HHV-7</li> <li>Factores inmunológicos               <ul style="list-style-type: none"> <li>Mutaciones en los genes TLR-2 y TLR-4</li> <li>Deficiencia de la <i>manose-binding lectin</i> o genotipo asociado a baja producción</li> </ul> </li> </ul>
<p>Factores que reducen la enfermedad por CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunización del receptor frente a CMV previa al trasplante</li> <li>Inmunosupresores: inhibidores mTOR (sirolimus y everolimus)</li> <li>Profilaxis antiviral o gammaglobulina anti-CMV</li> <li>Terapia anticipada</li> </ul>

CMV, citomegalovirus; R-, receptor seronegativo para CMV; R+, receptor seropositivo para CMV; HHV, herpesvirus humano; MMF, micofenolato mofetilo; TLR: *Toll-like receptor*; m-TOR, *mammalian target of rapamicin*.

Los receptores seronegativos de un donante seropositivo (D+/R-) son el grupo de pacientes con un mayor riesgo de infección por CMV. Históricamente, aproximadamente el 70-90% de los pacientes desarrollaban infección primaria en ausencia de profilaxis antiviral y el 50-80% de ellos desarrollaban enfermedad por CMV, con una mortalidad hasta del 15 % [37].

En el caso de que el receptor sea seropositivo para CMV, el riesgo de infección se considera moderado, con una incidencia de hasta un 20% [47, 48]. En el caso de pacientes D-/R+, el receptor puede sufrir una reactivación de la infección latente por CMV debido a la administración de fármacos inmunosupresores mientras que, en el caso de D+/R+, coexiste el riesgo de reactivación de la infección latente y de infección por una nueva cepa viral procedente del donante [49].

#### **1.4.1. Factores de riesgo de infección primaria**

El principal factor de riesgo de infección primaria por CMV es el trasplante de un donante seropositivo a un receptor seronegativo: paciente serodiscordante o *mismatched* (D+/R) [20, 24, 50]. La serología de CMV se ha asumido como marcador sustitutivo de la presencia de inmunidad celular específica frente al virus, considerando que receptores seronegativos para CMV (R-) carecen de inmunidad específica y, por lo tanto, tienen alto riesgo de sufrir replicación de CMV cuando reciben un órgano de un donante seropositivo para CMV (D+/R-).

El riesgo de infección por CMV también varía según el tipo de órgano trasplantado, siendo mayor en el trasplante de intestino, páncreas y pulmón, debido a la presencia en estos órganos de abundante tejido linfóide con alta carga de CMV latente. Entre los tres

tipos de TOS más frecuentes (riñón, hígado y corazón), se ha descrito un mayor riesgo de infección en el trasplante hepático [51]. Asimismo, el trasplante de varios órganos tiene más riesgo que el trasplante de un órgano único [52].

La intensidad de la inmunosupresión también es un factor determinante en la infección por CMV y en la expresión clínica de la misma. Los receptores de TOS con mayor riesgo son los que han recibido anticuerpos antilinfocitarios: globulina antilinfocitaria (ALG) y globulina antitimocítica (ATG) [53], y los que han recibido terapia con recambios plasmáticos o rituximab (por rechazo agudo humoral o terapia de desensibilización).

Otros factores que se han relacionado con un mayor riesgo de infección por CMV son la edad del donante mayor de 60 años, el donante cadáver (en el trasplante renal), el sexo femenino y la edad avanzada del receptor, el retrasplante, la necesidad de transfusión de hemoderivados y la menor duración de la profilaxis antiviral frente a CMV [54].

#### **1.4.2. Factores de riesgo de reinfección**

Los receptores seropositivos para CMV (R+) se consideran poseedores de inmunidad específica y, por tanto, con riesgo intermedio de replicación de CMV después del trasplante. En estos casos, la infección por CMV proviene de la reactivación del virus latente del propio receptor (en el caso de D-/R+) o de la posible infección del receptor por el virus procedente del órgano del donante (en el caso de D+/R+).

Los fármacos inmunosupresores disminuyen la respuesta humoral y celular específica favoreciendo la replicación del virus latente (reactivación), estando más frecuentemente descrito este efecto con la metilprednisolona a altas dosis, los anticuerpos antilinfocitarios

(ALG y ATG), el anticuerpo monoclonal OKT3 (no comercializado en España en la actualidad) y los derivados del ácido micofenólico (micofenolato mofetilo y micofenolato sódico) [52].

El uso de anticuerpos antilinfocitarios como parte de la terapia de inducción o para el tratamiento de un episodio de rechazo del injerto incrementa la tasa de infección por CMV en los pacientes seropositivos [20, 55]. Estos fármacos contienen anticuerpos citotóxicos contra antígenos expresados en los linfocitos humanos y producen una depleción de células T y una liberación de citoquinas, mayoritariamente de Factor de Necrosis Tumoral, lo que favorece la reactivación de infecciones producidas por herpesvirus (principalmente CMV y virus de Epstein-Barr) [56].

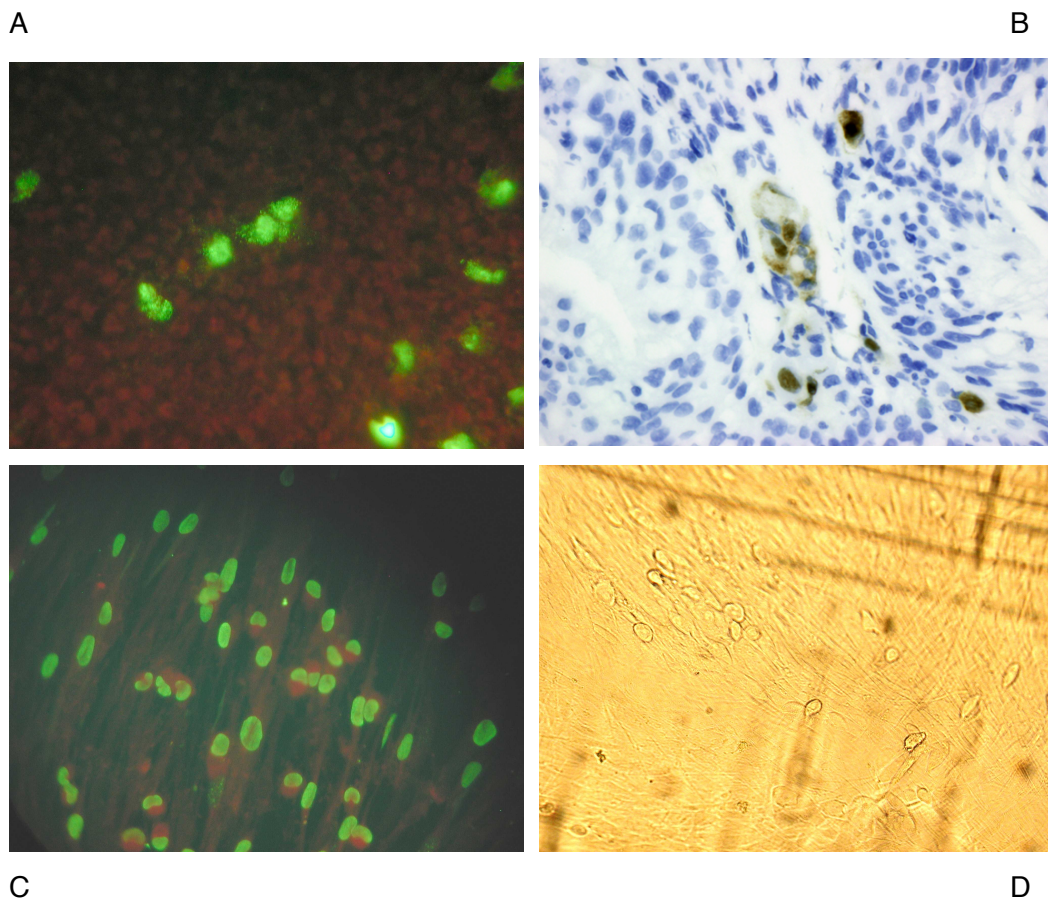
## 1.5. Diagnóstico

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de la infección y de la enfermedad por CMV: técnicas serológicas, pruebas de detección de antígenos precoces (antigenemia-pp65 de CMV), métodos moleculares basados en amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivos virales en líneas celulares.

Las técnicas serológicas detectan la presencia de anticuerpos IgG e IgM anti-CMV en sangre. Estas pruebas no son útiles en el diagnóstico de la enfermedad por CMV en el paciente inmunocomprometido, excepto para el diagnóstico de la infección primaria postrasplante en un receptor previamente seronegativo. Se realizan antes del trasplante para establecer el estado serológico frente a CMV de donante y receptor, ya que su resultado predice el riesgo de desarrollar infección por CMV y sirve como guía para la elección de la estrategia preventiva a emplear en cada caso [23].

En relación al seguimiento postrasplante, la determinación de la viremia es la piedra angular para el diagnóstico de la infección por CMV y para monitorizar la respuesta al tratamiento, mediante la detección de antígenos virales (antigenemia) o del genoma viral (PCR).

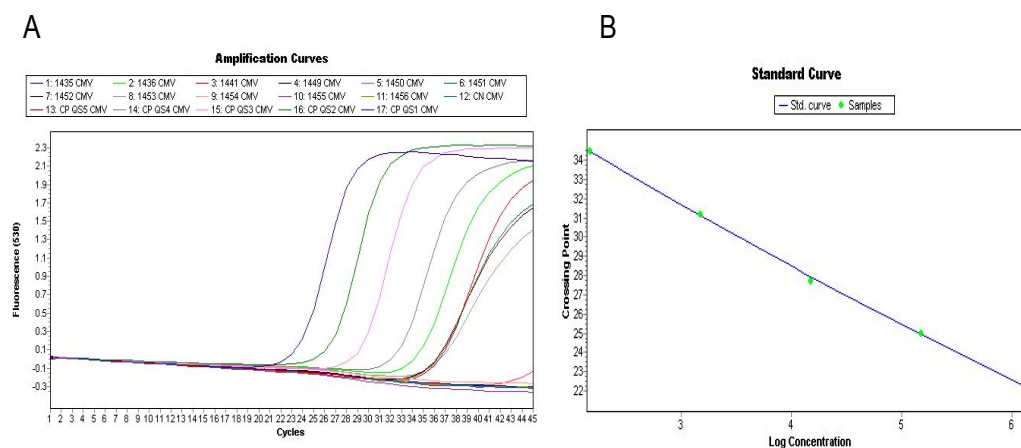
La antigenemia pp65 permite detectar el antígeno viral inmediatamente temprano (proteína pp65 de CMV) que se expresa en leucocitos de sangre circulante mediante inmunofluorescencia indirecta, utilizando anticuerpos monoclonales específicos. En pacientes receptores de TOS, la antigenemia se correlaciona bien con la viremia y con el riesgo de desarrollar enfermedad activa [57]. Una de sus limitaciones es la pérdida de sensibilidad cuando el paciente tiene leucopenia y ha sido sustituida progresivamente por las pruebas basadas en técnicas moleculares (figura 3).



**Figura 3.** A. Antigenemia pp65 (ppUL83) positiva en leucocitos de sangre periférica de un paciente TOS (400x). B. Cuerpos de inclusión producidos por CMV en una muestra de tejido, tinción de hematoxilina-eosina. C. Inmunofluorescencia de cultivo en *shell-vial* de fibroblastos de pulmón humano (MRC5) con anticuerpos anti-CMV *immediate early antigen* tras 24 horas de incubación (200x). D. Efecto citopático característico de CMV en cultivo convencional de fibroblastos de pulmón humano (MRC5) tras 21 días de incubación.

La PCR es actualmente el método diagnóstico más utilizado debido a su sensibilidad y robustez [58]. La PCR cualitativa permite la detección de DNA viral con buena sensibilidad pero no distingue entre DNA latente y replicación viral activa, ni diferencia si el nivel de replicación viral es alto o bajo, lo cual es importante tanto para predecir el riesgo de enfermedad por CMV como para monitorizar la respuesta al tratamiento [57, 59]. La PCR cuantitativa en tiempo real (basada en la utilización de sondas fluorescentes)

permite estimar la cantidad de virus (carga viral) en la muestra en copias de genoma por ml (copias/ml) o en unidades internacionales por ml (UI/ml), pudiendo realizarse a partir de muestras de sangre completa o plasma, con buena correlación entre las mismas. Para una correcta monitorización de los pacientes en el tiempo es importante utilizar siempre el mismo método diagnóstico y el mismo tipo de muestra. En noviembre de 2010 se desarrolló un estándar internacional para la determinación de la carga viral de CMV que se aprobó por la Organización Mundial de la Salud, para mejorar la concordancia entre los valores de viremia entre distintos laboratorios [60], trasladándose los resultados a UI/ml de plasma en las técnicas comerciales comparadas con dicho estándar. En la figura 4 se muestran curvas de amplificación de PCR en tiempo real.



**Figura 4.** A. Cuantificación de carga viral de CMV mediante PCR en tiempo real. Se muestran las curvas de amplificación de control negativo (CN), estándares positivos de cuantificación (QS1 a QS5) y diferentes muestras clínicas. B. Curva de calibración (Std. curve) de los estándares de cuantificación (QS1 a QS5).

Para el diagnóstico de la enfermedad invasiva por CMV se recomienda realizar el estudio de las muestras de biopsia de tejido por histología/inmunohistoquímica (detección de



cuerpos de inclusión o antígenos virales) [46, 61], aunque también se pueden aplicar las técnicas moleculares, así como el aislamiento del virus en cultivo celular.

El aislamiento de CMV en cultivo celular se puede aplicar a diferentes tipos de muestras como sangre, líquido cefalorraquídeo, exudado faríngeo, lavado broncoalveolar, orina y muestras de biopsia de tejido (la sensibilidad es menor para las muestras de sangre en comparación con otros fluidos orgánicos). El cultivo en *shell-vial* ha reemplazado en gran medida al cultivo convencional por su mayor rapidez en los resultados (1-3 días frente a 15-21 días en el cultivo convencional). Hay que tener en cuenta que la detección de CMV en cultivo no siempre confirma un diagnóstico de enfermedad por CMV, ya que los pacientes inmunodeprimidos con frecuencia pueden eliminar cantidades variables de virus en secreciones respiratorias, orina ó heces durante periodos de tiempo prolongados, en ausencia de enfermedad [23]. Tanto el aislamiento en cultivo celular como la cuantificación de CMV por PCR en tiempo real en las muestras de tejido pueden ser útiles para el diagnóstico de enfermedad gastrointestinal. En estos casos, el valor de antigenemia o DNAemia puede ser bajo o incluso indetectable. Los signos y síntomas de enfermedad por CMV a menudo se solapan con los de otros procesos infecciosos o no infecciosos, por lo que el diagnóstico debe hacerse integrando la información de la historia clínica, la presentación clínica y los datos microbiológicos [59].

La respuesta inmunitaria de células T frente a CMV juega un papel esencial en el control de la replicación viral [45]. La cuantificación de linfocitos T CD4+ y CD8+ funcionales frente a ciertos antígenos específicos de CMV mediante citometría de flujo, *Enzyme-linked ImmunoSPOT Assay* (ELISPOT) o *QuantiFERON®-CMV* (Cellestis Ltd., Melbourne, Australia), permite estimar la capacidad del paciente de responder a la reactivación de CMV en el periodo postrasplante [52]. La monitorización de esta

respuesta inmunológica junto con la respuesta virológica podría permitir individualizar y optimizar el tratamiento antiviral en los pacientes receptores de TOS.

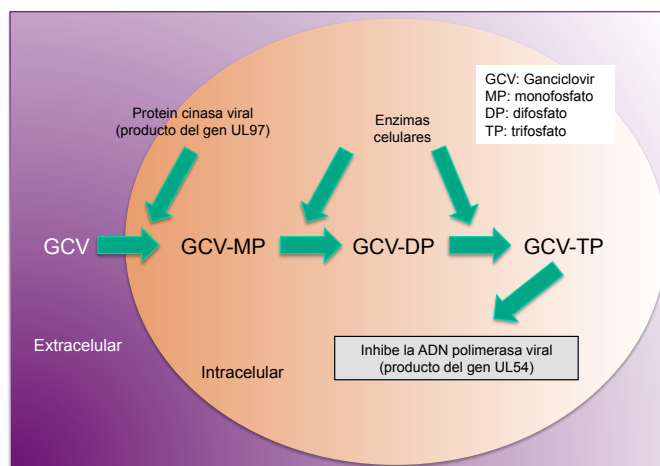
## 1.6. Tratamiento

El tratamiento de la infección por CMV se basa en la administración de fármacos antivirales eficaces. La mayoría de los fármacos disponibles frente a CMV actúan por inhibición de la DNA polimerasa viral [62], y sobre esta diana actúan ganciclovir (GCV), valganciclovir (VGCV), foscarnet y cidofovir.

El GCV es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Además de su actividad frente a CMV, GCV es activo frente a los virus herpes simple 1 y 2, los herpesvirus humanos 6, 7 y 8, el virus de Epstein-Barr, el virus varicela zoster y el virus de la hepatitis B. En las células infectadas por CMV, GCV se fosforila a monofosfato de GCV por la proteinquinasa vírica codificada por el gen UL97 [12]. Las fosforilaciones posteriores tienen lugar por quinasas celulares que producen trifosfato de GCV, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. La actividad viroestática del GCV se debe a la inhibición de la síntesis del DNA vírico a través de dos mecanismos: la inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al DNA a través de la DNA-polimerasa viral y la incorporación del trifosfato de GCV al DNA vírico originando la terminación del DNA o limitando en gran medida la elongación posterior del mismo (figura 5) [63]. La actividad antivírica *in vitro*, medida como  $CI_{50}$  del GCV frente a CMV, oscila en el intervalo de 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) a 14  $\mu$ M (3,5  $\mu$ g/ml).

La farmacocinética de GCV es lineal a dosis de 1-5 mg/kg por vía intravenosa [64]. Cuando GCV se administra por vía oral presenta una biodisponibilidad del 5%, la cual aumenta ligeramente con los alimentos. Para el GCV intravenoso, el volumen de distribución en el equilibrio tiene un valor en torno a 0,74 L/kg y la unión a proteínas

plasmáticas es baja, en torno al 1-2%. La vía principal de eliminación del GCV es la excreción renal a través de filtración glomerular y secreción tubular activa, representando el aclaramiento renal más del 80% del aclaramiento sistémico de GCV [63].

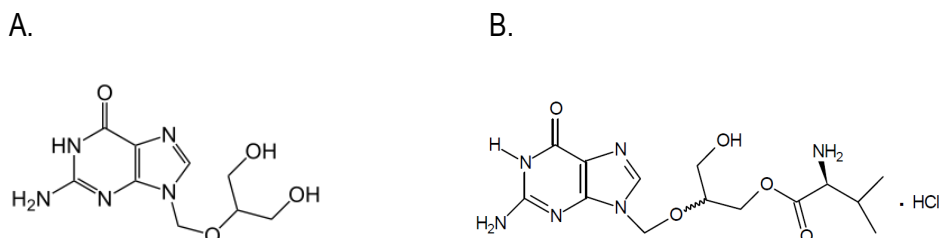


**Figura 5.** Mecanismo de acción de GCV [65]. En las células infectadas por el virus, GCV se fosforila a monofosfato de GCV (GCV-MP) por la proteinquinasa vírica pUL97. Las fosforilaciones posteriores tienen lugar por quinazas celulares que producen trifosfato de GCV (GCV-TP).

Durante mucho tiempo GCV ha sido el tratamiento de elección en los pacientes trasplantados pero, en los últimos años, VGCV se ha incorporado a la primera línea de tratamiento al demostrar una eficacia similar al GCV intravenoso [66, 67].

El VGCV es un éster L-valílico del GCV (figura 6). Tras su administración oral, VGCV se metaboliza de manera rápida y extensa a GCV por las esterasas intestinales y hepáticas. La biodisponibilidad absoluta del GCV a partir del VGCV es aproximadamente del 60% [68, 69], aunque puede existir variabilidad en los pacientes con enfermedad gastrointestinal [70, 71].

La exposición a VGCV medida por el área bajo la curva (AUC) es muy baja tras su administración, en torno al 1-2% de la observada para GCV [72]. La administración de VGCV con alimentos aumenta la absorción entre un 20 y un 30% ( $AUC_{0-24h}$ ) [73].



**Figura 6.** A. Estructura química de GCV. B. Estructura química de VGCV.

En pacientes adultos receptores de TOS, la exposición sistémica a GCV en el estado estacionario tras la administración de VGCV oral es similar a la obtenida con GCV intravenoso cuando ambos fármacos se administran a las dosis recomendadas [74].

VGCV ha demostrado en diferentes trabajos su eficacia y seguridad en el tratamiento de la infección por CMV en pacientes receptores de TOS [75, 76] y se considera tratamiento de primera línea junto con GCV intravenoso, a pesar de que esta indicación no está registrada en España [72]. En el caso de enfermedad grave, cuando la tolerancia al VGCV oral sea mala o si existe sospecha de malabsorción intestinal, el tratamiento recomendado es GCV intravenoso [75]. En estos casos se puede comenzar con GCV intravenoso y cambiar a VGCV oral cuando se comprueba la buena evolución clínica del paciente [52, 77].

La dosis terapéutica de GCV intravenoso es de 5 mg/kg cada 12 horas y la de VGCV oral de 900 mg cada 12 horas. Durante el tratamiento se debe monitorizar la función renal del paciente y se recomienda utilizar la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) para estimar la tasa

de filtrado glomerular (GFR). Tanto la dosis como el intervalo de dosificación se deben modificar de acuerdo a los valores de  $GFR_{CG}$  [63, 78]. Los ajustes recomendados se muestran en la tabla 4 .

**Tabla 4.** Ajuste posológico de GCV [63] (A) y VGCV [72] (B) según la tasa de filtrado glomerular estimada mediante el  $ClCr$  calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.

$GFR_{CG}$ (ml/min)	Dosis de inducción de GCV	Dosis de mantenimiento de GCV
$\geq 70$	5,0 mg/kg cada 12 horas	5,0 mg/kg cada 24 horas
50-69	2,5 mg/kg cada 12 horas	2,5 mg/kg cada 24 horas
25-49	2,5 mg/kg cada 24 horas	1,25 mg/kg cada 24 horas
10-24	1,25 mg/kg cada 24 horas	0,625 mg/kg cada 24 horas
< 10	1,25 mg/kg 3 veces/semana (tras HD)	0,625 mg/kg 3 veces/semana (tras HD)

B.

$GFR_{CG}$ (ml/min)	Dosis de inducción de VGCV	Dosis de mantenimiento/prevenición de VGCV
$\geq 60$	900 mg cada 12 horas	900 mg cada 24 horas
40-59	450 mg cada 12 horas	450 mg cada 24 horas
25-39	450 mg cada 24 horas	450 mg cada 48 horas
10-24	450 mg cada 48 horas	450 mg 2 veces por semana

La duración óptima del tratamiento se debe determinar individualmente en base a la respuesta clínica y virológica. Se recomienda determinar la viremia semanalmente durante el tratamiento para monitorizar la respuesta virológica y detectar la posible aparición de resistencias [79]. Como norma general, el tratamiento se debe mantener hasta obtener al menos una o dos determinaciones de viremia negativas, con una duración mínima de 2 semanas [75, 76, 79-81]. Esta estrategia terapéutica reduce el riesgo del desarrollo de resistencias y de recurrencia de la infección [82, 83]. En el caso

de enfermedad invasiva, si la viremia no es detectable, el seguimiento debe basarse en la respuesta clínica [81]. La estrategia terapéutica recomendada en el caso de recurrencia de la infección por CMV es la misma que la utilizada en el tratamiento del primer episodio de CMV.

Un aspecto importante al valorar la estrategia terapéutica a utilizar es que el VGCV se administra por vía oral, lo que supone importantes ventajas respecto al GCV, como la disminución del riesgo de infecciones asociado a la vía intravenosa y la posibilidad de acortar las estancias hospitalarias. El GCV oral se utilizó durante años pero no está actualmente comercializado en España y el uso de otros fármacos orales con actividad frente a CMV, como aciclovir o valaciclovir, no está recomendado para el tratamiento de la enfermedad por su menor eficacia [52].

Foscarnet y cidofovir son fármacos activos frente a CMV pero se consideran de segunda línea por su mayor toxicidad, reservándose para aquellos casos en los que aparece resistencia a GCV.

La administración de inmunoglobulinas o de inmunoglobulina hiperinmune frente a CMV ha sido utilizada junto con la terapia antiviral en los receptores de trasplante de corazón con hipogammaglobulinemia secundaria y enfermedad recurrente por CMV [84]. No está claro, sin embargo, si esta estrategia proporciona algún beneficio y, por otra parte, existen dudas en cuanto a su dosificación y a los posibles efectos adversos durante la infusión de las inmunoglobulinas.

En los últimos años se están desarrollando nuevos fármacos para el tratamiento y la profilaxis de CMV, entre los que se encuentran marivabir, CMX-001 y letermovir. Marivabir es un inhibidor de la quinasa UL97 de CMV con una buena biodisponibilidad

oral y que se ha utilizado en casos aislados como terapia de rescate en pacientes con infección multirresistente [85], sin demostrar por el momento eficacia en la profilaxis primaria de la infección por CMV [86]. CMX-001 es un profármaco oral de cidofovir que ha demostrado eficacia en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos y carece de la toxicidad renal de cidofovir [87]. Por último, letermovir es un nuevo fármaco que interfiere con el complejo terminasa de CMV (UL56), con eficacia en la prevención de la infección en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos y que se ha utilizado con éxito para tratar la infección por CMV multirresistente [88].

Leflunomida y artesunato son fármacos antimaláricos que han demostrado también tener actividad frente a CMV. Sin embargo, los datos sobre su uso son escasos y los resultados contradictorios, por lo que deben ser considerados únicamente cuando otras opciones no estén disponibles [89].

Varios estudios han demostrado la menor incidencia de infección por CMV en receptores de TOS tratados con inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus). El uso de estos fármacos inmunosupresores en sustitución de los anticalcineurínicos o de micofenolato mofetilo (MMF) se ha utilizado con éxito en algunos casos de enfermedad recurrente o de infección por CMV resistente a GCV [90, 91].

### **1.6.1. Seguridad del tratamiento**

Los efectos adversos de GCV y VGCV son principalmente hematológicos, renales y gastrointestinales.



La toxicidad hematológica es la más frecuente en los receptores de TOS e incluye leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia. Estos efectos adversos pueden llegar a ser severos y en ocasiones es preciso reducir las dosis del fármaco e incluso su interrupción [92]. La toxicidad hematológica se ha relacionado directamente con la dosis de GCV o VGCV y con la duración del tratamiento [93, 94]. Esta toxicidad hematológica tiene una especial importancia en los receptores de TOS ya que, además de que el propio CMV puede producir leucopenia, otros factores a veces preexistentes como el hiperesplenismo o la terapia inmunosupresora con fármacos como MMF, pueden agravarla. Habitualmente se recomienda reducir la dosis de MMF o interrumpir el tratamiento, para facilitar el control de la infección y para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En la medida de lo posible se recomienda evitar la reducción en las dosis de tratamiento de GCV/VGCV o su interrupción, por el riesgo de fracaso del tratamiento y de desarrollo de resistencias. Puede valorarse la terapia de soporte con análogos de eritropoyetina (EPO) o con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) para el manejo de la anemia y de la neutropenia, respectivamente [46, 52].

### **1.6.2. Resistencia al tratamiento antiviral**

La resistencia a GCV, aunque poco frecuente en pacientes con TOS, está descrita hasta en el 5-10% de los casos, con una mayor frecuencia en los receptores seronegativos de un donante seropositivo [95]. La selección de mutantes del virus está favorecida en aquellos pacientes con alta carga viral que están expuestos a tratamientos prolongados con concentraciones inadecuadas de fármaco activo [62].

Se debe sospechar la aparición de resistencia a GCV en el caso de que la viremia o los síntomas clínicos aumenten o se mantengan a pesar de estar recibiendo un tratamiento antiviral adecuado. El tratamiento de rescate se debe basar en el resultado del estudio de mutaciones de resistencia en los genes UL97 y UL54 de CMV.

No existen ensayos clínicos controlados que demuestren cuál es el tratamiento alternativo más adecuado para los casos de CMV resistente a GCV. Si las pruebas genotípicas demuestran la existencia de una mutación de resistencia de alto grado en el gen UL97 (mutaciones M460V/I, A594V, L595S o C603W) o en el gen UL54 (que también confiere resistencia a cidofovir), el fármaco de elección es foscarnet [96]. El aumento de la dosis de GCV hasta 10 mg/kg cada 12 horas podría ser útil para otras mutaciones en el gen UL97 y debe considerarse también para el tratamiento de pacientes con enfermedad por CMV resistente a GCV pero menos severa, en los que se deba evitar el uso de foscarnet [97]. No se recomienda el uso de cidofovir salvo que la enfermedad no sea clínicamente grave y que se haya descartado la presencia de mutaciones en el gen UL54. Por otra parte, existe poca información sobre la eficacia del uso de cidofovir en receptores de TOS.

Si los resultados del análisis genotípico no muestran evidencia de resistencia a GCV, la estrategia terapéutica debe orientarse a optimizar los factores de riesgo del receptor reduciendo en la medida de lo posible el grado de inmunosupresión, en lugar de modificar la terapia antiviral. La monitorización terapéutica podría ser útil en el ajuste de dosis para mantener niveles de fármaco eficaces en relación a las concentraciones inhibitorias virales, aunque no se han establecido los niveles objetivo óptimos [98].

## 1.7. Estrategias preventivas

Para prevenir la enfermedad por CMV en los pacientes con TOS hay dos aproximaciones posibles: la profilaxis primaria y el tratamiento anticipado [46].

### 1.7.1. Profilaxis primaria o profilaxis universal

La profilaxis primaria o profilaxis universal consiste en administrar un fármaco antiviral de forma continuada durante el periodo de mayor riesgo de infección, generalmente los 3-6 primeros meses postrasplante [99].

Los fármacos que han sido evaluados para su uso en la profilaxis de la infección por CMV en TOS son aciclovir, valaciclovir, ganciclovir (GCV) oral e intravenoso y valganciclovir (VGCV). Aciclovir ha mostrado una eficacia inferior a GCV en algunos estudios [100, 101], mientras que VGCV ha demostrado una eficacia comparable a GCV oral en los receptores de trasplante renal, hepático, pancreático y cardíaco de alto riesgo de infección por CMV [47].

Las dosis utilizadas para la profilaxis primaria son 5 mg/kg de GCV por vía intravenosa y 900 mg de VGCV por vía oral una vez al día, con ajuste según la función renal del paciente estimada según el  $GFR_{CG}$  y durante al menos los primeros tres meses postrasplante [47].

La duración de la profilaxis es variable en los diferentes trabajos publicados y la mayoría de los centros de trasplante en España realizan una profilaxis de aproximadamente 3-6 meses de duración, dependiendo del riesgo del paciente (serología de donante y receptor frente a CMV) y del grado de inmunosupresión.

### **1.7.2. Tratamiento anticipado o terapia anticipada**

El tratamiento anticipado consiste en realizar una monitorización periódica (mediante antigenemia pp65 o carga viral) para detectar replicación viral activa y, a partir de un punto de corte definido según el tipo de trasplante y la técnica de diagnóstico utilizada, iniciar tratamiento antiviral antes de que aparezcan síntomas de enfermedad [80].

En el paciente de riesgo moderado (receptor seropositivo, R+) existen datos favorables a la utilización del tratamiento anticipado con GCV intravenoso (dosis de 5 mg/kg/12 h ajustada según la función renal) durante al menos 2 semanas y con monitorización estrecha de la viremia. Es deseable que los parámetros de replicación sean negativos o presenten clara reducción del título antes de suspender el tratamiento [52].

Los buenos resultados de VGCV en el tratamiento de la enfermedad por CMV han llevado a su utilización con éxito en el tratamiento anticipado, con una dosis de 900 mg/12 h (ajustada según la función renal del paciente). Durante los últimos años han ido apareciendo estudios y datos favorables a la utilización de VGCV para esta indicación [102, 103].

### **1.7.3. Selección de la estrategia preventiva**

La eficacia de la profilaxis primaria y de la terapia anticipada ha sido demostrada en diferentes estudios [104, 105]. Ambas estrategias se consideran igualmente efectivas en la prevención de la enfermedad por CMV [4] y han mostrado reducir la morbilidad y la mortalidad asociada a CMV [2, 104].

Una revisión Cochrane actualizada en 2013 mostró que ambas estrategias son eficaces en la reducción del riesgo de enfermedad por CMV, aunque la eficacia de la terapia anticipada sigue planteando algunas dudas debido a la heterogeneidad de los estudios disponibles y sigue siendo necesario disponer de ensayos comparativos para determinar los riesgos y beneficios de cada una [106].

En la práctica clínica, la estrategia preventiva utilizada viene determinada principalmente por el estado serológico frente a CMV de donante y receptor y por la pauta de inmunosupresión utilizada [107].

Los receptores seronegativos de un donante seronegativo (D-/R-) tienen la menor incidencia de infección [48, 51, 108], por lo que no se recomienda utilizar en estos pacientes ninguna estrategia preventiva, independientemente del tipo de terapia inmunosupresora utilizada [46].

En los receptores seronegativos de un donante seropositivo (D+/R-) existe una clara indicación de utilizar una estrategia preventiva por su alto riesgo de infección. En estos pacientes la profilaxis primaria se recomienda como la estrategia preventiva de elección, de acuerdo con las guías de consenso nacionales e internacionales [46, 52]. Como alternativa puede plantearse la terapia anticipada pero la dificultad de la estrecha monitorización virológica necesaria y la necesidad de un acceso rápido al tratamiento antiviral en caso necesario, hacen que su aplicabilidad no sea sencilla en muchos centros.

En el caso de que el receptor sea seropositivo para CMV, se puede utilizar tanto la profilaxis primaria como la terapia anticipada [52]. En algunos centros se administra profilaxis con VGCV en estos pacientes, especialmente en los casos que han recibido

anticuerpos antilinfocitarios en la terapia de inducción o como tratamiento de un episodio de rechazo agudo [109].

VGCV es actualmente el fármaco más frecuentemente utilizado, tanto en la profilaxis como en el tratamiento anticipado de la infección por CMV. Varios estudios han comparado la eficacia de las pautas con GCV y VGCV demostrando que ambas son eficaces, tanto en la profilaxis como en la terapia anticipada [47, 104].

Aunque la profilaxis durante los tres primeros meses después del trasplante previene de forma eficaz la enfermedad temprana por CMV, aproximadamente el 20-30% de los pacientes D+/R- desarrollan la enfermedad por CMV después de la profilaxis [47, 110]. Esto se conoce como enfermedad tardía por CMV y en algunos estudios se ha asociado con resultados negativos en la evolución del trasplante, tanto en el grupo de pacientes D+/R- como en los receptores seropositivos (D+/R+ y D-/R+) [111-113], siendo más frecuente en los pacientes que reciben profilaxis que en los que reciben terapia anticipada [114]. Por este motivo, se ha propuesto prolongar la profilaxis hasta 6-12 meses según el tipo de órgano trasplantado.

Mientras que la profilaxis universal suprime casi completamente la replicación viral, la terapia anticipada permite replications virales sin repercusión clínica durante los primeros meses postrasplante, facilitando la respuesta inmune del receptor frente a CMV con una menor frecuencia de enfermedad tardía [115]. Sin embargo, según algunos estudios no está clara la eficacia de esta medida para prevenir los efectos indirectos producidos por la replicación asintomática de CMV, como el riesgo de rechazo y la disfunción del injerto [2, 116].

En los últimos años, se ha comenzado a utilizar en algunos centros de trasplante una terapia secuencial que incluye la administración de profilaxis primaria seguida de la estrategia de tratamiento anticipado, con el objetivo de prevenir la enfermedad tardía por CMV [117].

Los resultados de una encuesta internacional publicados en 2013 mostraron que una de las dos estrategias preventivas se utiliza en más del 90% de los centros de trasplante: el 46% utiliza profilaxis primaria, el 21% terapia anticipada y el 33% una estrategia mixta [118].

En nuestro centro, de forma más o menos generalizada, se utiliza profilaxis primaria en los pacientes D+/R- y en aquellos que reciben inmunosupresión de alto riesgo, mientras que en los R+ se utiliza la estrategia de la terapia anticipada durante los primeros 6-12 meses postrasplante.

La profilaxis primaria se ha asociado con una mayor frecuencia de leucopenia y neutropenia que la terapia anticipada [4, 106] y con un mayor riesgo de desarrollo de resistencia a GCV, debido a la exposición prolongada a los fármacos antivirales [95].

En resumen, la decisión de la estrategia para prevenir la infección por CMV debe adaptarse al riesgo del paciente, escogiendo aquella medida preventiva que resulte más eficaz y segura y que, al mismo tiempo, disminuya riesgos de toxicidad y exposición prolongada innecesaria a los fármacos. Los resultados obtenidos con profilaxis en el grupo de alto riesgo y con tratamiento anticipado en el grupo de riesgo moderado son favorables a esta aproximación [119]. En la tabla 5 se resumen las ventajas e inconvenientes de cada estrategia preventiva.

**Tabla 5.** Ventajas e inconvenientes de las dos principales estrategias preventivas de la infección por CMV.

<b>Estrategia preventiva</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
<b>Profilaxis primaria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor frecuencia de efectos indirectos</li> <li>- No requiere monitorización virológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor riesgo de enfermedad tardía</li> <li>- Efectos adversos a la terapia antiviral</li> <li>- Mayor riesgo de resistencia a los antivirales</li> </ul>
<b>Terapia anticipada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor riesgo de enfermedad tardía</li> <li>- Menor coste (no terapia antiviral)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Logística de monitorización virológica y acceso al tratamiento antiviral</li> </ul>

#### 1.7.4. Profilaxis secundaria

La profilaxis secundaria, definida como la continuación de la utilización de antivirales frente a CMV una vez completado el tratamiento de la infección o enfermedad, se utiliza en algunos centros y las actuales guías de práctica clínica sugieren que su uso puede ser adecuado en pacientes con factores de riesgo de recurrencia de la infección como, por ejemplo, infección primaria, trasplante de donante cadáver, alta replicación viral inicial, reducción lenta de la viremia durante el tratamiento, viremia persistente al inicio de la profilaxis secundaria, enfermedad multiorgánica y aumento de la inmunosupresión por episodio de rechazo durante el tratamiento [52, 109].

Al igual que en la profilaxis primaria, el fármaco utilizado es el VGCV a una dosis de 900 mg cada 24 horas con ajuste según la función renal del paciente ( $GFR_{CG}$ ) y con una duración variable de entre 1 y 3 meses [52, 109]. Sin embargo, los datos que soportan su uso son aún limitados [120].



### 1.8. Problemática que se plantea y justificación del trabajo

A pesar de los avances obtenidos durante los últimos años en las estrategias preventivas y la mejora en las técnicas diagnósticas, la infección por CMV sigue siendo un problema frecuente en los receptores de TOS.

Se dispone de guías de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la infección por CMV en estos pacientes. Sin embargo, no existe consenso claro en algunos aspectos como, por ejemplo, la mejor estrategia preventiva, la duración de los tratamientos (tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección) o la recomendación de monitorización virológica al finalizar la profilaxis. Tampoco hay evidencia clara sobre el beneficio real de realizar una profilaxis secundaria tras la resolución de la infección inicial mediante tratamiento antiviral, ni sobre cuál debe ser su duración.

Respecto a los factores de riesgo de infección por CMV, los únicos que han demostrado relación con la infección son el estado serológico frente a CMV de donante y receptor en el momento del trasplante y el grado de inmunosupresión. Además, la diferencia en el estado serológico D+/R- es el único factor de riesgo que se ha asociado con el desarrollo de enfermedad tardía por CMV. Los factores de riesgo asociados con la recurrencia tras el tratamiento de la enfermedad por CMV tampoco están bien establecidos.

Existe además una gran heterogeneidad en los estudios publicados en cuanto a las pautas de tratamiento antiviral utilizadas, los diferentes protocolos de inmunosupresión que reciben los pacientes y las diferencias en las técnicas diagnósticas y de monitorización utilizadas, lo cual hace difícil extrapolar los datos a nuestra población.



**2. OBJETIVOS**



### **2.1. Objetivo principal**

Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia antiviral con ganciclovir (GCV) y valganciclovir (VGCV) en la profilaxis y el tratamiento de la infección por citomegalovirus (CMV) en nuestra población de pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (TOS).

### **2.2. Objetivos secundarios**

- Describir la epidemiología de la infección por CMV, las técnicas diagnósticas utilizadas, el uso de las estrategias preventivas (profilaxis primaria y terapia anticipada) y las pautas de tratamiento antiviral en nuestra población.
- Evaluar la eficacia de la terapia anticipada en la prevención de la enfermedad por CMV.
- Determinar los factores que influyen en la eficacia y la seguridad de la terapia antiviral con GCV y VGCV frente a CMV.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la infección tardía por CMV.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la recurrencia de la infección por CMV.
- Estudiar el ajuste a las recomendaciones de las estrategias terapéuticas utilizadas en el manejo de la infección por CMV.



**3. HIPÓTESIS**





El estudio de la terapia antiviral con ganciclovir y valganciclovir, utilizada tanto en la prevención como en el tratamiento de la infección por citomegalovirus en los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido en nuestro centro, puede contribuir a esclarecer las estrategias terapéuticas más adecuadas, de acuerdo con los datos de eficacia y seguridad obtenidos.



**4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

---



#### **4.1. Diseño y población del estudio**

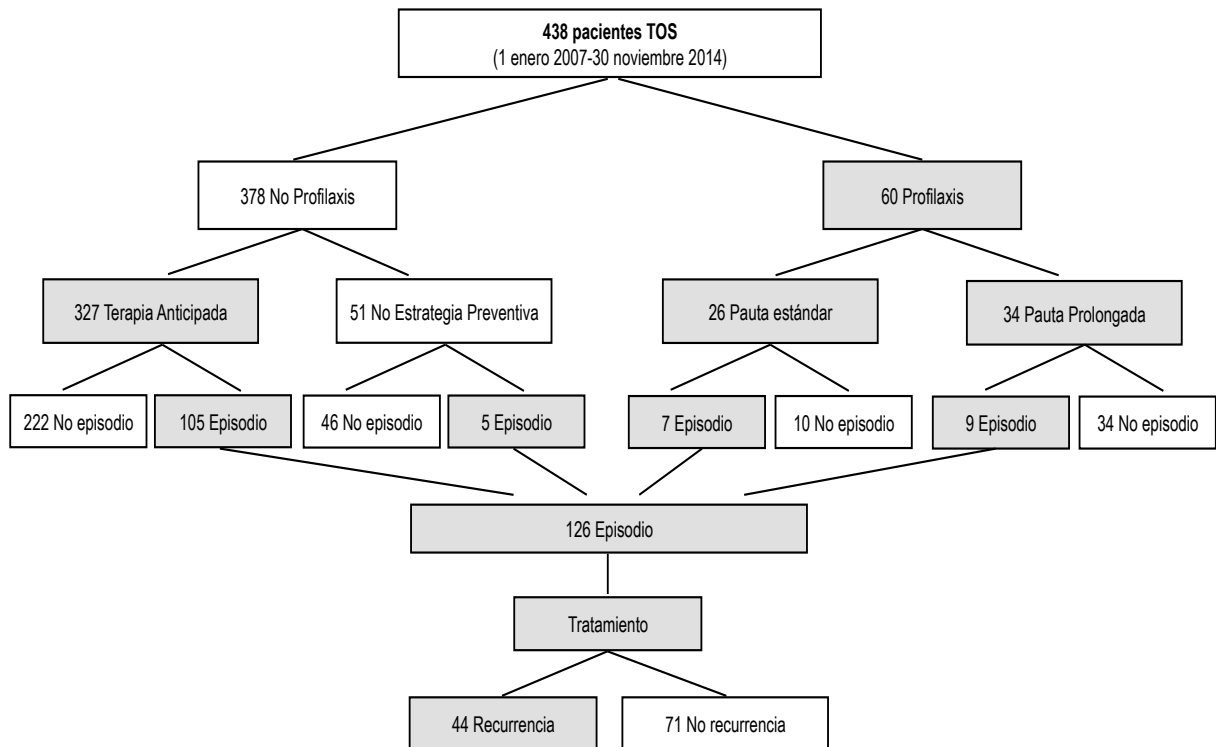
Sobre un total de 438 pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido (TOS) en la Clínica Universidad de Navarra (CUN) entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de noviembre de 2014, se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en 170 pacientes que recibieron GCV y/o VGCV para la prevención o el tratamiento de la infección por CMV postrasplante.

#### **4.2. Fuentes de información**

Se identificaron todos los pacientes que recibieron terapia antiviral con GCV y/o VGCV (tanto en hospitalización como de forma ambulatoria) dentro del periodo de estudio, a través del registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia, dentro del Sistema Informático de Historia Clínica de la CUN (Sistema *CUN*).

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes portadores de TOS y se recogieron los datos clínicos y los datos relacionados con la terapia farmacológica recibida. Así mismo, se revisaron los resultados de las determinaciones microbiológicas realizadas en el Servicio de Microbiología de la CUN (ver apartado 4.6. Metodología y selección de variables). Se revisaron además los registros de dispensación de la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos de la CUN. Desde esta Unidad, que comenzó su actividad en el año 2009, se realiza la dispensación del VGCV (medicamento de dispensación hospitalaria) a los pacientes que lo reciben de forma ambulatoria (no hospitalizados), así como el seguimiento farmacoterapéutico de la terapia antiviral.

Inicialmente fueron estudiados 199 pacientes, siendo finalmente seleccionados para el estudio 170 de los mismos (figura 7), una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación.



**Figura 7.** Esquema que muestra el flujo de pacientes en función de las estrategias preventivas utilizadas (profilaxis primaria y terapia anticipada) y de la aparición de episodio de infección por CMV.

### **4.3. Criterios de inclusión**

Se incluyeron en el estudio los pacientes adultos (mayores de 18 años) que habían recibido al menos un TOS (renal, hepático o cardíaco) en el periodo de estudio y que cumplieron al menos uno de los siguientes supuestos:

- Haber recibido GCV y/o VGCV para la profilaxis primaria de la infección por CMV, con un seguimiento en CUN de al menos tres meses tras el fin de la misma.
- Haber recibido GCV y/o VGCV para el tratamiento del primer episodio de CMV (infección asintomática o enfermedad) postrasplante, con un seguimiento en CUN de al menos tres meses tras el control del mismo (respuesta virológica y/o respuesta clínica) o tras el fin del tratamiento (en los pacientes que no alcanzaron respuesta virológica o respuesta clínica), excepto en pacientes que fallecieron durante el tratamiento del episodio de CMV o dentro de los tres meses siguientes, a los que no se aplicó el criterio de tiempo mínimo de seguimiento.

### **4.4. Criterios de exclusión**

- Pacientes que recibieron GCV y/o VGCV como tratamiento de la infección por CMV sin confirmación microbiológica de replicación viral o de afectación tisular por CMV.

- Pacientes que además del trasplante, tuvieron diagnóstico de tumores sólidos o hematológicos y recibieron tratamiento de quimioterapia en los tres meses anteriores a la presentación del episodio de CMV.

#### **4.5. Definiciones**

Las siguientes definiciones están de acuerdo a las recogidas en las guías de práctica clínica española y americana [46, 52] y se aplicaron para la selección y clasificación de los datos durante la revisión de las historias clínicas.

##### **4.5.1. Relacionadas con el diagnóstico y monitorización virológica**

- Infección o replicación viral: aislamiento del virus o detección de proteínas virales (antigenemia pp65) o DNA de CMV en líquido biológico o tejido.
- Viremia: presencia de CMV en sangre.
- Antigenemia: detección directa del antígeno pp65 de CMV en leucocitos de sangre periférica.
- DNAemia: detección de DNA de CMV en sangre o en plasma.
- Carga viral: cuantificación de DNA en sangre o plasma mediante PCR en tiempo real.
- Infección primaria: detección y/o aislamiento de CMV en un individuo previamente seronegativo (IgG-CMV < 2 UI/ml).
- Infección recurrente: infección por CMV después del control de la primera infección con negativización confirmada de la viremia.
- Infección tardía: infección por CMV tras el fin de la profilaxis primaria.



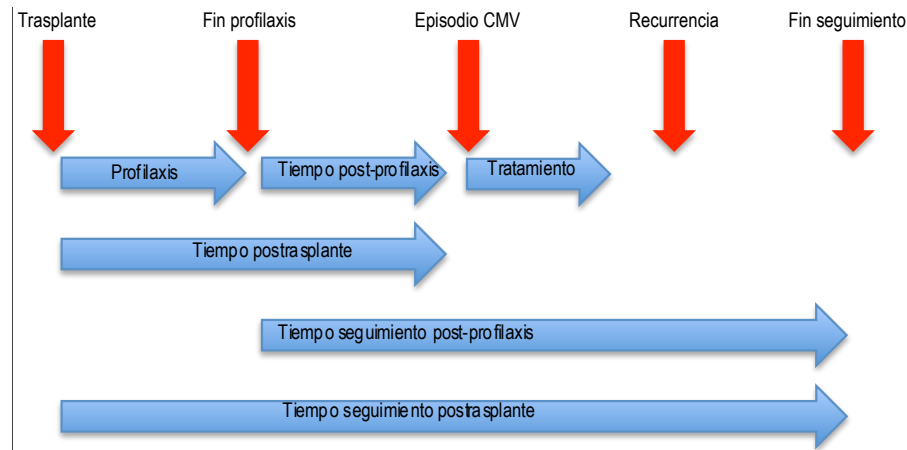
#### **4.5.2. Relacionadas con la presentación clínica y con la respuesta al tratamiento**

- Infección asintomática: infección por CMV sin la presencia de signos o síntomas clínicos de enfermedad por CMV.
- Enfermedad por CMV: infección por CMV junto con la presencia de signos o síntomas clínicos (síndrome viral o enfermedad invasiva).
- Síndrome viral: presencia de fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) junto con la detección y/o aislamiento de CMV en sangre o plasma, pudiendo presentar además otros síntomas como leucopenia, trombocitopenia, aumento de transaminasas, mal estado general o diarrea.
- Enfermedad invasiva: infección por CMV que afecta a un órgano o tejido causando síntomas clínicos específicos y que se acompaña generalmente de la detección y/o aislamiento de CMV en el órgano o tejido afectado.
- Respuesta virológica: negativización de la replicación viral (medida mediante carga viral o antigenemia no detectables).
- Respuesta clínica: resolución de los signos y síntomas clínicos tras un tratamiento antiviral adecuado.
- Ausencia de respuesta virológica: presencia de replicación viral progresiva o estable tras cuatro semanas de tratamiento antiviral adecuado con GCV y/o VGCV (incluyendo al menos dos semanas de tratamiento antiviral a dosis plenas).
- Resistencia virológica: ausencia de respuesta virológica asociada a la presencia de mutaciones de resistencia en UL98 o UL54 en el análisis genotípico.

#### 4.5.3. Relacionadas con el tratamiento

- Profilaxis primaria o profilaxis universal: administración de GCV y/o VGCV para prevenir el desarrollo de infección por CMV, generalmente en pacientes con alto riesgo de infección (receptores seronegativos de un donante seropositivo para CMV y pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor con anticuerpos antilinfocitarios, terapia con recambio plasmático o rituximab), en ausencia de sospecha clínica o datos microbiológicos que indiquen infección activa.
- Tratamiento anticipado o terapia anticipada: inicio de tratamiento antiviral con GCV y/o VGCV en pacientes asintomáticos con replicación viral.
- Profilaxis secundaria: continuación de la terapia con antivirales frente a CMV una vez completado el tratamiento del episodio de infección (tratamiento de inducción) con el objetivo de evitar la recurrencia del mismo. Se ha considerado el momento de inicio de la profilaxis secundaria aquel en el que quedó documentada en la historia clínica la decisión de iniciar la profilaxis secundaria con el correspondiente ajuste de la dosis del fármaco antiviral a la dosis profiláctica o, en su defecto, el momento tras la obtención de dos determinaciones de viremia negativas consecutivas con al menos una semana de separación entre ambas.

Los tiempos utilizados en el seguimiento de los pacientes que recibieron terapia antiviral y en el análisis de los resultados se muestran en la Figura 8.



**Figura 8.** Definición de los tiempos de seguimiento utilizados en el análisis de los resultados.

#### 4.6. Autorizaciones

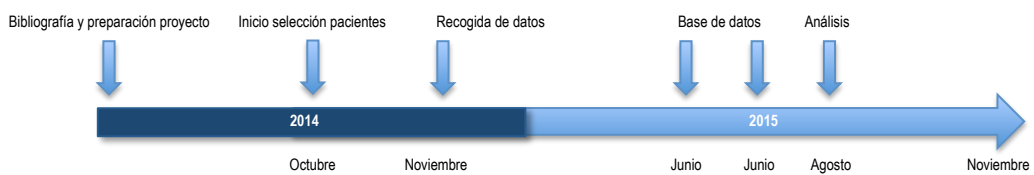
Este estudio recibió la clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de “Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (abreviado como EPA-OD).

El estudio se aprobó por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Navarra el 1 de diciembre de 2014.

#### 4.7. Cronograma

Se inició el trabajo con la revisión de la bibliografía y la preparación del proyecto. A partir de la obtención de las aprobaciones del estudio por la AEMPS y por el CEIC, la distribución de los tiempos para el desarrollo del trabajo ha sido la siguiente (figura 9):

- Inicio de la selección de pacientes: octubre-diciembre 2014.
- Recogida de datos: diciembre 2014-junio 2015.
- Elaboración de la base de datos: junio-julio 2015.
- Análisis estadístico: agosto-septiembre 2015.



**Figura 9.** Cronograma del estudio.

#### 4.8. Metodología y selección de variables

Se elaboró para cada paciente un cuaderno de recogida de datos incluyendo variables demográficas, variables relacionadas con la profilaxis primaria de la infección por CMV (en los casos que recibieron profilaxis) y variables relacionadas con el episodio de infección o enfermedad por CMV (en los casos que presentaron episodio). Se recogieron también los episodios de recurrencia de la infección, si los hubo, y los efectos indirectos asociados al CMV.

Para cada paciente se registró fecha del último seguimiento realizado en CUN, así como la causa del mismo. Estos datos se recogieron en una base de datos informática (Excel de Microsoft Office) y finalmente se analizaron con el programa estadístico SPSS de IBM (v. 15). Las características de las variables recogidas se detallan a continuación.

#### **4.8.1. Variables demográficas y relacionadas con el trasplante**

- Edad y sexo.
- Tipo de trasplante: renal, hepático o cardíaco (los pacientes que recibieron un doble trasplante hepático y renal se consideraron trasplantados hepáticos; los que recibieron un doble trasplante cardíaco y renal se consideraron trasplantados cardíacos).
- Causa del trasplante.
- Tipo de donante: vivo/cadáver.
- Serología para CMV de donante y receptor: positiva/negativa.
- Administración de hemoderivados: número de concentrados de hematíes, número de unidades de plaquetas de aféresis y mililitros de plasma administrados durante el trasplante y en el postrasplante inmediato, así como en los tres meses previos al mismo.
- Pauta inmunosupresora en la fase de inducción: se registró el empleo de anticuerpos monoclonales (ATG, basiliximab y daclizumab).
- Pauta inmunosupresora en la fase de mantenimiento: se recogió el empleo de fármacos anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus), agentes antiproliferativos (MMF y azatioprina), inhibidores de mTOR (sirolimus o everolimus) y esteroides.
- Tratamiento inmunosupresor de alto riesgo (haber recibido anticuerpos antilinfocitarios, terapia con recambio plasmático o rituximab): si/no.
- Número de compatibilidades HLA-AB y número de compatibilidades HLA-DR, en los pacientes con trasplante renal.

#### 4.8.2. Variables relacionadas con la profilaxis primaria de la infección por CMV

En los pacientes que recibieron profilaxis primaria con GCV y/o VGCV se recogieron las siguientes variables:

##### 4.8.2.1. Variables relacionadas con la terapia antiviral

- Indicación de la profilaxis: receptor seronegativo de un donante seropositivo (D+/R-), tratamiento inmunosupresor de alto riesgo, tratamiento inmunosupresor por episodio de rechazo agudo u otra causa.
- Fármacos utilizados: GCV y/o VGCV.
- Ajuste de la pauta posológica de GCV y VGCV a la función renal del paciente (ajustada, mayor o menor), en base a las recomendaciones incluidas en la ficha técnica (tabla 4). La dosis se consideró mayor si superó a la recomendada y se confirmó esa superioridad de la dosis durante al menos dos monitorizaciones consecutivas de la función renal. Así mismo, la dosis se consideró menor si fue inferior a la recomendada y se confirmó esa inferioridad de la dosis durante al menos dos monitorizaciones consecutivas de la función renal.
- La tasa de filtrado glomerular se estimó mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina (ClCr) con la fórmula de Cockcroft-Gault ( $GFR_{CG}$ ) (\*se aplica factor de corrección x 0,85 en mujeres):

$$GFR_{CG} = (140 - \text{edad [años]}) \times (\text{peso corporal [kg]}) / (\text{creatinina sérica [mg/dl]} \times 72)^*$$

- Duración del tratamiento en días (a partir de las fechas de inicio y fin).

- Uso de pauta de profilaxis de duración corta (menor o igual a 100 días) o prolongada (mayor a 100 días).

#### 4.8.2.2. Variables relacionadas con la eficacia de la terapia antiviral

- Haber presentado al menos un episodio de infección por CMV (si/no) y el tipo de episodio (infección asintomática, síndrome viral o enfermedad invasiva).

#### 4.8.2.3. Variables relacionadas con la seguridad de la terapia antiviral

- Toxicidad hematológica (anemia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia): se analizaron los valores de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas, recogiendo el valor registrado al inicio y al final del tratamiento antiviral, así como el valor más bajo detectado durante el tratamiento. Los valores se clasificaron de acuerdo a la escala del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 4.0 (NCI-CTC-AE v 4.0) (tabla 6) y se definió toxicidad hematológica como un descenso de al menos dos grados en la escala de toxicidad para cualquiera de los parámetros (valores mínimos respecto a los basales).

**Tabla 6.** Escala del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria V4.0* (NCI-CTC-AE v4.0).

Efecto adverso	Parámetro hematológico	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Anemia	Hemoglobina (g/dL)	< LBN-10	< 10-8	< 8-6,5	< 6,5
Leucopenia	Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	< LBN-3,0	< 3,0-2,0	< 2,0-1,0	< 1,0
Neutropenia	Neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	< LBN-1,5	< 1,5-1,0	< 1,0-0,5	< 0,5
Trombocitopenia	Plaquetas ( $\times 10^9/\text{L}$ )	< LBN-75	< 75-50	< 50-25	< 25

LBN: Límite bajo de la normalidad

- En los casos que presentaron toxicidad hematológica se recogió la necesidad de disminuir la dosis del fármaco antiviral (si/no) y de disminuir la dosis de MMF (si/no), así como el uso de terapia de soporte con análogos de eritropoyetina (si/no) o factor estimulante de colonias de granulocitos (si/no) y la transfusión de hemoderivados (si/no).
- Se registró el tratamiento concomitante con MMF y trimetoprim/sulfametoxazol durante la terapia antiviral profiláctica.

#### **4.8.2.4. Otras variables**

- Comorbilidades presentes al inicio de la profilaxis: hipertensión arterial (si/no), diabetes (si/no) y dislipemia (si/no), en función de si el paciente se encontraba recibiendo tratamiento farmacológico para cada una de ellas.
- Índice de masa corporal (IMC).
- $GFR_{CG}$  y  $GFR_{MDRD}$  al inicio y al fin de la profilaxis.
- Terapia inmunosupresora al final de la profilaxis primaria: se recogió el empleo de anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus), agentes antiproliferativos (MMF y azatioprina), inhibidores de mTOR (sirolimus o everolimus) y esteroides. Se recogió la dosis de MMF al final de la profilaxis (mg/día). Se estudió también el nivel plasmático de tacrolimus (valle) un mes postrasplante y al final de la profilaxis.
- Diagnóstico de episodio de rechazo agudo durante la profilaxis (se consideró como criterio de episodio de rechazo agudo el haber recibido tratamiento



farmacológico dirigido con ATG, esteroides o aumento de la inmunosupresión por sospecha de rechazo): si/no.

#### **4.8.3. Variables relacionadas con el tratamiento del episodio de infección por CMV**

- Se recogieron las características del episodio de infección, las pautas de tratamiento antiviral y las variables relacionadas con la eficacia y seguridad de las mismas.

##### **4.8.3.1. Variables relacionadas con la presentación clínica**

- Infección primaria: si/no.
- Indicación del tratamiento: infección asintomática, síndrome viral o enfermedad invasiva.
- Síntomas clínicos: presencia de fiebre ( $T^a > 38^{\circ}\text{C}$ ), leucopenia ( $< 3,500/\mu\text{l}$ ), trombocitopenia ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ) y aumento de transaminasas ( $> 2 \times \text{ULN}$ ).

##### **4.8.3.2. Variables microbiológicas**

- Detección de CMV en biopsia de tejido o líquido biológico mediante PCR o mediante cultivo celular convencional o en *shell-vial* de fibroblastos de pulmón humano (MRC5) y observación del efecto citopático o inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales anti-CMV *immediate early antigen*, respectivamente: si/no.

- Valores de antigenemia y/o carga viral al inicio, a las 2 semanas y a los 1, 2 y 3 meses del inicio del tratamiento. Las determinaciones fueron realizadas mediante las técnicas disponibles en CUN en cada periodo de tiempo dentro del estudio:
  - Antigenemia de CMV en leucocitos de sangre periférica (antígeno pp65): llevada a cabo con el kit comercial *Light Diagnostics™ Cytomegalovirus pp65 antigenemia indirect immunofluorescence assay® (IFA) (Chemicon International)* por inmunofluorescencia indirecta (límite de detección de 1/200.000 leucocitos; rango de cuantificación de 1-1.000 células positivas/200.000 leucocitos).
  - Carga viral de CMV mediante PCR en tiempo real: en el periodo de estudio se utilizaron dos técnicas diferentes; la primera *Light Cycler® CMV Quantitative Kit (Roche)* ofrecía resultados en copias/ml de muestra, con un límite de detección y cuantificación en plasma de 235 copias/ml; a partir de julio de 2012 se empezó a utilizar la técnica *RealStar® CMV Kit 1.2 (Altona)* que ofrece resultados en UI/ml de muestra, con un límite de detección en plasma de 60 UI/ml y un rango de cuantificación entre 150-1.500.000 UI/ml. En ambos casos la extracción de DNA de plasma se realizó mediante *EasyMag® (BioMerieux)*.
- Resistencia virológica: estudiada mediante la detección de mutaciones en el gen UL97 tras amplificación de dicho gen con *primers* y secuenciación [121] (si/no).

#### **4.8.3.3. Variables relacionadas con la eficacia del tratamiento**

- Fármacos utilizados: GCV y/o VGCV.
- Ajuste de la pauta posológica de GCV y VGCV a la función renal del paciente ( $GFR_{CG}$ ) en base a las recomendaciones incluidas en la ficha técnica de cada fármaco (tabla 4): ajustada, mayor o menor, de la misma manera que se ha expuesto en la profilaxis primaria.
- Duración del tratamiento (días).
- Respuesta clínica: si/no.
- Tiempo hasta respuesta clínica (semanas).
- Respuesta virológica durante la terapia antiviral (incluyendo el tratamiento de inducción y la profilaxis secundaria): si/no.
- Tiempo hasta respuesta virológica (días).
- Recurrencia de la infección: si/no. Se registró también la necesidad de tratamiento antiviral (si/no).

#### **4.8.3.4. Variables relacionadas con la seguridad del tratamiento.**

Se valoraron las mismas variables que en la profilaxis primaria.

#### **4.8.3.5. Otras variables**

- Comorbilidades en el momento del diagnóstico: hipertensión arterial (si/no), diabetes (si/no) y dislipemia (si/no), en función de si el paciente se encontraba recibiendo tratamiento farmacológico para cada una de ellas.

- Índice de masa corporal (IMC).
- Diagnóstico de episodio de rechazo agudo anterior (se consideró como criterio de episodio de rechazo agudo el haber recibido tratamiento farmacológico dirigido con ATG, esteroides o aumento de la inmunosupresión): si/no.
- Diagnóstico de rechazo crónico: si/no.
- Pauta inmunosupresora al inicio del tratamiento: se recogió el empleo de anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus), antiproliferativos (MMF y azatioprina), mTOR (sirolimus o everolimus) y esteroides, así como la dosis de MMF (mg/día). Se recogieron, además, los niveles plasmáticos de tacrolimus (valle) durante los tres meses anteriores y los tres meses posteriores al inicio del tratamiento.
- Episodio de rechazo agudo durante el tratamiento: si/no.

#### **4.8.4. Efectos indirectos asociados a la infección por CMV**

- Se recogió la presencia de las siguientes variables tras el episodio de infección por CMV:
  - Episodio de rechazo agudo: si/no.
  - Rechazo crónico: si/no.
  - Pérdida del injerto: si/no.
  - Muerte (si/no) y causa de la misma.

#### 4.9. Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de los pacientes incluidos en cada una de las partes del estudio, definiendo las variables recogidas en categóricas (si/no) para aquellos parámetros cualitativos y recogiendo el valor absoluto para aquellas variables cuantitativas.

Para la estadística descriptiva de las variables cualitativas se realizó el análisis de frecuencias. Se estimó el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff y Shapiro Wilks. Para la estadística descriptiva de las variables cuantitativas continuas se ha utilizado la media  $\pm$  desviación típica cuando las variables siguieron una distribución normal y la mediana con el rango intercuartílico para las variables no paramétricas.

Para la comparación entre grupos se utilizaron las tablas de contingencia (test de  $\chi^2$ -cuadrado) con residuos estandarizados corregidos para las variables cualitativas y test de comparación de medias para las variables cuantitativas. Para la comparación de medias de variables paramétricas entre dos grupos se utilizó el test de t de Student y se comparó la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene, aplicando la corrección pertinente en cada caso. Para la comparación entre tres o más grupos se utilizó el ANOVA de un factor y en el análisis post-hoc (para analizar las diferencias entre los distintos grupos) se aplicaron los test de Scheffé y Tukey. Para la comparación de medias de variables no paramétricas se utilizó el test de U de Mann-Whitney para la comparación de dos muestras independientes y el test de Kruskal-Wallis para la comparación de tres o más muestras.

Para estudiar los factores de riesgo asociados a un evento se utilizó la regresión logística exacta mediante el método de Montecarlo con LogXact del paquete estadístico Cytel Studio 7.0 de Cytel Software, Cambridge, MA., y la regresión logística binaria asintótica. Con las variables con una  $p < 0,20$  en el análisis univariante se realizó el análisis de regresión logística multivariante.

Para el análisis de la aparición de un evento en el tiempo se obtuvieron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos se analizaron mediante el test de log-rank y mediante la regresión de Cox. Para el análisis multivariante (con las variables que mostraron  $p < 0,20$  en el análisis univariante) se realizó el análisis multivariante de Cox y se aplicó el test de interacción para ver la validez del modelo. Se incluyeron además en el análisis multivariante las variables que se consideraron potenciales factores de riesgo para investigar su efecto en base a la experiencia y a los datos de la literatura.

Para buscar el punto de corte relacionado con un evento en las variables cuantitativas continuas se realizó el análisis de la curva ROC (*receiver operating characteristic*).

Para el análisis de los factores que influyeron en la aparición de un número determinado de eventos (cuento) se realizó la regresión de Poisson exacta con LogXact del paquete estadístico Cytel Studio 7.0 de Cytel Software, Cambridge, MA.

Para el cálculo de los intervalos de confianza (IC 95%) se utilizó el programa Openepi.

En todos los test realizados se ha considerado como límite de significación estadística un valor de  $p < 0,05$ .

Para la recogida de datos se ha utilizado el programa informático Excel (Microsoft Office) y para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 15.0. Las gráficas que se presentan en los resultados se realizaron con el programa SPSS 15.0.



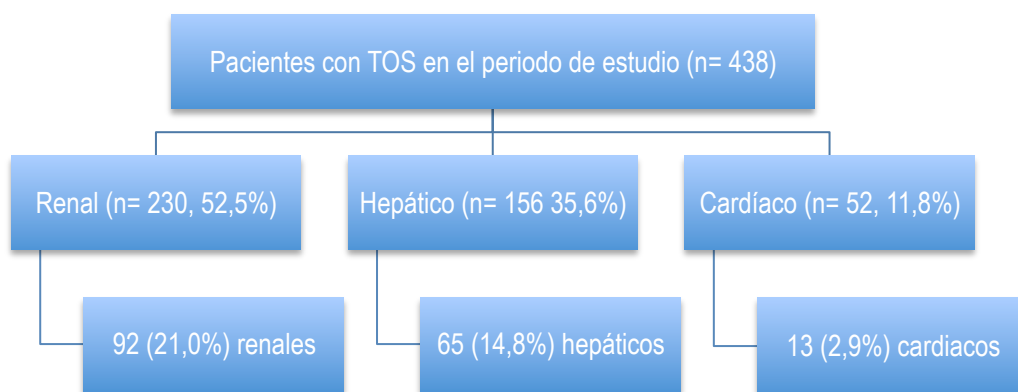


5. RESULTADOS



### 5.1. Datos generales de la población del estudio

Durante el periodo de estudio comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de noviembre de 2014, 438 pacientes recibieron un trasplante de órgano sólido (TOS) en CUN: 230 trasplantes renales, 156 hepáticos y 52 cardíacos. Se incluyeron en el estudio los 170 pacientes que recibieron terapia antiviral con ganciclovir (GCV) y/o valganciclovir (VGCV) para la profilaxis primaria o para el tratamiento de un episodio de infección por CMV, que supusieron el 40,0% (n= 92) de los trasplantados renales, el 41,7% (n= 65) de los hepáticos y el 11,8% (n= 13) de los cardíacos en el periodo de estudio (figura 10).



**Figura 10.** Se seleccionaron para el estudio 170 pacientes (92 renales, 65 hepáticos y 13 cardíacos) que recibieron terapia antiviral para la profilaxis primaria o el tratamiento de un episodio de infección por CMV. Los porcentajes se expresan respecto al total de los 438 trasplantes realizados en el periodo de estudio.

El tiempo medio de seguimiento tras el trasplante en los pacientes seleccionados (n=170) fue de  $42,2 \pm 24,0$  meses (2-99 meses). Las características de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran resumidas en la tabla 7.

Tabla 7. Características generales de la población del estudio en el momento del trasplante.

Pacientes TOS (n= 170)	Total	Renales (n= 92)	Hepáticos (n= 65)	Cardíacos (n= 13)	p
Edad al trasplante, años	54,8 ± 12,9	54,2 ± 14,9	56,3 ± 9,9	52,6 ± 11,2	0,49
Varones, n (%)	123 (72,3)	63 (68,4)	49 (75,3)	11 (84,6)	0,37
Edad donante, años	58,2 ± 18,6	58,2 ± 17,4	62,7 ± 19,0	38,6 ± 11,7	< 0,001
Donante vivo , n (%)	15 (9,6)	7 (7,6)	8 (12,3)	-	0,32
Serología CMV D/R, n (%)					0,63
D+/R+	109 (66,0)	61 (66,3)	42 (64,6)	6 (46,2)	
D-/R+	9 (5,5)	4 (4,3)	3 (4,6)	2 (15,4)	
D+/R-	44 (26,7)	26 (28,3)	13 (20,0)	5 (38,4)	
D-/R-	3 (1,8)	1 (1,1)	2 (3,1)	0 (0)	
Transfusiones, n (%)	136 (80,0)	59 (64,1)	64 (98,5)	13 (100)	< 0,001
Mab inducción, n (%)	119 (70,0)	83 (90,2)	24 (36,9)	12 (92,3)	< 0,001
Basiliximab / daclizumab	110 (64,7)	75 (81,5)	24 (36,9)	11 (84,6)	< 0,001
ATG	9 (5,3)	8 (8,7)	0 (0)	1 (7,7)	< 0,01
Inmunosupresión mantenimiento, n (%)					
Esteroides	129 (75,9)	91 (98,9)	27 (41,5)	11 (84,6)	< 0,001
MMF	163 (95,9)	91 (98,9)	59 (90,8)	13 (100)	< 0,01
Tacrolimus	165 (97,1)	89 (96,7)	63 (96,9)	13 (100)	0,87
Tiempo de seguimiento postrasplante, meses	42,2 ± 24,0	44,8 ± 23,5	38,4 ± 24,4	42,9 ± 24,2	0,25
Número compatibilidades HLA AB, n (%)					
0		23 (25,6)			
1		43 (47,8)			
2		21 (23,3)			
3		3 (3,3)			
Número compatibilidades HLA DR, n (%)					
0		27 (30,0)			
1		54 (60,0)			
2		9 (10,0)			

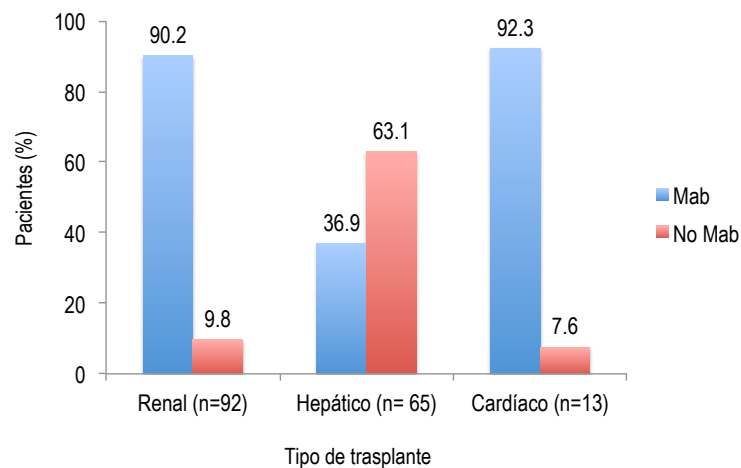
TOS: trasplante de órgano sólido; CMV, citomegalovirus; D, donante; R, receptor; Mab, anticuerpos monoclonales, *monoclonal antibodies*; ATG, globulina antitimocítica; MMF, micofenolato mofetilo; HLA, *human leucocyte antigen*.

La edad media de los pacientes al momento del trasplante fue de 54,8 años y la mayoría fueron varones. Más de la mitad de los pacientes fueron trasplantados renales (54,1%), un 38,2% hepáticos y un 7,6% cardíacos. La mayoría de los pacientes recibieron el órgano trasplantado de un donante cadáver y sólo 15 pacientes (entre los trasplantados renales y hepáticos) lo hicieron de un donante vivo. La edad media de los donantes en el trasplante cardíaco fue significativamente inferior a la de los trasplantes renal y hepático.

En cuanto al estado serológico frente a CMV, el 71,5% de los receptores fueron seropositivos (R+) para CMV y un 27,6% fueron seronegativos con donante seropositivo (D+/R-). Sólo 3 pacientes fueron seronegativos y recibieron el órgano de un donante seronegativo (D-/R-).

La transfusión de hemoderivados fue más frecuente en los trasplantados hepáticos y cardíacos que en los trasplantados renales. En total 136 (80,0%) pacientes recibieron transfusiones durante el trasplante o en el postrasplante inmediato.

En relación a la terapia inmunosupresora utilizada para la prevención del rechazo agudo del injerto, el 70,0% de los pacientes recibieron anticuerpos monoclonales (Mab) en la inmunosupresión de inducción, siendo menos frecuente su uso en los trasplantados hepáticos que en los renales y cardíacos (figura 11). Los anticuerpos anti-CD25 (principalmente basiliximab) se utilizaron en el 64,7% de los pacientes del estudio y sólo 9 pacientes recibieron globulina antitimocítica (ATG).



**Figura 11.** Uso de anticuerpos monoclonales (Mab) como parte de la terapia inmunosupresora de inducción según el tipo de trasplante. Los datos se expresan como porcentaje respecto al total de pacientes por tipo de trasplante.

La terapia inmunosupresora más utilizada fue la asociación de tres fármacos: un inhibidor de calcineurina (tacrolimus), un agente antiproliferativo (MMF) y esteroides. El uso de esteroides en el trasplante hepático (41,5%) fue significativamente menor que en los trasplantes renal y cardíaco, en los que su utilización fue prácticamente del 100%.

Como se ha descrito previamente en la introducción, la incompatibilidad HLA donante-receptor es un factor de riesgo inmunológico en el trasplante renal para la mala evolución del trasplante. Se obtuvieron los datos de compatibilidad HLA de 90 de los 92 trasplantados renales incluidos en el estudio, los cuales se muestran en la tabla 7 agrupados por número total de compatibilidades AB o DR.

Las etiologías de las patologías de base renal, hepática o cardíaca como indicación del trasplante se muestran en la tabla 8. La nefroangioesclerosis seguida de la glomerulonefritis y la nefropatía intersticial fueron las causas más frecuentes en el

trasplante renal, la cirrosis etílica y la cirrosis por el VHC en el trasplante hepático y la cardiopatía isquémica en el trasplante cardíaco.

**Tabla 8.** Etiología de las enfermedades de base renal, hepática y cardíaca como causa de indicación del trasplante.

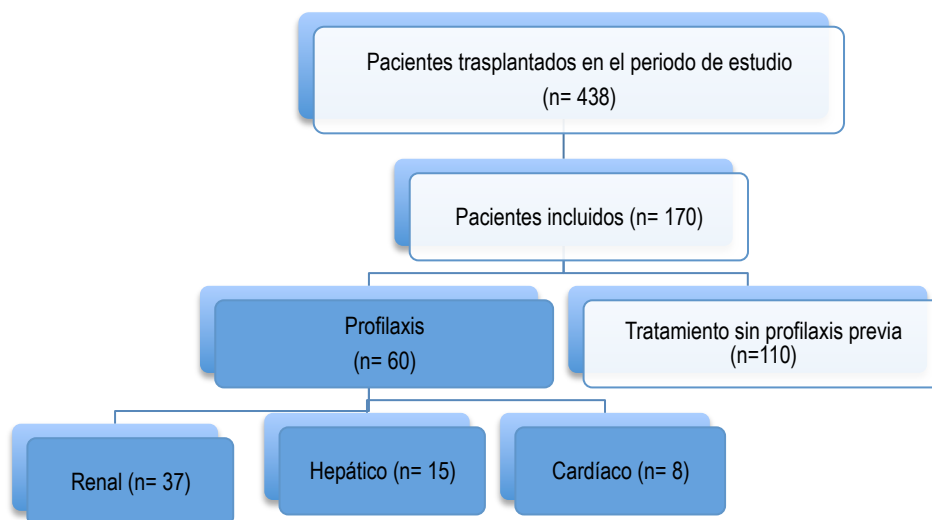
	n	%
<b>Renal (n= 92)</b>		
Nefroangiosclerosis	22	23,9
Glomerulonefritis	18	19,6
Nefropatía intersticial	18	19,6
Otras	13	14,1
Poliquistosis	12	13,0
Nefropatía diabética	5	5,4
No filiada	4	4,3
<b>Hepático (n= 65)</b>		
Cirrosis etílica	21	32,3
Cirrosis por VHC	20	30,8
Hepatocarcinoma	10	15,4
Cirrosis autoinmune	4	6,2
Otras	4	6,2
Cirrosis por VHB	3	4,6
No filiada	2	3,0
Hepatitis aguda fulminante	1	1,5
<b>Cardíaco (n= 13)</b>		
Cardiopatía isquémica	4	30,8
Otras	4	30,8
No filiada	3	23,1
Cardiopatía congénita	2	15,3
<b>Total</b>	<b>170</b>	<b>100</b>

VHC, virus de la hepatitis C; VHB, virus de la hepatitis B.

## 5.2. Profilaxis primaria de la infección por CMV

### 5.2.1. Datos generales

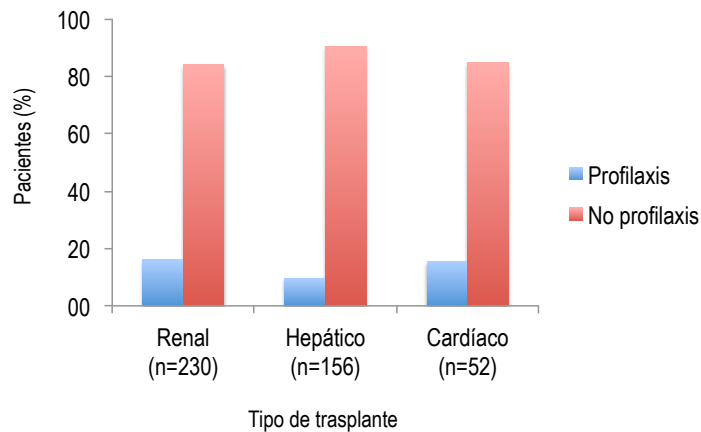
Se estudiaron los pacientes que iniciaron profilaxis primaria de la infección por CMV con ganciclovir (GCV) y/o valganciclovir (VGCV) entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de noviembre de 2014. El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes postrasplante fue de  $48,3 \pm 23,6$  meses. De los 438 pacientes que recibieron un TOS en el periodo de estudio, 60 (13,7%) recibieron profilaxis primaria de la infección por CMV y fueron incluidos en el estudio (figura 12).



**Figura 12.** Pacientes que recibieron profilaxis primaria de la infección por CMV en el periodo de estudio.



Recibieron profilaxis primaria el 16,1 % (n= 37) de los trasplantados renales, el 9,6% (n= 15) de los hepáticos y el 15,3% (n= 8) de los cardíacos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres tipos de TOS (figura 13).



**Figura 13.** Pacientes que recibieron profilaxis primaria según el tipo de trasplante. Los datos se expresan como porcentaje respecto al total de trasplantes de cada grupo en el periodo de estudio.

Las características generales de los pacientes que recibieron profilaxis primaria de la infección por CMV se muestran en la tabla 9.

La edad media de los pacientes en el momento del trasplante fue de 48,7 años y el 75,0% fueron varones. Los pacientes trasplantados hepáticos presentaron una mayor frecuencia de diabetes y menor de dislipemia que los renales y cardíacos. La mediana de la tasa de filtrado glomerular (GFR) estimado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault (CG) al inicio de la profilaxis primaria fue de 24 ml/min y fue menor en los trasplantados renales que en los hepáticos y cardíacos.

El 85,0% de los pacientes recibieron el órgano trasplantado de un donante cadáver y sólo 9 pacientes (entre los trasplantados renales y hepáticos) lo hicieron de un donante vivo.

Tabla 9. Características generales de los pacientes al inicio de la profilaxis primaria.

Pacientes TOS con profilaxis primaria	Total (n= 60)	Renales (n= 37)	Hepáticos (n= 15)	Cardíacos (n= 8)	p
Edad al trasplante, años	48,7 ± 13,3	47,2 ± 15,2	53,0 ± 7,8	47,7 ± 10,6	0,35
Varones, n (%)	45 (75,0)	26 (70,3)	13 (86,7)	6 (75,0)	0,46
HTA, n (%)	43 (71,7)	29 (78,4)	9 (60,0)	5 (62,5)	0,34
Diabetes, n (%)	10 (16,7)	4 (10,8)	6 (40,0)	0 (0)	< 0,01
Dislipemia, n (%)	24 (40,0)	18 (48,6)	1 (6,7)	5 (62,5)	< 0,01
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	24,8 ± 4,8	24,7 ± 4,4	25,9 ± 5,7	23,0 ± 4,7	0,38
GFR <sub>CG</sub> , ml/min	24,5 (58,3)	16,0 (13,0)	90,0 (153)	78,0 (43,8)	< 0,001
Edad donante, años	53,3 ± 18,9	53,8 ± 19,4	62,2 ± 16,2	37,8 ± 11,4	< 0,01
Donante vivo (n= 52)	9 (17,3)	6 (16,2)	3 (20,0)	-	0,74
Transfusiones, n (%)	46 (76,6)	23 (62,2)	15 (100)	8 (100)	< 0,01
Serología CMV D/R, n (%)					0,51
D+/R+	13 (21,7)	10 (27,0)	0 (0)	3 (37,5)	
D-/R+	2 (3,3)	1 (2,7)	0 (0)	1 (12,5)	
D+/R-	42 (70,0)	25 (67,5)	13 (86,6)	4 (50,0)	
D-/R-	3 (5,0)	1 (2,7)	2 (13,3)	0 (0)	
Mab inducción, n (%)	43 (71,7)	31 (83,7)	5 (33,3)	7 (87,5)	< 0,001
Basiliximab/daclizumab	37 (61,6)	26 (70,2)	5 (33,3)	6 (75,0)	
ATG	6 (10,0)	5 (13,5)	0 (0)	1 (12,5)	
Inmunosupresión mantenimiento, n (%)					
Esteroides	50 (83,3)	37 (100)	8 (53,3)	8 (100)	< 0,001
MMF	60 (100)	37 (100)	15 (100)	8 (100)	
Tacrolimus	59 (98,3)	36 (97,3)	15 (100)	8 (100)	0,72
Inmunosupresión alto riesgo, n (%)	9 (15,0)	6 (16,2)	0 (0)	3 (37,5)	< 0,05

HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal; GFR, filtrado glomerular renal, *glomerular filtration rate*; CG, Cockcroft y Gault; CMV, citomegalovirus; D, donante; R, receptor; Mab, anticuerpos monoclonales, *monoclonal antibodies*; ATG, globulina antitímocítica; MMF, micofenolato mofetilo.

La edad media de los donantes en el trasplante cardíaco fue significativamente menor que en el renal y hepático. La transfusión de hemoderivados fue menos frecuente en los trasplantados renales y, en total, 46 (76,6%) pacientes recibieron transfusiones durante el trasplante o en el postrasplante inmediato.

El 70,0% (n= 42) de los pacientes fueron de alto riesgo de infección por CMV al ser seronegativos para CMV en el momento del trasplante y recibir el órgano de un donante seropositivo (D+/R-). El 25,0 % (n= 15) de los receptores fueron seropositivos para CMV (R+) y sólo 3 pacientes fueron seronegativos y recibieron el órgano de un donante seronegativo (D-/R-). No se encontraron diferencias significativas en las serologías para CMV de donante y receptor entre los diferentes tipos de trasplante.

El 71,7% de los pacientes recibieron anticuerpos monoclonales (Mab) en la inmunosupresión de inducción, siendo menos frecuente su uso en los trasplantados hepáticos que en los renales y cardíacos. Los anticuerpos anti-CD25 (principalmente basiliximab) fueron los más utilizados y sólo 6 pacientes recibieron ATG. En cuanto a la terapia inmunosupresora de mantenimiento, todos los pacientes recibieron MMF y el 98,3% recibieron tacrolimus. El 83,3% de los pacientes recibieron esteroides, con una frecuencia menor en el trasplante hepático que en el renal y cardíaco. En total 9 pacientes fueron considerados como receptores de inmunosupresión de alto riesgo: 6 pacientes que recibieron ATG (5 trasplantados renales y 1 cardíaco), 2 trasplantados cardíacos que recibieron bortezomib y 1 trasplantado renal que requirió sesiones de inmunoadsorción.

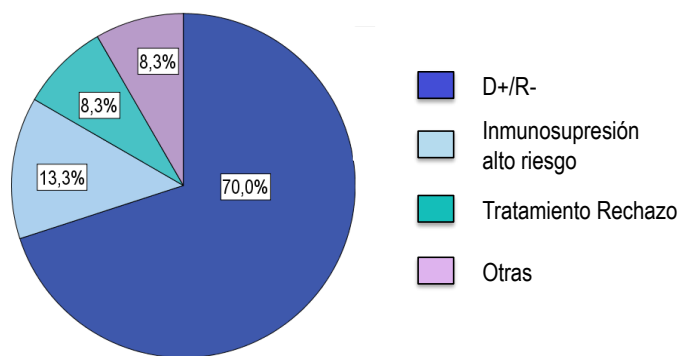
### 5.2.2. Indicación de la profilaxis primaria

La indicación más frecuente de la profilaxis primaria fue que un receptor seronegativo para CMV recibiera un órgano de un donante seropositivo (D+/R-), condición que se presentó en 42/60 pacientes (70,0%).

La segunda indicación más frecuente de la profilaxis primaria fue el uso de inmunosupresión de alto riesgo, en 8/60 pacientes (13,3%): 6 recibieron ATG y 2 tratamiento con bortezomib (ambos fueron trasplantados cardíacos, uno por presentar anticuerpos anti-HLA y otro por diagnóstico de amiloidosis). Un paciente requirió sesiones de inmunoadsorción al recibir el órgano de un donante vivo con incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO, lo que se consideró también como inmunosupresión de alto riesgo.

Por otro lado, 5/60 (8,3%) pacientes iniciaron profilaxis primaria al recibir un aumento de la inmunosupresión (dosis altas de esteroides y/o ATG) para el tratamiento de un episodio de rechazo agudo del injerto.

Recibieron profilaxis primaria 3 pacientes de bajo riesgo de infección por la serología negativa frente a CMV tanto del receptor como del donante (D-/R-), pero que requirieron transfusión de hemoderivados durante la realización del trasplante. También recibieron profilaxis primaria 2 pacientes seropositivos para CMV que no recibieron inmunosupresión de alto riesgo: uno de ellos era receptor previo de un trasplante pulmonar y otro presentó un título muy bajo de IgG CMV (3 UI/ml) (figura 14).



**Figura 14.** Indicación de la profilaxis primaria. Los datos se presentan como porcentaje. D, donante; R, receptor.

### 5.2.3 Terapia antiviral durante la profilaxis primaria

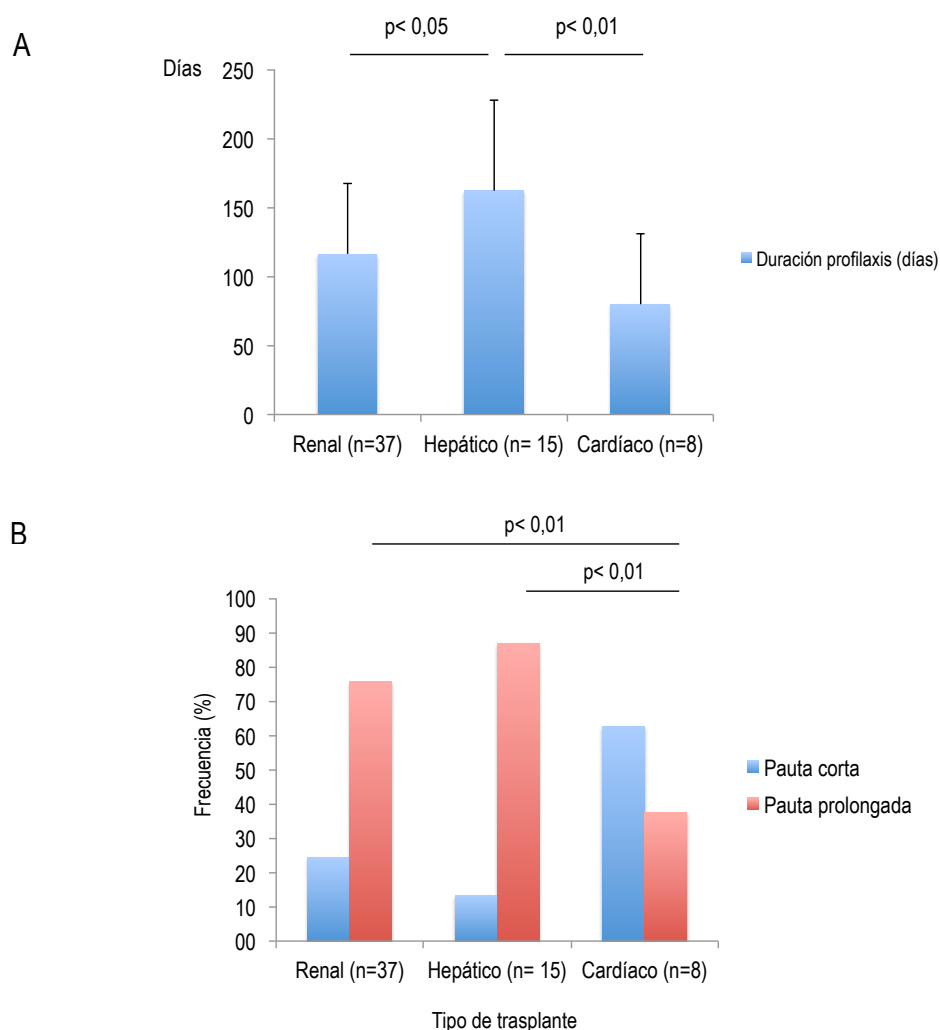
Se estudiaron los fármacos antivirales y las dosis utilizadas durante la profilaxis primaria de la infección por CMV, así como la duración de la misma.

De los 60 pacientes que recibieron profilaxis primaria, 40 (66,7%) recibieron terapia con VGCV, 2 (3,3%) con GCV y 18 (30,0%) recibieron secuencialmente GCV y VGCV. Los dos pacientes que recibieron exclusivamente GCV fueron un trasplantado renal y un trasplantado cardíaco y ambos recibieron pautas de corta duración (6 y 14 días, respectivamente).

El 58,3% de los pacientes (n= 35) recibieron la dosis de los fármacos antivirales ajustada a la función renal conforme a las recomendaciones de la ficha técnica de GCV y VGCV para la profilaxis primaria de la infección por CMV (5 mg/kg cada 24 horas de GCV y 900 mg cada 24 horas de VGCV, con  $GFR_{CG} > 60$  ml/min). El 36,7% (n= 22) de los pacientes recibieron una dosis mayor a la recomendada durante la profilaxis (se consideró mayor cuando la dosis recibida fue superior a la recomendada en base al valor de  $GFR_{CG}$  en al menos dos determinaciones consecutivas) y el 5,0% (n= 3) recibieron una dosis menor

(se consideró menor cuando la dosis recibida fue inferior a la recomendada en base al valor de  $GFR_{CG}$  en al menos dos determinaciones consecutivas).

La duración media de la profilaxis fue de  $122,6 \pm 60,2$  días (de  $5,4 \pm 3,7$  días con GCV y de  $125,0 \pm 58,1$  días con VGCV) y fue mayor en los pacientes trasplantados hepáticos que en los renales ( $162,1 \pm 65,9$  vs.  $115,9 \pm 51,2$  días,  $p < 0,05$ ) y cardíacos ( $162,1 \pm 65,9$  vs.  $79,5 \pm 51,9$  días,  $p < 0,01$ ) (figura 15A).



**Figura 15. A.** La duración media de la profilaxis primaria en los pacientes trasplantados hepáticos fue significativamente mayor que en los renales ( $p < 0,05$ ) y cardíacos ( $p < 0,01$ ). Los datos se presentan como media (días). **B.** Frecuencia de uso de pautas de profilaxis cortas y prolongadas según el tipo de trasplante.

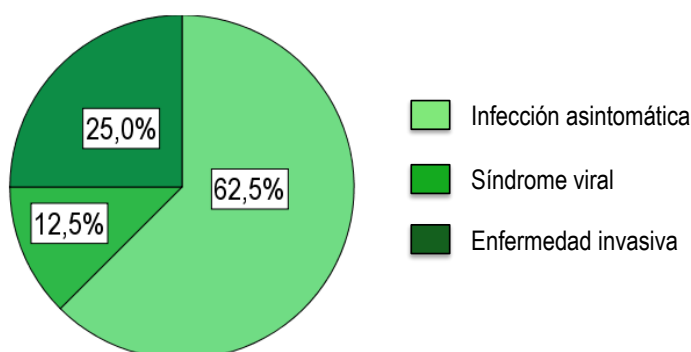
Como se ha descrito en la introducción, la profilaxis primaria se puede categorizar en función de su duración en pautas cortas (hasta 100 días postrasplante) y pautas prolongadas (más de 100 días postrasplante). En la población del estudio, 26 de los 60 pacientes recibieron una profilaxis corta y 34 (56,7%) pacientes una profilaxis prolongada. El uso de pautas prolongadas fue más frecuente en los trasplantados hepáticos que en los renales y cardíacos (86,7% vs. 51,4% y 25,0% respectivamente,  $p < 0,01$ ) (figura 15B).

#### 5.2.4. Eficacia de la profilaxis primaria

Para evaluar la eficacia de la profilaxis primaria se analizaron los episodios de infección por CMV que tuvieron lugar una vez finalizada la terapia antiviral utilizada durante la misma (infección asintomática o enfermedad tardía por CMV).

De los 60 pacientes que recibieron profilaxis primaria, 16 (26,7%) tuvieron un episodio de CMV posterior. Diez de los 16 pacientes (62,5%) presentaron una infección asintomática, 2 (12,5%) un síndrome viral y 4 (25,0%) una enfermedad invasiva (figura 16). Todos los episodios de infección tardía ocurrieron tras la finalización de la profilaxis primaria.

La frecuencia de infección tardía por CMV fue mayor en el grupo de pacientes con trasplante hepático o cardíaco que en el grupo de trasplante renal, pero las diferencias no alcanzaron la significación estadística (39,1% vs. 18,9%,  $p= 0,08$ ). No se observaron diferencias en la presentación clínica del episodio de CMV (infección asintomática o enfermedad) entre los diferentes tipos de TOS.



**Figura 16.** Presentación clínica de la infección tardía por CMV en pacientes que recibieron profilaxis primaria. Los datos se presentan como porcentajes.

La mediana del tiempo transcurrido entre la finalización de la profilaxis primaria y el episodio de infección por CMV fue de 52 (55) días. Sólo 2 episodios (12,5%) ocurrieron



después del primer año postrasplante (en ambos casos la presentación fue en forma de enfermedad invasiva con afectación gastrointestinal). La mediana del tiempo transcurrido entre la finalización de la profilaxis y la infección fue de 55 (59) días en los trasplantados renales, de 45 (23) días en los hepáticos y de 146 (190) días en los cardíacos, sin observarse diferencias significativas entre los tres tipos de trasplante ( $p= 0,29$ ).

La duración media de la profilaxis primaria fue similar en los pacientes que presentaron infección tardía por CMV y en los que no la presentaron ( $112,9 \pm 53,4$  días vs.  $126,2 \pm 62,7$  días,  $p= 0,52$ ). Considerando el total de los pacientes que recibieron profilaxis y presentaron infección tardía por CMV, no se encontraron diferencias significativas en la duración de la profilaxis entre los pacientes que presentaron infección asintomática ( $99,2 \pm 56,4$  días) y los que presentaron enfermedad por CMV ( $135,1 \pm 43,3$  días,  $p= 0,18$ ).

El uso de pautas de profilaxis prolongada (duración  $> 100$  días) no se asoció con una menor frecuencia de infección tardía por CMV (26,5% vs. 26,9% con las pautas cortas). Igualmente, no se observaron diferencias entre las pautas cortas y prolongadas en el tiempo transcurrido entre el final de la profilaxis y el diagnóstico de la infección tardía (42 vs. 55 días). Entre los pacientes que presentaron infección tardía, los que recibieron profilaxis prolongada tuvieron más frecuentemente enfermedad por CMV que los que recibieron pautas cortas de profilaxis (55,6% vs. 14,3%,  $p= 0,09$ ).

Se compararon las características de los pacientes que presentaron infección por CMV tras el final de la profilaxis primaria y los que no la presentaron, en búsqueda de factores de riesgo de infección tardía. Los resultados se muestran en la tabla 10.

Las características de los pacientes en ambos grupos fueron similares, salvo una mayor frecuencia receptores seronegativos para CMV en el grupo de pacientes con infección tardía (93,8% vs. 68,2%,  $p < 0,05$ ).

Respecto a la inmunosupresión al final de la profilaxis primaria, los pacientes que presentaron un episodio de infección tardía por CMV recibieron con mayor frecuencia una dosis diaria de MMF superior a 1.500 mg que los que no lo presentaron ( $p = 0,11$ ). Estos pacientes presentaron también niveles plasmáticos de tacrolimus (nivel valle un mes postrasplante) superiores ( $p = 0,06$ ), aunque las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos.

Otros factores como la edad y el sexo del paciente, el  $GFR_{CG}$  al final de la profilaxis, la transfusión de hemoderivados o el diagnóstico de rechazo agudo del injerto tampoco aumentaron el riesgo de infección tardía por CMV en el análisis univariante.

Se hizo el análisis multivariante asintótico en el que se incluyeron las variables con una  $p < 0,20$  en el análisis univariante (tipo de trasplante, serología negativa para CMV del receptor, dosis de MMF superior a 1.500 mg/día al final de la profilaxis, nivel valle de tacrolimus un mes postrasplante y  $GFR_{MDRD}$  al final de la profilaxis), sin encontrarse ninguna asociación.

El resultado de la regresión logística exacta por el método de Montecarlo mostró que la serología negativa para CMV del receptor aumentó significativamente el riesgo de infección tardía por CMV (OR 11,07, IC 95% 4,6-27,5,  $p < 0,001$ ). La edad del receptor (expresada en años) en el momento del trasplante se asoció también a un mayor riesgo de infección (OR 1,03, IC 95% 1,00-1,06,  $p < 0,05$ ).

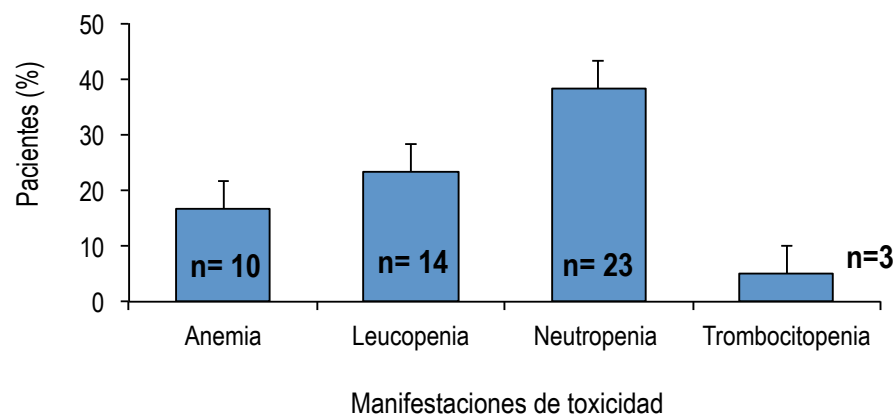
Tabla 10. Resultado del análisis de los factores de riesgo de infección tardía por CMV.

Pacientes con profilaxis primaria	Infección tardía por CMV (n= 60)		p
	Si (n= 16)	No (n= 44)	
Trasplante hepático o cardíaco, n (%)	9 (56,3)	14 (31,8)	0,08
Edad al trasplante, años	50,9 ± 12,6	47,9 ± 13,6	0,44
Varones, n (%)	13 (81,3)	31 (71,4)	0,50
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	24,2 ± 4,7	25,0 ± 4,8	0,56
GFR <sub>CG</sub> inicio profilaxis, ml/min	34,5 (59,3)	21,5 (59,8)	0,48
Edad donante, años	52,7 ± 20,3	53,3 ± 18,6	0,89
Donante vivo, n (%)	1 (6,3)	8 (18,2)	0,25
Transfusiones, n (%)	13 (81,3)	33 (75,0)	0,61
Serología CMV R-, n (%)	15 (93,8)	30 (68,2)	<b>&lt;0,05</b>
Duración profilaxis primaria, días	112,6 ± 53,4	126,2 ± 62,7	0,40
Dosis ajustada de antivirales, n (%)	26 (59,1)	9 (56,3)	0,49
Episodio de rechazo agudo, n (%)	8 (50)	17 (38,6)	0,43
Mab inducción, n (%)	11 (68,8)	32 (72,7)	0,76
Inmunosupresión alto riesgo, n (%)	1 (6,25)	8 (18,2)	0,25
Inmunosupresión fin profilaxis, n (%)			
Esteroides	12 (75,0)	37 (84,1)	0,42
MMF	13 (81,3)	41 (93,2)	0,17
Tacrolimus	16 (100)	41 (93,2)	0,28
Inhibidor mTOR	2 (12,5)	3 (6,8)	0,20
Dosis MMF > 1.500 mg/día	7 (43,8)	10 (22,7)	0,11
Nivel valle TRC 1 mes, (ng/ml)	13,6 ± 4,5	11,2 ± 3,9	0,06
Nivel valle TCR fin profilaxis, (ng/ml)	8,8 (6,4)	9,3 ± 4,5	0,95
GFR <sub>CG</sub> fin profilaxis, ml/min	63 (28)	61 (37)	0,59
GFR <sub>MDRD</sub> fin profilaxis, ml/min	68,5 (22)	54 (40)	0,19

IMC, índice de masa corporal; GFR, filtrado glomerular renal, *glomerular filtration rate*; CG, Cockcroft y Gault; CMV, citomegalovirus; D, donante; R, receptor; Mab, anticuerpos monoconales, *monoclonal antibodies*; MMF, micofenolato mofetilo; mTOR, *mammalian target of rapamycin*; TCT, tacrolimus; MDRD, *modified diet in renal disease*.

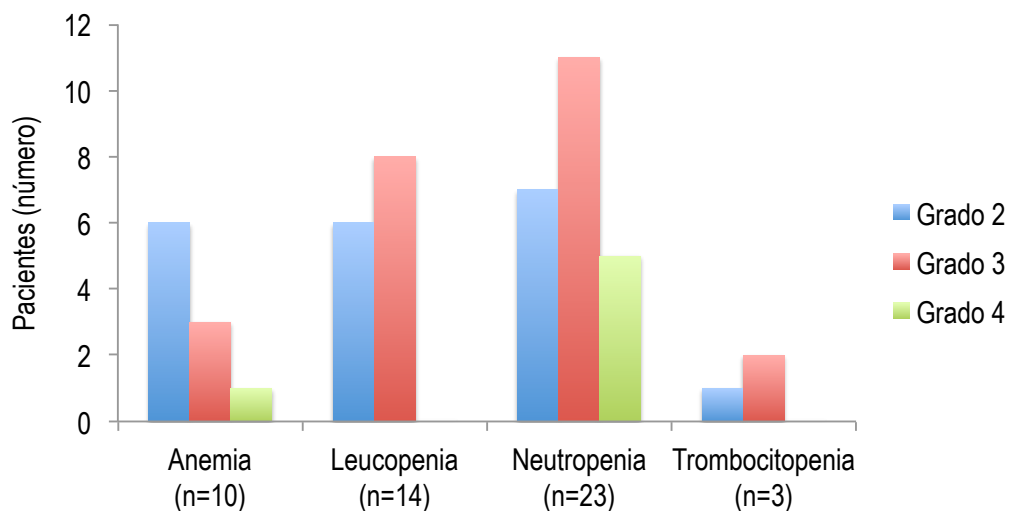
### 5.2.5. Seguridad de la profilaxis primaria

La profilaxis primaria con GCV y/o VGCV se acompañó con frecuencia de efectos adversos hematológicos. Según la escala NCI-CTC-AE (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) aplicada para el diagnóstico de toxicidad hematológica (descenso de al menos dos grados en la escala de toxicidad), 30 (50,0%) pacientes presentaron toxicidad hematológica durante la profilaxis: 10 (16,7%) presentaron anemia, 14 (23,3%) leucopenia, 23 (38,3%) neutropenia y 3 (5,0%) trombocitopenia (figura 17).



**Figura 17.** Se representa el número y el porcentaje de pacientes con toxicidad hematológica durante la profilaxis primaria de la infección por CMV con GCV y/o VGCV (n=60).

En la figura 18 se muestra el grado de toxicidad alcanzado para cada uno de los parámetros hematológicos analizados, valorados según la escala NCI-CTC-AE. Cabe destacar que el 40% de los pacientes que tuvieron anemia y más del 50% de los que tuvieron leucopenia, neutropenia o plaquetopenia, la presentaron con un grado mayor o igual a 3 en la escala de toxicidad.



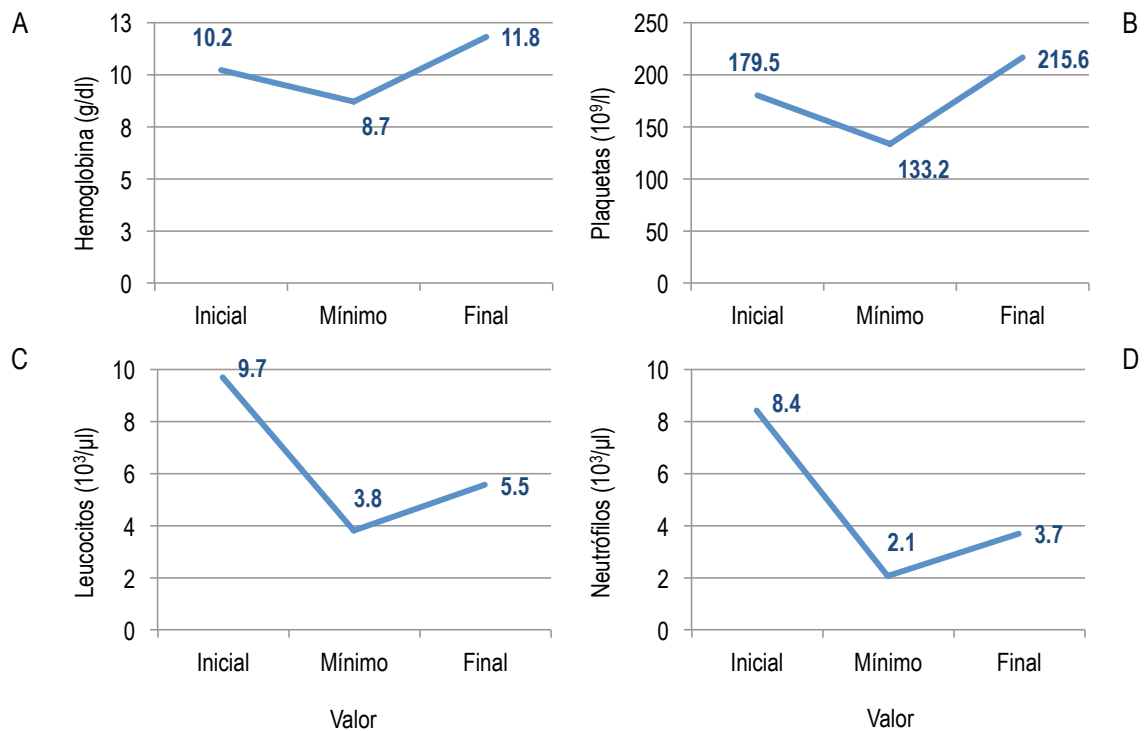
**Figura 18:** Valoración del grado de toxicidad hematológica alcanzado durante la profilaxis primaria según la escala NCI-CTC-AE. Los datos se expresan como numero total de pacientes que presentaron el grado de toxicidad definido.

En cuanto al manejo de la toxicidad hematológica asociada a la terapia antiviral, sólo un paciente discontinuó la profilaxis primaria debido a la toxicidad hematológica (por trombocitopenia grado 3). Cuatro pacientes (6,6%) requirieron un descenso en la dosis de los fármacos antivirales y en 16 pacientes (26,6%) se redujo la dosis de MMF durante la terapia antiviral profiláctica. Como terapia de soporte, 2 pacientes (3,3%) recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos (G-SCF) para el manejo de la neutropenia y 23 (38,3%) recibieron análogos de eritropoyetina (EPO) para el manejo de la anemia (de los que 20 fueron trasplantados renales). Además, 4 (6,6%) pacientes recibieron transfusión de hemoderivados.

La toxicidad hematológica global fue más frecuente en los receptores de trasplante hepático que en los de trasplante renal o cardíaco, aunque sin que esta diferencia alcanzara significación estadística (66,7% vs. 44,4%,  $p=0,13$ ). De forma más específica,

la leucopenia fue significativamente más frecuente en el grupo de trasplante hepático que en el renal y cardíaco (46,7% vs. 16,2% y 12,5% respectivamente,  $p < 0,05$ ), al igual que la neutropenia (60,0% vs. 29,7% y 37,5%,  $p < 0,05$ ). No se observaron, en cambio, diferencias significativas entre los distintos grupos de trasplante en la frecuencia de trombocitopenia (2,7% en el renal, 13,3% en el hepático y 0% en el cardíaco,  $p = 0,21$ ) ni de anemia (18,9% en el renal, 20,0% en el hepático y 0% en el cardíaco,  $p = 0,39$ ). Sin embargo, cabe destacar que 7 de los 10 pacientes que presentaron anemia fueron trasplantados renales.

Las medias de los valores inicial, mínimo y final detectados para los diferentes parámetros hematológicos analizados (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas) durante la profilaxis se muestran en la figura 19 y la comparación entre los valores inicial y final se muestra en la tabla 11.



**Figura 19.** Valores inicial, mínimo y final detectados para los diferentes parámetros hematológicos durante la profilaxis primaria con GCV y/o VGCV: A. hemoglobina (g/dl); B. plaquetas ( $10^9/L$ ); C. leucocitos ( $10^3/\mu l$ ); D. neutrófilos ( $10^3/\mu l$ ).

**Tabla 11.** Valor de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas inicial y final durante la profilaxis primaria con GCV y/o VGCV. Se comparan los valores iniciales con los finales. Los datos se representan como media  $\pm$  desviación típica.

Parámetros de toxicidad hematológica	Inicial	Final	p
Hemoglobina (g/dL)	10,1 $\pm$ 1,6	11,8 $\pm$ 1,7	<0,001
Leucocitos ( $\times 10^3/\mu L$ )	9,7 $\pm$ 4,7	5,5 $\pm$ 2,5	<0,001
Neutrófilos ( $\times 10^3/\mu L$ )	8,4 $\pm$ 4,1	3,7 $\pm$ 2,6	<0,001
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	180 $\pm$ 103	215,6 $\pm$ 81,7	<0,01

En la Tabla 12 se presentan las variables estudiadas como posibles factores de riesgo de toxicidad hematológica durante la profilaxis primaria.

**Tabla 12.** Factores de riesgo de toxicidad hematológica durante la profilaxis primaria de la infección por CMV.

Pacientes con profilaxis primaria (n= 60)	Toxicidad hematológica		p
	Si (n= 30)	No (n= 30)	
Trasplante hepático, n (%)	10 (33,3)	5 (16,6)	0,13
Edad al trasplante, años	46,6 ± 13,0	50,8 ± 13,4	0,23
Varones, n (%)	23 (76,7)	22 (73,3)	0,50
GFR <sub>CG</sub> inicio profilaxis, ml/min	36,0 (76,3)	21,5 (40,0)	0,53
GFR <sub>CG</sub> fin profilaxis, ml/min	65,0 (39,0)	61,0 (28,0)	0,33
Duración de la profilaxis primaria, días	137,1 ± 60,6	108,0 ± 57,2	0,06
Dosis mayor de antivirales, n (%)	8 (26,7)	15 (50,0)	0,06
Terapia con STX/TMP y MMF, n (%)	27 (90,0)	25 (89,3)	0,54
Dosis MMF fin profilaxis > 1.500 mg/día, n (%)	10 (33,3)	7 (23,3)	0,39
Pacientes con episodio de rechazo agudo, n (%)	15 (50)	10 (33,3)	0,19

GFR, filtrado glomerular renal, *glomerular filtration rate*; CG, Cockcroft y Gault; STX/TMP, sulfametoxazol/trimetoprim; MMF, micofenolato mofetilo.

La duración de la profilaxis fue mayor en los pacientes que presentaron toxicidad hematológica, aunque sin alcanzar la diferencia significación estadística (137,1 ± 60,6 vs. 108,0 ± 57,2 días, p= 0,06).

En el análisis de regresión logística multivariante se incluyeron las variables con p< 0,20 en el análisis univariante (duración de la profilaxis primaria, tipo de trasplante, episodio de rechazo agudo y dosis altas de antivirales durante la profilaxis).

La duración de la profilaxis en días se asoció significativamente con una mayor probabilidad de toxicidad hematológica (OR 1,01, IC95% 1,00-1,02, p< 0,05). El tipo de trasplante, la presencia de episodio de rechazo agudo y el uso de dosis altas de



antivirales durante la profilaxis primaria no se relacionaron significativamente con una mayor probabilidad de toxicidad hematológica.

#### **5.2.5.1. Neutropenia**

La neutropenia fue el efecto adverso hematológico más frecuente, presente en 23 de los 60 pacientes. Siete de ellos alcanzaron un grado 2, once un grado 3 y cinco un grado 4 de neutropenia.

En la tabla 13 se presentan las variables estudiadas como posibles factores de riesgo de neutropenia durante la profilaxis primaria.

La neutropenia fue más frecuente en el grupo de pacientes con trasplante hepático que en los trasplantes renal y cardíaco (60,0% vs. 29,7% y 37,5% respectivamente,  $p < 0,01$ ).

La duración de la terapia con GCV y/o VGCV influyó de manera significativa en la aparición de neutropenia durante la profilaxis primaria. Así mismo, el uso de pautas de profilaxis prolongadas (duración > 100 días) se asoció significativamente con la presentación de neutropenia (52,9% vs. 19,2%,  $p < 0,01$ ).

No se encontraron diferencias en función del ajuste de las dosis de GCV y VGCV a las recomendadas para la profilaxis primaria teniendo en cuenta la función renal del paciente ( $GFR_{CG}$ ).

**Tabla 13.** Factores de riesgo de neutropenia durante la profilaxis primaria de la infección por CMV.

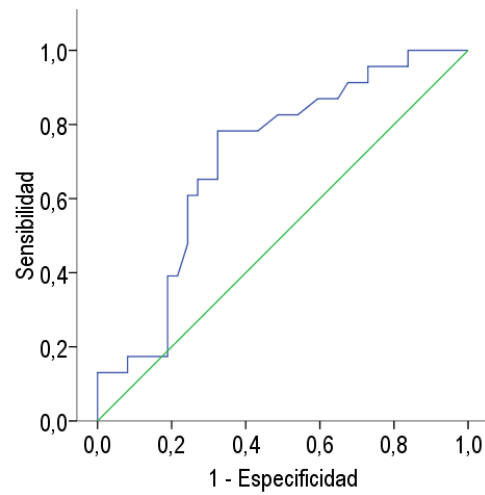
Pacientes con profilaxis primaria (n= 60)	Neutropenia		p
	Si (n= 23)	No (n= 37)	
Trasplante hepático, n (%)	9 (39,1)	6 (16,2)	< 0,05
Edad al trasplante, años	46,8 ± 11,0	49,9 ± 14,5	0,38
Varones, n (%)	18 (78,3)	27 (73,0)	0,64
GFR <sub>CG</sub> inicio profilaxis, ml/min	47,0 (81,0)	19,0 (36,5)	0,06
GFR <sub>CG</sub> fin profilaxis, ml/min	66,0 (31,0)	60,0 (29,0)	0,22
Duración de la profilaxis primaria, días	151,6 ± 59,2	104,5 ± 54,1	< 0,01
Episodio de rechazo agudo, n (%)	12 (52,2)	13 (35,1)	0,19
Dosis mayor de antivirales, n (%)	8 (34,8)	15 (40,5)	0,65
Terapia con TMP/STX y MMF	21 (91,3)	31 (88,6)	0,31

GFR, Filtrado Glomerular Renal, *Glomerular Filtration Rate*; CG, Cockcroft y Gault; TMP/STX, trimetoprim/sulfametoxazol; MMF, micofenolato mofetilo.

Se hizo el análisis multivariante en el que se incluyeron las variables con  $p < 0,20$  en el análisis univariante (duración de la profilaxis primaria, tipo de trasplante, GFR<sub>CG</sub> al inicio de la profilaxis y episodio de rechazo agudo). En este análisis la duración de la profilaxis (en días) se asoció significativamente con una mayor probabilidad de neutropenia (OR 1,01, IC95% 1,00-1,02,  $p < 0,01$ ). El tipo de trasplante y la presencia de episodio de rechazo agudo durante la profilaxis no se relacionaron significativamente con una mayor probabilidad de neutropenia.

En la figura 20 se representa el análisis de la curva ROC con un área bajo la curva de 0,708 (IC 95% 0,57-0,84,  $p < 0,01$ ). Se determinó el mejor punto de corte en 107 días (los pacientes que recibieron profilaxis con una duración superior a 107 días presentaron una

mayor frecuencia de neutropenia que los pacientes que recibieron profilaxis de menor duración).



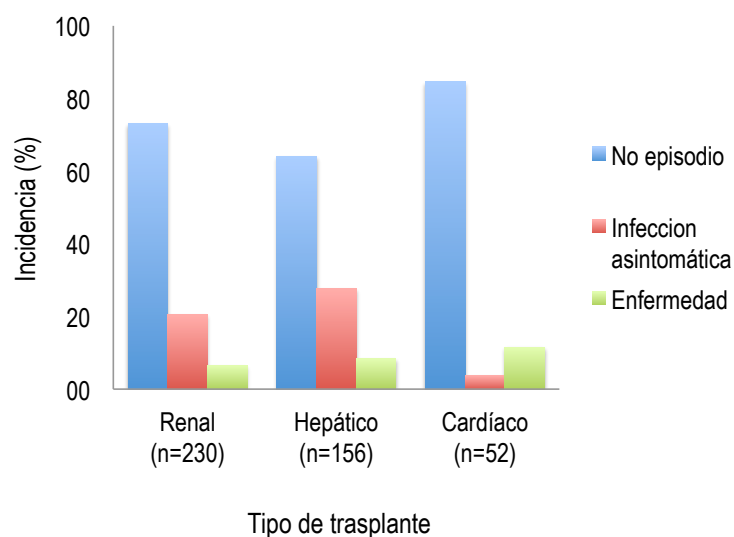
**Figura 20.** Curva ROC del modelo predictivo de neutropenia en los pacientes que recibieron profilaxis primaria con GCV y/o VGCV.

### 5.3. Tratamiento del episodio de infección por CMV

Se estudiaron los pacientes que recibieron terapia antiviral con GCV y/o VGCV para el tratamiento de un episodio de infección por CMV a lo largo del periodo de estudio.

La incidencia global de infección por CMV (incluyendo infección asintomática y enfermedad) en nuestra población de pacientes receptores de TOS fue del 28,7% (IC 95% 24,7-33,1) y la incidencia de enfermedad fue del 7,8% (IC 95% 5,6-10,6).

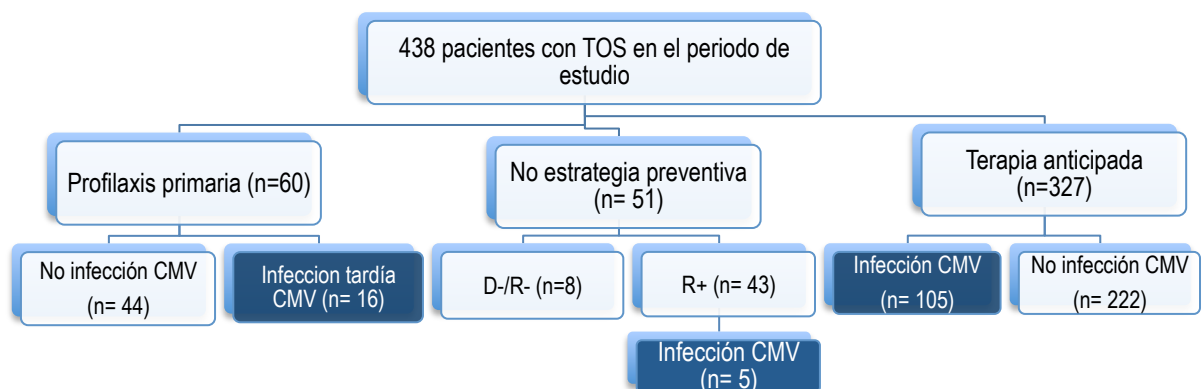
La incidencia de infección por CMV en el trasplante hepático fue del 35,9%, significativamente mayor que en el renal y cardíaco (27,0% y 15,4% respectivamente,  $p < 0,05$ ). No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de enfermedad entre los diferentes tipos de trasplante (6,5% en el trasplante renal, 8,3% en el hepático y 11,5% en el cardíaco,  $p = 0,44$ ) (figura 21).



**Figura 21.** Incidencia de episodio de infección por CMV (infección asintomática y enfermedad) en los diferentes tipos de trasplante. Los datos se muestran en porcentaje respecto al total de trasplantes de cada tipo.

De los 438 pacientes que recibieron un TOS en el periodo de estudio, 60 (13,7%) recibieron profilaxis primaria de la infección por CMV y 327 (74,6%) siguieron la estrategia preventiva de terapia anticipada, mientras que 51 pacientes no siguieron ninguna de las dos estrategias preventivas (figura 22).

Como ya se ha explicado en el apartado 5.2.4. (Eficacia de la profilaxis primaria), 16 de los 60 (26,6%) pacientes que recibieron profilaxis primaria presentaron infección tardía por CMV: el 16,6% (n= 10) infección asintomática, el 3,3% (n=2) síndrome viral y el 6,7% (n=4) enfermedad invasiva. La incidencia de enfermedad por CMV en los pacientes que recibieron profilaxis primaria fue del 10,0% (IC 95% 4,6-20,1).



**Figura 22:** Pacientes que presentaron un episodio de infección por CMV (n= 126): 16 episodios de infección tardía tras profilaxis primaria, 105 episodios de infección en pacientes con terapia anticipada y 5 en pacientes que no siguieron ninguna estrategia preventiva previa.

Los receptores de un trasplante renal o hepático seropositivos para CMV (R+) en el momento del trasplante y que no recibieron profilaxis primaria siguieron la estrategia

preventiva de la terapia anticipada (n= 327) (figura 22). Esta estrategia no se aplicó en los trasplantados cardíacos, en los que se estudió la viremia sólo ante la aparición de síntomas clínicos sugestivos de enfermedad por CMV.

De los pacientes con terapia anticipada, 105 presentaron al menos un episodio de infección por CMV, lo que supuso una incidencia del 32,1% (IC 95% 27,2-37,3). La mayor parte de los episodios (78,1%) fueron de infección asintomática, mientras que 11 (10,4%) pacientes presentaron síndrome viral y 12 (11,4%) enfermedad invasiva. La incidencia de enfermedad por CMV fue del 7,0% (IC9 5% 4,3-10,3). La incidencia de infección por CMV fue mayor en los trasplantados hepáticos que en los renales, aunque sin alcanzar significación estadística (36,8% vs. 28,8%, p= 0,12) y no se observaron diferencias en la incidencia de enfermedad entre los dos tipos de TOS (8,1% vs. 6,3%, p= 0,52).

De los 52 pacientes que recibieron un trasplante cardíaco, 43 fueron seropositivos para CMV (R+) y no siguieron estrategia preventiva, presentando cinco de ellos episodio de infección (figura 22). En todos los casos (5/5), el episodio fue de enfermedad por CMV (3 pacientes presentaron síndrome viral y 2 pacientes enfermedad invasiva), con una incidencia del 11,6% (IC 95% 5,0-24,4).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de enfermedad por CMV entre los pacientes R+ que siguieron la estrategia de terapia anticipada y los que no siguieron estrategia preventiva (7,0% vs. 11,6, p= 0,28).

### 5.3.1. Datos generales

En total, 126 pacientes recibieron terapia antiviral con GCV y/o VGCV para el tratamiento de un episodio por CMV en el periodo de estudio, de los que 62 (49,2%) fueron trasplantados renales, 56 (44,4%) hepáticos y 8 (6,4%) cardíacos. La mediana de tiempo de presentación del episodio postrasplante fue de 59 (52) días. El tiempo medio de seguimiento postrasplante fue de  $39,0 \pm 23,2$  meses ( $40,4 \pm 22,9$  meses en el renal,  $37,1 \pm 23,3$  meses en el hepático y  $42,4 \pm 26,2$  meses en el cardíaco).

Las características de los pacientes al inicio del tratamiento del episodio de CMV se muestran en la tabla 14.

La edad media de los pacientes fue de 57,6 años con un predominio de varones (72,2 %). La mediana del GFR estimado mediante CG ( $GFR_{CG}$ ) fue de 54 ml/min y fue significativamente menor en el grupo de pacientes con trasplante renal. Los trasplantados hepáticos presentaron menor frecuencia de HTA y dislipemia, mientras que los trasplantados renales presentaron menor frecuencia de diabetes.

Sólo 7 (5,6%) pacientes (entre los trasplantados renales y hepáticos) recibieron el órgano trasplantado de un donante vivo. La edad media de los donantes fue menor en el grupo de trasplante cardíaco que en el renal y hepático. El 82,4% de los pacientes recibieron transfusión de hemoderivados durante el trasplante o en el postrasplante inmediato, con una menor frecuencia en el trasplante renal.

Tabla 14: Características de los pacientes que presentaron episodio de infección por CMV.

Pacientes con episodio de CMV (n= 126)	Total	Renales (n= 62)	Hepáticos (n= 56)	Cardíacos (n= 8)	p
Edad al trasplante, años	57,6 ± 11,8	58,0 ± 13,3	57,3 ± 10,2	57,3 ± 9,5	0,94
Varones, n (%)	91 (72,2)	43 (69,4)	41 (73,2)	7 (87,5)	0,54
Tiempo postrasplante, días	59 (52)	66 (48)	53 (45)	72 (201)	0,12
HTA, n (%)	87 (69,0)	54 (87,1)	26 (46,4)	7 (87,5)	< 0,001
Diabetes, n (%)	35 (27,8)	12 (19,4)	20 (35,7)	3 (37,5)	< 0,05
Dislipemia, n (%)	52 (41,3)	36 (58,1)	11 (19,6)	5 (62,5)	< 0,001
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	25,0 ± 3,8	25,2 ± 3,5	24,8 ± 4,1	25,2 ± 4,6	0,79
GFR <sub>CG</sub> , ml/min	54 (37)	43 (27)	64 (48)	56 (44)	< 0,001
Donante vivo, n (%)	7 (5,6)	2 (3,2)	5 (8,9)	-	0,31
Edad donante, años	59,7 ± 18,5	59,7 ± 17,5	62,6 ± 19,1	41,2 ± 11,4	< 0,01
Serología CMV R-, n (%)	17 (13,5)	7 (11,3)	6 (10,7)	4 (50,0)	< 0,01
Profilaxis previa, n (%)	16 (12,7)	7 (11,3)	6 (10,7)	3 (37,5)	< 0,05
Transfusiones, n (%)	103 (82,4)	40 (65,6)	55 (98,2)	8 (100)	< 0,001
Inmunosupresión alto riesgo, n (%)	4 (3,2)	3 (4,8)	1 (1,8)	0 (0)	0,55
Rechazo agudo previo, n (%)	30 (23,8)	12 (19,4)	14 (25,0)	4 (50,0)	0,15
Mab inducción, n (%)	87 (69,0)	58 (93,5)	21 (37,5)	8 (100)	< 0,001
Basiliximab/daclizumab	84 (66,7)	55 (88,7)	21 (37,5)	8 (100)	
ATG	3 (2,4)	3 (4,8)	0	0	
Esteroides, n (%)	102 (81,0)	59 (95,2)	35 (62,5)	8 (100)	< 0,001
Tacrolimus, n (%)	121 (96)	59 (95,2)	54 (96,4)	8 (100)	0,66
MMF, n (%)	115 (91,3)	60 (96,8)	48 (85,7)	7 (87,5)	< 0,05
Dosis MMF> 1.500 mg/día, n (%)	50 (43,1)	8 (13,3)	35 (62,5)	7 (87,5)	< 0,001
Inhibidor mTOR, n (%)	7 (5,6)	2 (3,2)	5 (8,9)	0 (0)	0,31
Nivel valle TCR inicio, ng/ml	9,0 (4,8)	9,1 (3,8)	8,3 (5,6)	13,7 (12,5)	< 0,01
Nivel valle TCR (máx 3 meses), ng/ml	15,3 (7,9)	14,8 (6,6)	15,8 (9,6)	14,0 (6,9)	0,63

HTA, hipertensión arterial; GFR, *glomerular filtration rate*; CG, Cockcroft y Gault; IMC, índice de masa corporal; R, receptor; Mab, anticuerpos monoclonales, *monoclonal antibodies*; ATG, globulina antitímocítica; MMF, micofenolato mofetilo; mTOR, *mammalian target of rapamicine*; TCR, tacrolimus.



La administración de Mab en la terapia inmunosupresora de inducción para la prevención del rechazo agudo del injerto fue más frecuente en el grupo de trasplante renal y cardíaco que en el trasplante hepático. Tacrolimus, MMF y esteroides fueron los fármacos más utilizados en la terapia inmunosupresora al inicio del tratamiento antiviral, con una menor frecuencia de uso de esteroides en los trasplantados hepáticos y con una mayor frecuencia de uso de dosis altas de MMF ( $> 1.500$  mg/día) en los trasplantados hepáticos y cardíacos. La mediana de los niveles valle de tacrolimus al inicio del tratamiento antiviral fue más alta en los trasplantados cardíacos que en los renales y hepáticos.

### 5.3.2. Diagnóstico y monitorización virológica

Entre los pacientes estudiados por presentar un episodio de infección por CMV, 17 (13,5%) presentaron una infección primaria y 109 pacientes (86,5%) presentaron una infección secundaria. La detección de la viremia se realizó mediante antigenemia en 35 pacientes y mediante carga viral (DNAemia) en 79 pacientes. En 12 pacientes se utilizó la combinación de ambas técnicas para el diagnóstico y seguimiento del episodio por CMV.

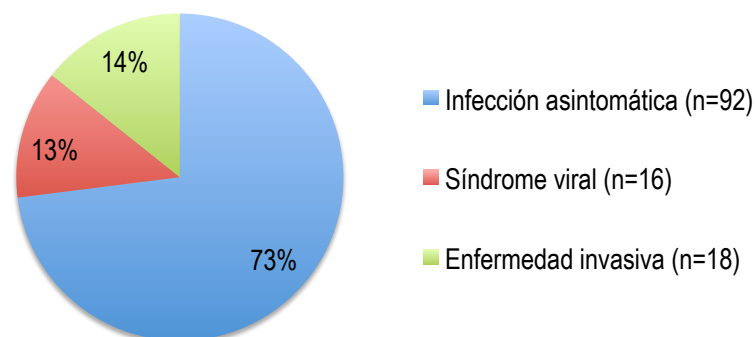
La mediana de la DNAemia fue de 6.730 (33.618) copias/ml ( $3,9 \pm 1,1$  logaritmos) con la técnica Light Cycler® CMV Quant Kit de Roche (utilizada en 20 pacientes) y de 2.115 (16.254) UI/ml ( $3,5 \pm 0,9$  logaritmos) con la técnica RealStar® CMV kit 1.2 (utilizada en 56 pacientes). Tras convertir los valores obtenidos en copias/ml a UI/ml (1 copia/ml= 0,91 UI/ml) [122], la mediana de la DNAemia al inicio de tratamiento antiviral fue de 2.688 (18.893) UI/ml ( $3,6 \pm 1,1$  logaritmos).

La media del logaritmo de la DNAemia al inicio del tratamiento antiviral fue de  $3,6 \pm 1,1$  UI/ml y fue significativamente mayor en la infección primaria por CMV que en la reactivación o reinfección ( $4,5 \pm 1,4$  vs.  $3,4 \pm 0,9$  UI/ml,  $p < 0,01$ ). El logaritmo de la DNAemia fue mayor en los pacientes con enfermedad por CMV que en los que tuvieron una infección asintomática ( $4,0 \pm 1,4$  vs.  $3,5 \pm 0,9$  UI/ml), aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,08$ ).

Se monitorizó la respuesta a la terapia antiviral mediante la determinación periódica de la viremia (antigenemia y DNAemia). Los resultados se exponen en el apartado 5.4.5.1.

### 5.3.3. Presentación clínica y características del episodio

El 27,0% ( $n = 34$ ) de los pacientes que recibieron tratamiento antiviral presentaron enfermedad por CMV (16 pacientes fueron diagnosticados de un síndrome viral y 18 de enfermedad invasiva), de los cuales 15 (44,1%) fueron trasplantados renales, 13 (37,1%) hepáticos y 6 (17,6%) cardíacos. El resto de los pacientes ( $n = 92$ ) recibieron tratamiento antiviral por un episodio de infección asintomática por CMV (figura 23).



**Figura 23.** Presentación clínica de los episodios por CMV. Los datos se presentan como número total y porcentaje. La enfermedad por CMV engloba al síndrome viral y a la enfermedad invasiva.

Entre los pacientes con terapia antiviral frente a CMV, la enfermedad fue más frecuente en el grupo de trasplante cardíaco, con una mayor presencia de síndrome viral que en los otros grupos de trasplante (37,5% vs. 11,3% en el renal y 10,7% en el cardíaco,  $p < 0,01$ ) (Tabla 13).

Las manifestaciones clínicas analizadas incluyeron la presencia de fiebre, alteraciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia) y elevación de las transaminasas (tabla 15 y figura 24). De los 126 pacientes con infección por CMV, 23 (18,3%) tuvieron fiebre, 26 (20,6%) leucopenia, 18 (14,3%) trombocitopenia y 13 (11,4%) elevación de transaminasas. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de leucopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas entre los pacientes con infección asintomática y los pacientes con enfermedad por CMV ( $p = 0,29$ ). De los pacientes con enfermedad 18/34 (52,9%) tuvieron fiebre junto con algún otro síntoma clínico (leucopenia, trombocitopenia o elevación de las transaminasas). En 18 pacientes (52,9%) hubo afectación orgánica por CMV manifestada como enfermedad gastrointestinal en 15, afectación pulmonar en 2 y retinitis en uno de ellos (tabla 15).

**Tabla 15.** Forma de presentación del episodio de CMV y síntomas clínicos en el total de los pacientes y por tipo de trasplante.

Pacientes con episodio de CMV	Total (n= 126)	Renales (n= 62)	Hepáticos (n= 56)	Cardíacos (n= 8)	p
Tipo de episodio, n (%)					
Infección asintomática	92 (73,0)	47 (75,8)	43 (76,8)	<b>2 (25,0)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Enfermedad	34 (27,0)	15 (24,2)	13 (23,2)	<b>6 (75,0)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Síndrome viral	16 (12,7)	7 (11,3)	6 (10,7)	<b>3 (37,5)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Enfermedad invasiva	18 (14,3)	8 (12,9)	7 (12,5)	3 (37,5)	0,15
Síntomas clínicos, n (%)	35 (27,8)	<b>12 (19,4)</b>	20 (35,7)	3 (37,5)	<b>&lt; 0,05</b>
Fiebre	23 (18,3)	8 (12,9)	9 (16,1)	<b>6 (75,0)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Leucopenia	26 (20,6)	<b>8 (12,9)</b>	14 (25,0)	4 (50,0)	<b>&lt; 0,05</b>
Trombocitopenia	18 (14,3)	<b>3 (4,8)</b>	13 (23,2)	2 (25,0)	<b>&lt; 0,01</b>
Elevación de transaminasas	13 (11,4)	<b>2 (3,8)</b>	10 (18,2)	1 (16,7)	<b>&lt; 0,05</b>
Infección primaria, n (%)	17 (13,5)	7 (11,3)	6 (10,7)	<b>4 (50,0)</b>	<b>&lt; 0,01</b>

CMV, citomegalovirus.

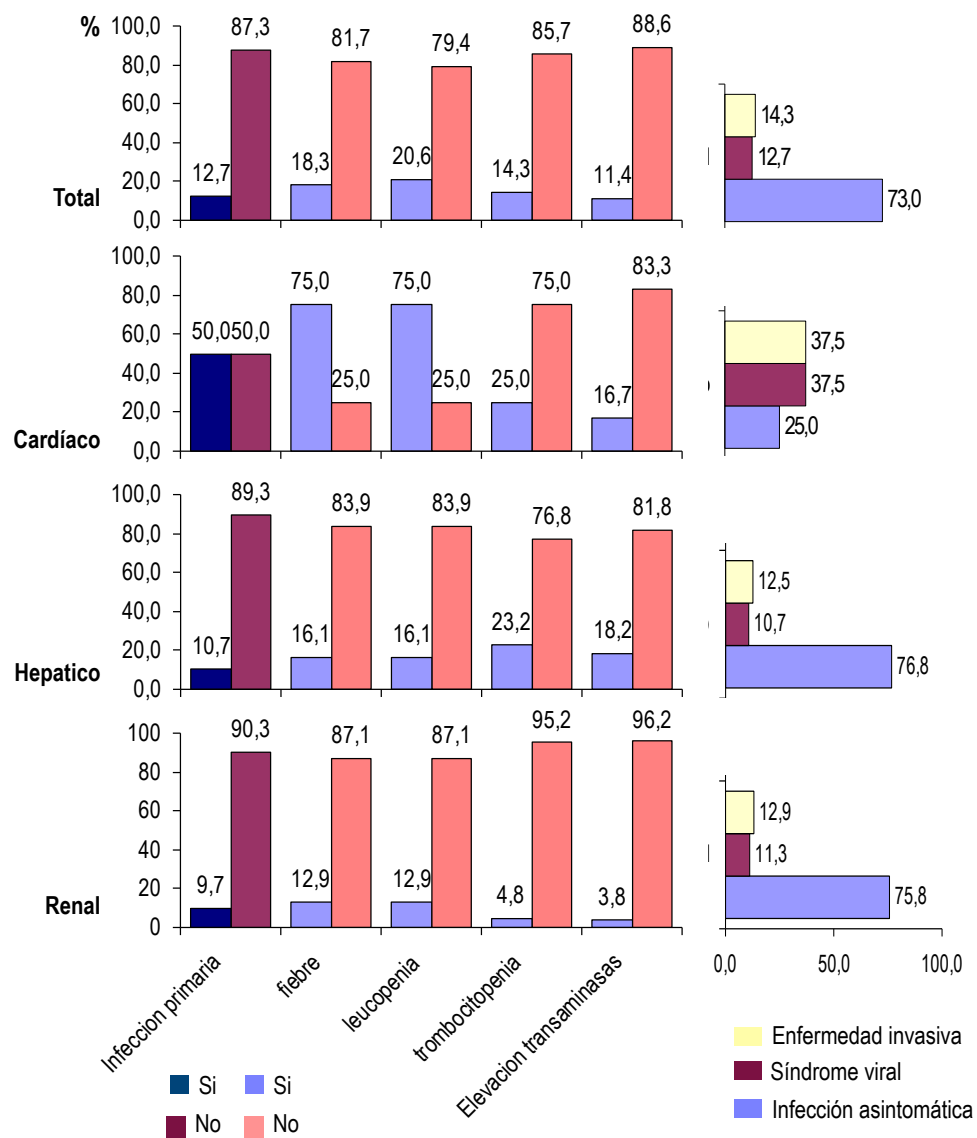
Comparando los síntomas clínicos entre infección primaria y secundaria, la fiebre fue significativamente más frecuente en la infección primaria. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las alteraciones analíticas estudiadas (leucopenia, trombocitopenia o elevación de las transaminasas) entre ambos grupos, ni en la forma de presentación clínica del episodio de CMV (infección asintomática, síndrome viral o enfermedad invasiva,  $p= 0,35$ ) (tabla 16).

**Tabla 16.** Forma de presentación del episodio y síntomas clínicos en los pacientes con infección primaria frente a los pacientes con reactivación o reinfección.

Pacientes con episodio de CMV (n= 126)	Infección primaria		p
	Si (n= 17)	No (n= 109)	
Tipo de episodio, n (%)			
Infección asintomática	10 (58,8)	82 (75,2)	0,15
Síndrome viral	3 (17,6)	13 (11,9)	0,35
Enfermedad invasiva	4 (23,5)	14 (12,8)	0,35
Síntomas clínicos, n (%)			
Fiebre	6 (35,3)	17 (15,6)	<b>&lt; 0,05</b>
Leucopenia	5 (29,4)	21 (19,3)	0,33
Trombocitopenia	1 (5,9)	17 (15,6)	0,28
Elevación transaminasas	4 (23,5)	9 (9,3)	0,08

CMV, citomegalovirus.

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con tacrolimus (96,0%), MMF (91,3%) y esteroides (81,0%), y sólo un 5,6% de los pacientes con inhibidores de mTOR. No se encontraron diferencias entre los diferentes tratamientos y la presentación clínica de los episodios, con la excepción de que los pacientes que recibieron dosis de MMF superiores a 1.500 mg/día presentaron con mayor frecuencia leucopenia al inicio del tratamiento (30,0% vs. 10,6%,  $p < 0,01$ ).



**Figura 24.** Presentación y síntomas clínicos de la infección por CMV según el tipo de trasplante. Se representa la frecuencia de infección primaria, así como la frecuencia de los síntomas clínicos y la forma de presentación clínica del episodio. Los datos se presentan como porcentajes.

En cuanto al tiempo de presentación del episodio de CMV postrasplante, la mediana del mismo fue de 1,9 (1,7) meses y fue menor en los trasplantados hepáticos (1,7 meses) que en los renales (2,2 meses) y cardíacos (2,4 meses), aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,18$ ).

En los pacientes que recibieron profilaxis primaria, la mediana del tiempo de presentación del episodio de infección por CMV postrasplante fue significativamente mayor que en los que no recibieron profilaxis: 205,5 (116) vs. 56,0 (38) días ( $p < 0,001$ ).

### 5.3.4. Tratamiento del episodio

#### 5.3.4.1. Tratamiento de inducción

De los 126 pacientes que recibieron tratamiento antiviral para un primer episodio de infección por CMV, 10 (7,9%) recibieron GCV, 100 (79,4%) recibieron VGCV y 16 (12,7%) recibieron de ambos fármacos de forma secuencial (GCV y VGCV).

La dosis de GCV y VGCV fue adecuada para el tratamiento de un episodio de infección por CMV (con ajuste según la función renal estimada mediante  $GFR_{CG}$ ) en 89 pacientes (70,6%), mientras que 16 (12,7%) recibieron una dosis mayor y 21 (16,7%) una dosis menor a la recomendada.

La duración media del tratamiento con GCV fue de  $12,4 \pm 7,5$  días y la mediana de la duración del tratamiento con VGCV fue de 28,0 (27,0) días. En global, la mediana de la duración del tratamiento del episodio de CMV fue de 27,5 (28,0) días, con una tendencia a una duración menor en los pacientes que recibieron un trasplante cardíaco: 19,0 (12) días frente a 29,0 (28) en el grupo de trasplante renal y hepático ( $p=0,08$ ).

#### 5.3.4.2. Profilaxis secundaria

De los 124 pacientes que presentaron un episodio de CMV y completaron la terapia de inducción (2 pacientes fallecieron durante la misma), 103 (83,1%) recibieron profilaxis secundaria, todos ellos con VGCV. Recibieron profilaxis secundaria el 88,5% ( $n=54$ ) de los trasplantados renales, el 76,4% ( $n=42$ ) de los trasplantados hepáticos y el 87,5% ( $n=7$ ) de los trasplantados cardíacos ( $p=0,20$ ).



De los pacientes que recibieron profilaxis secundaria, 86 (83,5%) recibieron la dosis profiláctica recomendada según la función renal del paciente estimada mediante el  $GFR_{CG}$ , 15 (14,6%) pacientes recibieron una dosis mayor a la recomendada y 2 (1,9%) recibieron una dosis menor.

La duración de la profilaxis secundaria en el grupo de trasplante renal fue significativamente mayor que en los grupos de trasplante hepático y cardíaco ( $59,3 \pm 30,1$  vs.  $37,9 \pm 24,1$  días,  $p < 0,001$ ).

Se compararon las características de los pacientes que recibieron profilaxis secundaria frente a los que no la recibieron. La comparación se muestra en la tabla 17.

**Tabla 17.** Características de los pacientes que recibieron y que no recibieron profilaxis secundaria tras el tratamiento antiviral de inducción del episodio de CMV.

Pacientes con episodio de CMV tratado (n= 124)	Profilaxis secundaria		p
	Si (n= 103)	No (n= 21)	
Edad, años	58,2 ± 11,3	55,1 ± 13,6	0,25
Varones, n (%)	76 (73,8)	14 (66,7)	0,50
HTA	74 (71,8)	11 (52,4)	0,08
Diabetes	30 (29,1)	5 (23,8)	0,62
Dislipemia	47 (45,6)	5 (23,8)	0,06
GFR <sub>CG</sub> , ml/min	57,3 ± 28,8	56,6 ± 25,1	0,91
Tipo de TOS, n (%)			0,20
Renal	54 (52,4)	7 (33,3)	
Hepático	42 (40,8)	13 (61,9)	
Cardíaco	7 (6,8)	1 (4,8)	
Donante vivo , n (%)	5 (4,9)	2 (9,5)	0,39
Infección primaria, n (%)	14 (13,6)	3 (14,3)	0,93
Log DNAemia inicial, UI/ml	3,6 ± 1,0	3,6 ± 1,5	0,97
Enfermedad por CMV, n (%)	25 (24,3)	7 (33,3)	0,38
Duración terapia de inducción, días	27 (21)	60 (55)	<b>&lt; 0,01</b>
Rechazo agudo anterior, n (%)	26 (25,2)	7 (33,3)	0,44
Rechazo crónico, n (%)	2 (1,9)	2 (9,5)	0,07
Inmunosupresión alto riesgo, n (%)	4 (3,9)	0 (0)	0,35
Esteroides, n (%)	82 (79,6)	18 (85,7)	0,51
MMF, n (%)	98 (95,1)	16 (76,2)	<b>&lt; 0,01</b>
Dosis MMF > 1.500 mg/día, n (%)	38 (38,8)	12 (70,6)	<b>&lt; 0,05</b>
Tacrolimus, n (%)	98 (95,1)	21 (100)	0,58
Inhibidor mTOR, n (%)	4 (3,9)	3 (14,3)	0,06

CMV, cytomegalovirus; HTA, hipertensión arterial; GFR, filtrado glomerular renal, *glomerular filtration rate*; CG, Cockcroft y Gault; Receptor; TOS, trasplante de órgano sólido; MMF, micofenolato mofetilo; mTOR, *mammalian target of rapamicine*.

Los pacientes que recibieron profilaxis secundaria presentaron con más frecuencia hipertensión y dislipemia que los pacientes que no la recibieron, aunque sin alcanzar la significación estadística.

El grado de viremia al inicio de la terapia antiviral de inducción fue similar en los dos grupos de pacientes, pero la duración de la misma fue significativamente menor en el grupo que recibió profilaxis secundaria ( $p < 0,01$ ).

Respecto a la terapia inmunosupresora de mantenimiento, los pacientes con profilaxis secundaria recibieron con más frecuencia MMF, aunque las dosis altas ( $> 1.500$  mg/día) fueron menos frecuentes en este grupo de pacientes.

Al inicio de la profilaxis secundaria, 8 pacientes presentaban un valor de antigenemia positivo y/o carga viral cuantificable y 7 pacientes tuvieron un valor detectable aunque no cuantificable. En total, 15 (14,5%) pacientes presentaban viremia detectable al inicio de la profilaxis secundaria.

### **5.3.5. Eficacia del tratamiento del episodio**

De los 126 pacientes que recibieron GCV y/o VGCV para el tratamiento de un primer episodio de infección por CMV, sólo 2 (1,6%) presentaron fallo de tratamiento (ausencia de respuesta clínica o virológica). Los dos pacientes fallecieron durante el tratamiento del episodio: uno de ellos, trasplantado renal, evolucionó a sepsis con fallo multiorgánico tras disfunción inicial del injerto renal junto con fuga urinaria, en el contexto de síndrome viral por CMV; y el otro, trasplantado hepático, falleció por insuficiencia respiratoria asociada a

neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y CMV. La tasa de mortalidad fue del 1,6% (IC 95% 0,4-1,8).

Sólo se demostró resistencia a GCV en un paciente trasplantado renal (D+/R-) con infección asintomática por CMV que, tras 30 días de terapia con VGCV a dosis terapéuticas de inducción, había alcanzado la respuesta virológica. El paciente recibió posteriormente profilaxis secundaria con VGCV, positivizándose de nuevo la viremia, momento en el que se detectó la mutación A594V en el gen UL97. Revisando la historia clínica se comprobó que el paciente había recibido profilaxis primaria durante tan sólo 14 días con GCV y VGCV, detectándose la carga viral positiva a los 29 días del fin de la profilaxis. Cabe destacar que, además, durante la terapia antiviral se detectó un cumplimiento subóptimo del tratamiento. El paciente alcanzó de nuevo una respuesta virológica tras añadir foscarnet a su tratamiento con VGCV.

#### **5.3.5.1. Respuesta virológica**

En 122 (96,8%) de los 126 pacientes con episodio de CMV, se documentó la respuesta virológica (negativización de la viremia) durante la terapia antiviral. Un único paciente no alcanzó la respuesta virológica y fue un paciente trasplantado renal con síndrome viral por CMV que falleció durante el tratamiento. En tres pacientes no se encontró documentada la viremia después del inicio del tratamiento antiviral.

La mediana del tiempo de tratamiento hasta obtener la primera determinación de viremia (antigenemia o carga viral) negativa fue de 21,0 (18,0) días. No se encontraron

diferencias en el tiempo hasta viremia negativa en función del tipo de TOS: 23,0 (20,0) días en el renal, 21,0(18,0) días en el hepático y 20,0 (10,0) días en el cardíaco ( $p= 0,47$ ).

#### **5.3.5.2. Respuesta clínica**

De los 34 pacientes que presentaron enfermedad por CMV, 32 (94,1%) tuvieron respuesta clínica en un tiempo medio de  $1,4 \pm 0,5$  semanas (1-3 semanas) con falta de respuesta en los dos pacientes que fallecieron durante el tratamiento.

#### **5.3.5.3. Recurrencia de la infección**

Después de la resolución del primer episodio de CMV ( $n= 124$ ; 2 pacientes fallecieron durante el tratamiento del primer episodio de CMV), 49 (39,5%) pacientes presentaron recurrencia de la infección por CMV (al menos un episodio de infección o enfermedad por CMV tras la resolución del primer episodio) en el primer año de seguimiento. Durante el tiempo total de seguimiento del estudio, el número medio de recurrencias por paciente fue de  $1,2 \pm 0,5$  (1-4 recurrencias). Once pacientes (el 8,9%) presentaron más de una recurrencia: 9 pacientes presentaron 2 recurrencias, un paciente 3 y un paciente 4 recurrencias. Tres pacientes presentaron la recurrencia durante la profilaxis secundaria.

La mediana del tiempo hasta recurrencia (desde el fin del tratamiento de inducción o de la profilaxis secundaria, en el caso de existir ésta) fue de 37,0 (35,0) días. En los pacientes que habían recibido profilaxis secundaria ( $n= 38$ ) la mediana fue de 36,5 (42,0) días y en los que no la habían recibido fue de 39,0 (25 días), sin observarse diferencias significativas entre ellos.

De los 49 pacientes que presentaron recurrencia de la infección por CMV, 25 (51,0%) recibieron tratamiento antiviral. En el resto de los pacientes la infección se manejó con ajuste de la pauta inmunosupresora (con la disminución de las dosis de tacrolimus y MMF o con el cambio a un inhibidor de mTOR).

Se compararon las características de los pacientes que presentaron recurrencia frente a los que no la presentaron. La comparación se muestra en la tabla 18.

La recurrencia fue más frecuente en el grupo de trasplante renal que en el hepático y cardíaco (47,5% vs. 31,7%,  $p= 0,07$ ). Se observó una mayor frecuencia de recurrencia tras los episodios de infección primaria por CMV, aunque sin alcanzar significación estadística (58,8% vs. 36,4%,  $p= 0,08$ ). Aunque sólo hubo 7 casos con donante seronegativo para CMV (D-), la frecuencia de recurrencia en estos pacientes fue significativamente menor que en los receptores de un donante seropositivo ( $p < 0,05$ ).

La viremia al inicio del tratamiento antiviral del primer episodio de CMV (expresada en log de DNAemia, UI/ml) fue significativamente más elevada en aquellos pacientes que presentaron recurrencia que en los que no la presentaron. El tiempo medio hasta negativizar la viremia fue mayor en los pacientes que presentaron recurrencia, pero sin alcanzar significación estadística ( $p= 0,10$ ).

En relación a la terapia inmunosupresora, el uso de basiliximab en la inducción fue más frecuente en los pacientes que presentaron recurrencia ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en función de la terapia inmunosupresora recibida durante el episodio de CMV (tacrolimus, MMF o inhibidores de mTOR).

**Tabla 18:** Análisis de los factores relacionados con la recurrencia de la infección por CMV en el primer año.

Pacientes con episodio de CMV resuelto (n= 124)	Recurrencia (n= 49)	No recurrencia (n= 75)	p
Edad, años	57,2 ± 12,0	57,7 ± 11,7	0,81
Varones, n (%)	37 (75,5)	53 (70,7)	0,55
HTA, n (%)	38 (77,6)	47 (62,7)	0,08
Diabetes, n (%)	11 (22,4)	24 (32,0)	0,24
Dislipemia, n (%)	22 (44,9)	30 (40,0)	0,58
Trasplante renal, n (%)	29 (59,2)	32 (42,6)	0,18
Donante vivo, n (%)	2 (4,2)	5 (6,7)	0,54
Tiempo postrasplante, meses	1,9 (21,2)	2,1 (1,7)	0,95
Infección primaria, n (%)	10 (20,4)	7 (9,3)	0,08
Enfermedad por CMV, n (%)	11 (22,4)	21 (28,0)	0,49
Log DNAemia, UI/ml	3,9 ± 1,2	3,3 ± 0,8	<b>&lt; 0,05</b>
Tiempo hasta viremia negativa, días	28 (27)	20,5 (15)	0,08
Rechazo agudo previo, n (%)	13 (26,5)	20 (26,7)	0,98
Dosis menor de antivirales episodio, n (%)	6 (12,2)	14 (18,7)	0,34
Profilaxis secundaria, n (%)	38 (77,6)	65 (86,7)	0,18
Duración profilaxis secundaria, días	49,4 (30,6)	48,8 (28,8)	0,93
Duración tratamiento (inducción + prof secundaria)	78,0 (40,5)	75,5 (47)	0,64
Viremia detectable inicio prof secundaria, n (%)	8 (23,5)	5 (9,5)	0,06
Dosis menor antivirales prof secundaria, n (%)	1 (2,6)	1 (1,5)	0,89
Mab inducción, n (%)	39 (79,6)	47 (62,7)	<b>&lt; 0,05</b>
Esteroides, n (%)	41 (83,7)	59 (78,7)	0,49
MMF, n (%)	45 (91,8)	69 (92,0)	0,94
Tacrolimus, n (%)	47 (95,9)	72 (96,0)	0,65
Inhibidor mTOR, n (%)	2 (4,1)	5 (6,7)	0,54
Dosis MMF > 1.500 mg/día, n (%)	18 (39,1)	32 (46,4)	0,44

CMV, citomegalovirus; HTA, hipertensión arterial; Mab: anticuerpos monoclonales, *monoclonal antibodies*; MMF, micofenolato mofetilo; mTOR, *mammalian target of rapamicine*.

El uso de profilaxis secundaria no se asoció a un menor riesgo de recurrencia de la infección por CMV. Los pacientes que recibieron profilaxis secundaria tuvieron recurrencia en un 36,9% de los casos, frente a un 52,4% en los que no la recibieron ( $p=0,18$ ). La duración de la profilaxis secundaria tampoco fue significativamente diferente en ambos grupos. Cabe destacar que el 57,1% (8/13) de los pacientes que tuvieron viremia detectable al inicio de la profilaxis secundaria presentaron recurrencia, frente al 31,1% (41/111) de los pacientes que tuvieron viremia indetectable ( $p=0,06$ ).

Respecto a la terapia antiviral recibida durante el tratamiento del primer episodio de infección, no se observaron diferencias significativas en los fármacos utilizados (GCV y/o VGCV) ni en el ajuste de las dosis a las recomendaciones, entre los pacientes con y sin recurrencia.

No se detectaron diferencias en la aparición de recurrencia de la infección por CMV en función de otros factores como la edad, el tipo de episodio previo por CMV, la función renal al inicio del tratamiento ( $GFR_{CG}$ ) o la presencia de un episodio de rechazo agudo previo.

En el grupo de trasplante renal, el número de compatibilidades HLA-AB y HLA-DR tampoco se asoció con un mayor o menor riesgo de recurrencia de la infección por CMV ( $p=0,70$  y  $p=0,97$  respectivamente).

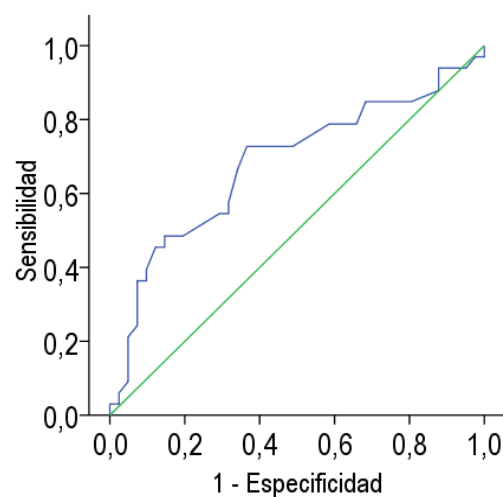
Se incluyeron en el análisis multivariante las variables con  $p < 0,2$  en el análisis univariante: HTA, tipo de trasplante renal, administración de Mab en la terapia inmunosupresora de inducción del trasplante, infección primaria, viremia (log DNAemia) al



inicio del tratamiento, tiempo hasta respuesta virológica, administración de profilaxis secundaria y viremia detectable al inicio de la misma.

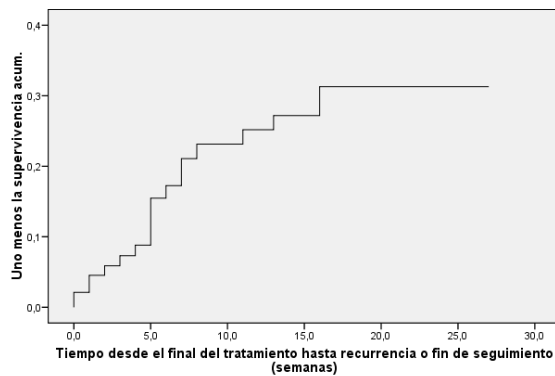
La viremia al inicio del tratamiento del primer episodio por CMV (expresada en log de la carga viral) fue el único factor independientemente asociado con la recurrencia de la infección por CMV (OR 2,89, IC 95% 1,3-6,0,  $p < 0,01$ ).

En la figura 25 se muestra la curva ROC del modelo predictivo de recurrencia tras el primer episodio de infección por CMV, con un área bajo la curva de 0,68 (IC95% 0,55-0,80),  $p < 0,01$ . Se determinó el punto de corte en la viremia basal en 3,35 logaritmos (sensibilidad 0,727 y especificidad 0,366).



**Figura 25:** Curva ROC del modelo predictivo de recurrencia tras el primer episodio de infección por CMV.

En la Figura 26 se muestra el riesgo de recurrencia de la infección por CMV en la población de estudio.



**Figura 26:** Riesgo de recurrencia (1 – supervivencia) de la infección por CMV.

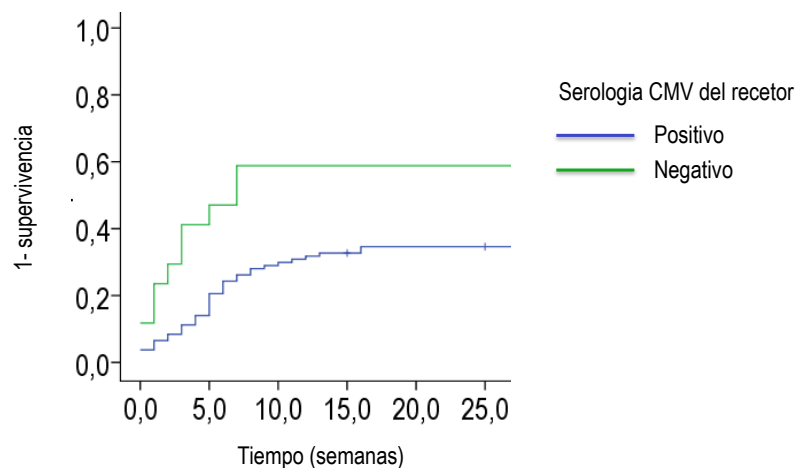
Se estudiaron los factores que influyeron en el tiempo hasta la recurrencia de la infección por CMV. El resultado del análisis univariante se muestra en la tabla 19.

**Tabla 19:** Regresión de Cox univariante de los factores relacionados con el tiempo hasta recurrencia de la infección por CMV.

Variable	HR (IC 95%)	p
Edad, años	0,99 (0,9-1,0)	0,79
Varones	1,15 (0,6-2,2)	0,66
HTA	1,80 (0,9-3,5)	0,08
Diabetes	0,67 (0,3-1,3)	0,24
Dislipemia	1,28 (0,7-2,2)	0,38
Trasplante renal	1,79 (1,0-3,1)	<b>&lt; 0,05</b>
Infección primaria	2,18 (1,0-4,3)	<b>&lt; 0,05</b>
Enfermedad por CMV	1,21 (0,6-2,3)	0,56
Log DNAemia, UI/ml	1,47 (1,1-1,9)	<b>&lt; 0,01</b>
Tiempo hasta viremia negativa, días	1,01 (0,9-1,0)	0,06
Profilaxis secundaria	0,65 (0,3-1,2)	0,21
Duración profilaxis secundaria, días	1,00 (0,9-1,0)	0,71
Viremia detectable inicio prof secundaria	2,28 (1,0-5,0)	<b>&lt; 0,05</b>
Mab inducción	1,92 (0,9-1,0)	0,06

HTA, hipertensión arterial; CMV, citomegalovirus; Mab: anticuerpos monoclonales, monoclonal antibodies; MMF.

En la figura 27 se muestra el riesgo de recurrencia tras la infección primaria por CMV frente a la reactivación o reinfección. Los pacientes con infección primaria por CMV tuvieron más frecuentemente recidiva de la infección que los que tuvieron una infección secundaria ( $p < 0,05$ ).



**Figura 27.** Riesgo de recurrencia de la infección por CMV tras la infección primaria o secundaria.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recurrencia entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron profilaxis secundaria. Sin embargo, la presencia de viremia detectable al inicio de la profilaxis secundaria aumentó el riesgo de recurrencia ( $p < 0,05$ ).

En la regresión de Cox multivariante se incluyeron las variables con  $p < 0,2$  en el análisis univariante: HTA, tipo de trasplante, infección primaria, Log DNAemia basal, tiempo hasta respuesta virológica, viremia detectable al inicio de la profilaxis secundaria y uso de Mab en la inmunosupresión de inducción). El resultado se muestra en la tabla 20.

**Tabla 20.** Regresión de Cox multivariante del tiempo de recurrencia de la infección por CMV.

Variable	HR (IC 95%)	p
HTA	0,62 (0,2-1,9)	0,06
Trasplante renal	1,14 (0,3-3,8)	0,83
Infección primaria	4,12 (1,1-14,7)	< 0,05
Log DNAemia inicio episodio, UI/ml	1,79 (1,0-3,1)	< 0,05
Tiempo hasta respuesta virológica, días	1,02 (0,9-1,0)	0,08
Viremia detectable inicio prof secundaria	0,15 (0,0-1,2)	0,08
Mab inducción	3,79 (0,9-15,2)	0,06

HTA, hipertensión arterial; Mab, anticuerpos monoclonales, *monoclonal antibodies*.

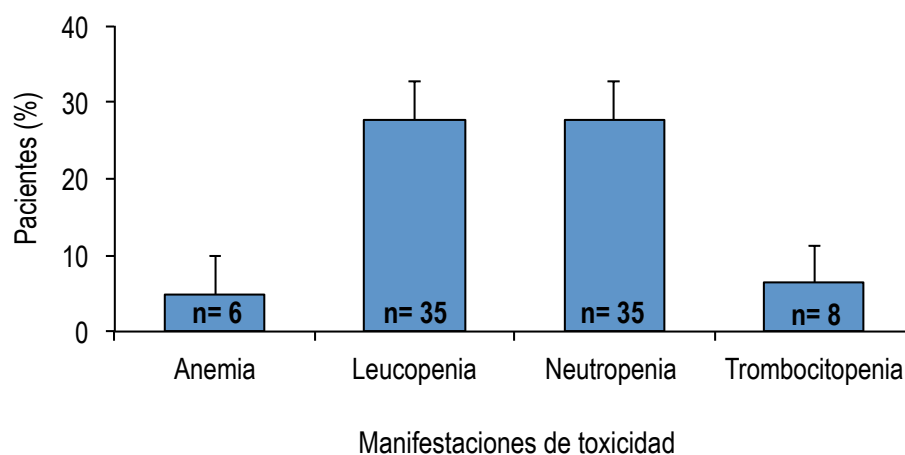
En el análisis multivariante la serología negativa frente a CMV del receptor antes del trasplante (HR 4,12 IC 95% 1,1–14,7,  $p < 0,05$ ) y el nivel de viremia al inicio del tratamiento (HR 1,79 IC 95% 1,0-3,1,  $p < 0,05$ ) se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de recurrencia de la infección por CMV.

Se realizó la regresión de Poisson para el análisis de los factores que influyeron en el número de recurrencias, incluyendo las siguientes variables: tipo de trasplante, infección primaria, viremia basal, tiempo hasta respuesta virológica, viremia detectable al inicio de la profilaxis secundaria y uso de Mab en la inmunosupresión de inducción. Ninguna de estas variables se asoció significativamente con un mayor número de recurrencias.

### 5.3.6. Seguridad del tratamiento del episodio

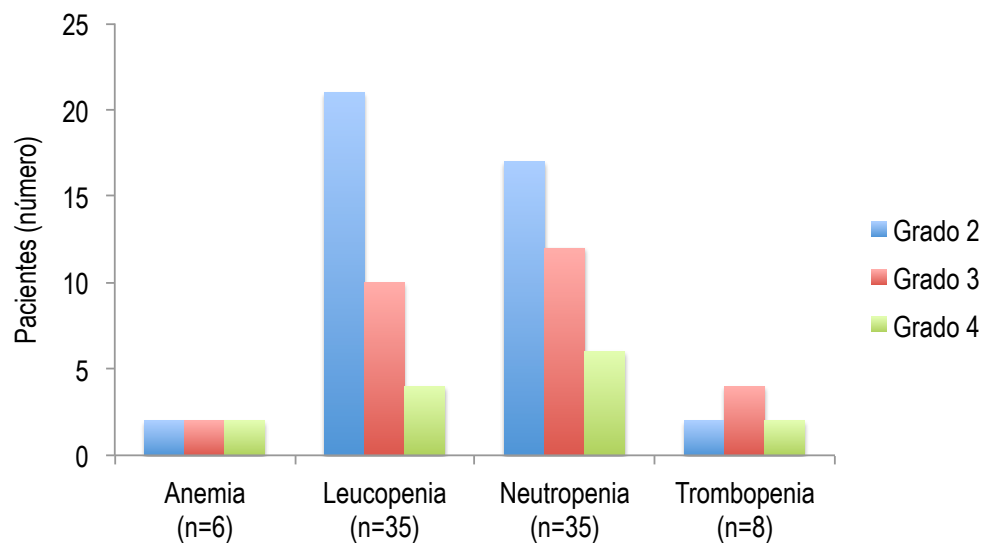
#### 5.4.6.1. Seguridad del tratamiento de inducción

Se estudió la toxicidad hematológica durante el tratamiento del episodio de infección por CMV. El 40,5% (n= 51) de los pacientes presentaron toxicidad hematológica (un descenso de al menos dos grados en la escala del NCI-CTC-AE en alguno de los parámetros hematológicos analizados) durante el tratamiento del episodio de infección por CMV: 6 pacientes (4,8%) presentaron anemia, 35 (27,8%) leucopenia, 35 (27,8%) neutropenia y 8 (6,3%) trombocitopenia (figura 28).



**Figura 28.** Se representa el número y el porcentaje de pacientes con toxicidad hematológica durante la terapia con GCV y VGCV para el tratamiento del episodio de infección por CMV.

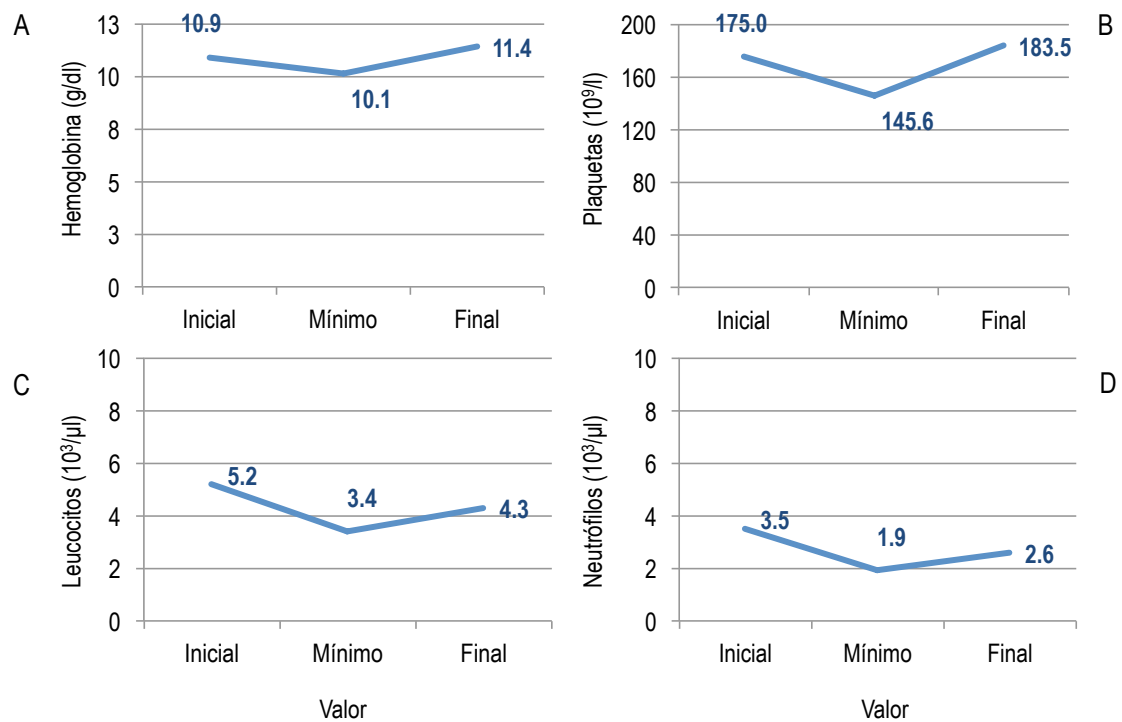
En la figura 29 se muestra el grado de toxicidad alcanzado para cada uno de los parámetros de toxicidad hematológica analizados, valorados según la escala NCI-CTC-AE.



**Figura 29.** Valoración del grado de toxicidad hematológica alcanzado durante el tratamiento antiviral de inducción, según la escala NCI-CTC-AE. Los datos se expresan como número total de pacientes que presentaron el grado de toxicidad definido.

Ningún paciente discontinuó el tratamiento antiviral debido a la toxicidad hematológica. Nueve pacientes (7,1%) requirieron reducción de la dosis de los fármacos antivirales y en 28 (22,2%) se disminuyó la dosis de MMF durante el tratamiento antiviral. Además, 16 pacientes (12,7%) recibieron EPO (6 de ellos fueron trasplantados renales) para el manejo de la anemia y 16 (12,7%) recibieron G-SCF para el manejo de la neutropenia. 18 pacientes (14,2%) recibieron transfusión de hemoderivados durante el tratamiento.

Las medias de los valores inicial, final y mínimo detectados para los diferentes parámetros hematológicos analizados (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas) durante el tratamiento se muestran en la figura 30. Los valores medios de hemoglobina y de plaquetas fueron mayores al final del tratamiento antiviral que al inicio del mismo, mientras que los de leucocitos y neutrófilos fueron inferiores (tabla 21).



**Figura 30.** Valores inicial, mínimo y final de los diferentes parámetros hematológicos durante el tratamiento: A) hemoglobina (g/dl), B) plaquetas ( $10^3/\mu\text{l}$ ), C) leucocitos ( $10^3/\mu\text{l}$ ) y D) neutrófilos ( $10^3/\mu\text{l}$ ).

Parámetros hematológicos	Inicial	Final	p
Hemoglobina (g/dL)	10,9 ± 1,7	11,4 ± 1,6	< 0,001
Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	5,2 ± 2,8	4,3 ± 3,2	< 0,001
Neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	3,5 ± 2,5	2,6 ± 2,7	< 0,001
Plaquetas ( $\times 10^9/\text{L}$ )	175 ± 61	183 ± 79	< 0,001

**Tabla 21.** Valores medios de hemoglobina, plaquetas, leucocitos y neutrófilos iniciales y finales durante el tratamiento del episodio con GCV y/o VGCV. Se comparan los datos iniciales con los finales. Los datos se presentan como media ± desviación típica.

La toxicidad hematológica fue significativamente más frecuente en los trasplantados hepáticos (el 53,6% de los pacientes presentaron toxicidad) que en los renales y cardíacos (29,0% y 37,5%, respectivamente,  $p < 0,01$ ). La leucopenia fue también significativamente más frecuente en este grupo de trasplante (37,5% vs. 21,0% y 12,5% respectivamente,  $p < 0,05$ ) y lo mismo ocurrió con la neutropenia (37,5% vs. 22,6% y 12,5%,  $p = 0,17$ ), aunque sin alcanzar en este último caso la significación estadística. Los trasplantados renales tuvieron trombocitopenia con menor frecuencia (1,6% vs. 10,7% y 12,5%,  $p < 0,05$ ). No hubo diferencias en la frecuencia de anemia entre los tres grupos de TOS (3,2%, 5,4% y 12,5%,  $p = 0,49$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de toxicidad hematológica entre los pacientes con infección asintomática y los que presentaron enfermedad por CMV ( $p = 0,75$ ).

En la tabla 22 se presentan las variables estudiadas como posibles factores de riesgo de toxicidad hematológica durante el tratamiento antiviral del episodio por CMV.



**Tabla 22:** Análisis de los factores asociados a la toxicidad hematológica durante el tratamiento del episodio de infección por CMV con GCV y/o VGCV.

Pacientes con tratamiento antiviral por episodio de CMV (n= 126)	Toxicidad hematológica		p
	Si (n= 51)	No (n= 75)	
Edad, años	57,9 ± 12,7	57,4 ± 11,1	0,82
Varones, n (%)	33 (64,7)	58 (77,3)	0,12
GFR <sub>CG</sub> inicio tratamiento, ml/min	55,1 ± 29,0	58,5 ± 27,6	0,50
Infección primaria, n (%)	8 (15,7)	9 (12,0)	0,55
Trasplante hepático, n (%)	30 (58,8)	26 (34,7)	<b>&lt; 0,01</b>
Enfermedad por CMV, n (%)	13 (25,5)	21 (28,0)	0,75
Tiempo postrasplante, meses	53 (47)	64 (59)	0,07
Rechazo agudo previo, n (%)	14 (27,5)	19 (25,3)	0,79
Duración del tratamiento, días	30 (30)	27,5 (23)	0,15
Dosis mayor de antivirales, n (%)	10 (19,6)	6 (8,0)	0,05
Terapia con TMP/STX y/o MMF, n (%)	47 (92,2)	68 (90,7)	0,77
Dosis MMF > 1.500 mg/día	24 (50,0)	26 (38,2)	0,20

CMV, citomegalovirus; GFR, filtrado glomerular renal, *glomerular filtration rate*; CG, Cockcroft y Gault; TMP/STX, trimetoprim/sulfametoxazol; MMF, micofenolato mofetilo.

El tiempo de presentación del episodio postrasplante fue menor en los pacientes con toxicidad hematológica, con una diferencia cercana a la significación estadística ( $p= 0,07$ ).

El grupo de pacientes con toxicidad hematológica recibieron dosis mayores a las recomendadas de los fármacos antivirales (teniendo en cuenta el ajuste según la función renal) con más frecuencia que los que no presentaron toxicidad ( $p= 0,05$ ).

En el análisis multivariante se incluyeron las variables con  $p < 0,20$  en el análisis univariante (sexo, tipo de trasplante, tiempo de presentación del episodio postrasplante,

duración del tratamiento antiviral y dosis de antivirales mayores a las recomendadas). Los resultados se muestran en la tabla 23.

**Tabla 23.** Regresión logística multivariante de los factores asociados a la toxicidad hematológica durante el tratamiento del episodio de infección por CMV con GCV y/o VGCV.

Variable	OR (IC 95%)	p
Varones	1,78 (0,75-4,18)	0,18
Trasplante hepático	3,30 (1,50-7,26)	< 0,01
Tiempo postrasplante, meses	1,00 (0,94-1,07)	0,85
Duración del tratamiento, días	1,01 (1,00-1,03)	< 0,05
Dosis mayor de antivirales	3,83 (1,16-12,69)	< 0,05

El trasplante hepático se asoció significativamente a un mayor riesgo de toxicidad hematológica (OR 3,30, IC95% 1,50-7,26,  $p < 0,01$ ). La duración del tratamiento se asoció significativamente con una mayor probabilidad de toxicidad hematológica (OR 1,01 IC95% 1,00-1,03;  $p < 0,05$ ). Así mismo, las dosis altas de antivirales determinaron una probabilidad más alta de toxicidad hematológica (OR 3,83 IC95% 1,16-12,69,  $p < 0,05$ ).

El sexo y el tiempo de presentación del episodio postrasplante no se asociaron significativamente con una mayor probabilidad de toxicidad hematológica durante el tratamiento antiviral del episodio de infección por CMV.

#### 5.3.6.1.1. Neutropenia

La neutropenia fue el efecto adverso hematológico más frecuente, presente en el 27,8% de los pacientes que recibieron tratamiento antiviral con GCV y/o VGCV para el tratamiento de un episodio de infección por CMV. Entre los pacientes que presentaron neutropenia, diecisiete alcanzaron un grado 2, doce un grado 3 y seis un grado 4, según la escala la escala NCI-CTC-AE.

La neutropenia fue más frecuente en el grupo de trasplante hepático que en el grupo de trasplante renal y cardíaco ( $p= 0,07$ ). En la tabla 24 se presentan las variables estudiadas como posibles factores de riesgo de neutropenia durante el tratamiento antiviral del episodio de CMV.

La duración del tratamiento antiviral fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron neutropenia, con una mediana de 34 días frente a 24 días en los pacientes que no presentaron neutropenia ( $p< 0,01$ ).

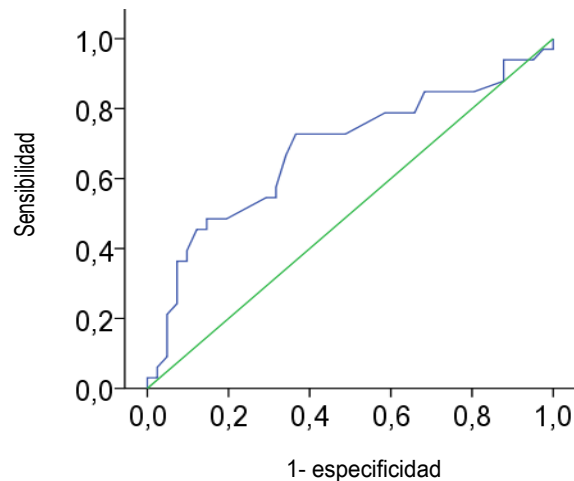
En el análisis multivariante se incluyeron las variables con  $p< 0,20$  en el análisis univariante (tipo de trasplante y duración del tratamiento antiviral). La duración del tratamiento se asoció significativamente con una mayor probabilidad de neutropenia (OR 1,02, IC95% 1,01-1,04,  $p< 0,01$ ). El trasplante hepático también se asoció significativamente a un mayor riesgo de neutropenia (OR 2,43, IC95% 1,04-5,66,  $p< 0,05$ ).

**Tabla 24:** Análisis de los factores de riesgo de neutropenia durante el tratamiento antiviral con GCV y/o VGCV.

Pacientes con tratamiento antiviral por episodio de CMV (n= 126)	Neutropenia		p
	Si (n= 35)	No (n= 91)	
Edad, años	56,3 ± 13,2	58,1 ± 11,2	0,43
Varones, n (%)	24 (68,6)	67 (73,6)	0,57
GFR <sub>CG</sub> inicio tratamiento, ml/min	55 (38)	53 (36)	0,22
Infección primaria, n (%)	5 (14,3)	12 (13,2)	0,87
Trasplante hepático, n (%)	20 (35,7)	36 (64,3)	0,07
Tiempo postrasplante, meses	61 (46)	59 (54)	0,69
Rechazo agudo previo, n (%)	9 (25,7)	24 (26,4)	0,94
Duración tratamiento, días	34 (33)	24 (23)	<b>&lt; 0,01</b>
Dosis mayores de antivirales, n (%)	4 (11,4)	12 (13,2)	0,79
Terapia con TMP/STX y/o MMF	33 (94,3)	82 (90,1)	0,45
Dosis MMF > 1.500 mg/día	14 (43,8)	36 (42,9)	0,93

CMV, citomegalovirus; GFR, filtrado glomerular renal, *glomerular filtration rate*; CG, Cockcroft y Gault; TMP/STX, trimetoprima/sulfametoxazol; MMF, micofenolato mofetilo.

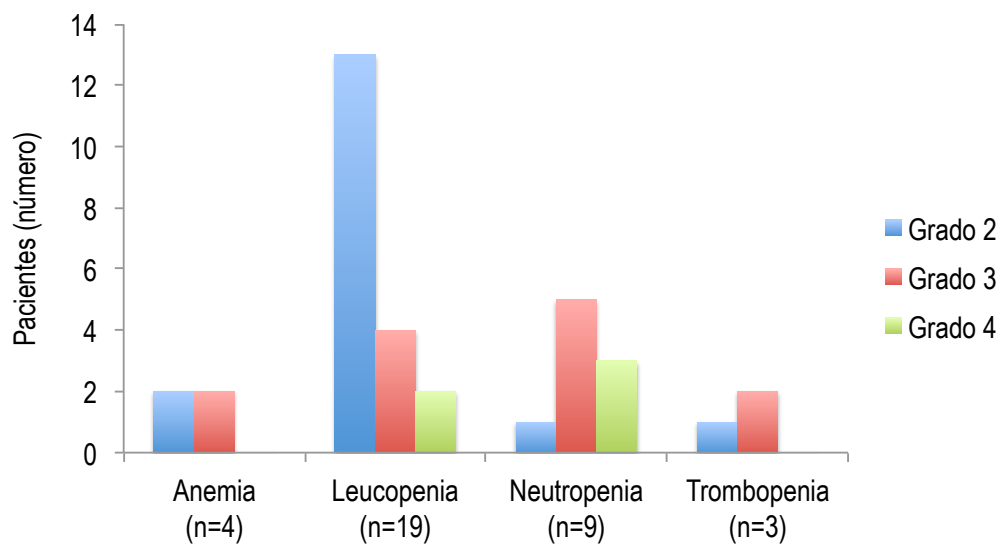
En la figura 31 se representa la curva ROC del modelo predictivo de neutropenia, con un área bajo la curva de 0,670 (IC 95% 0,56-0,77,  $p < 0,01$ ). Se determinó el mejor punto de corte en 27 días de terapia (los pacientes que recibieron tratamiento con una duración superior a 27 días presentaron una mayor frecuencia de neutropenia que los pacientes que recibieron una duración de tratamiento menor).



**Figura 31.** Curva ROC del modelo predictivo de neutropenia en los pacientes que recibieron tratamiento antiviral con GCV y/o VGCV para el tratamiento de un episodio de CMV.

#### 5.3.6.2. Seguridad de la profilaxis secundaria

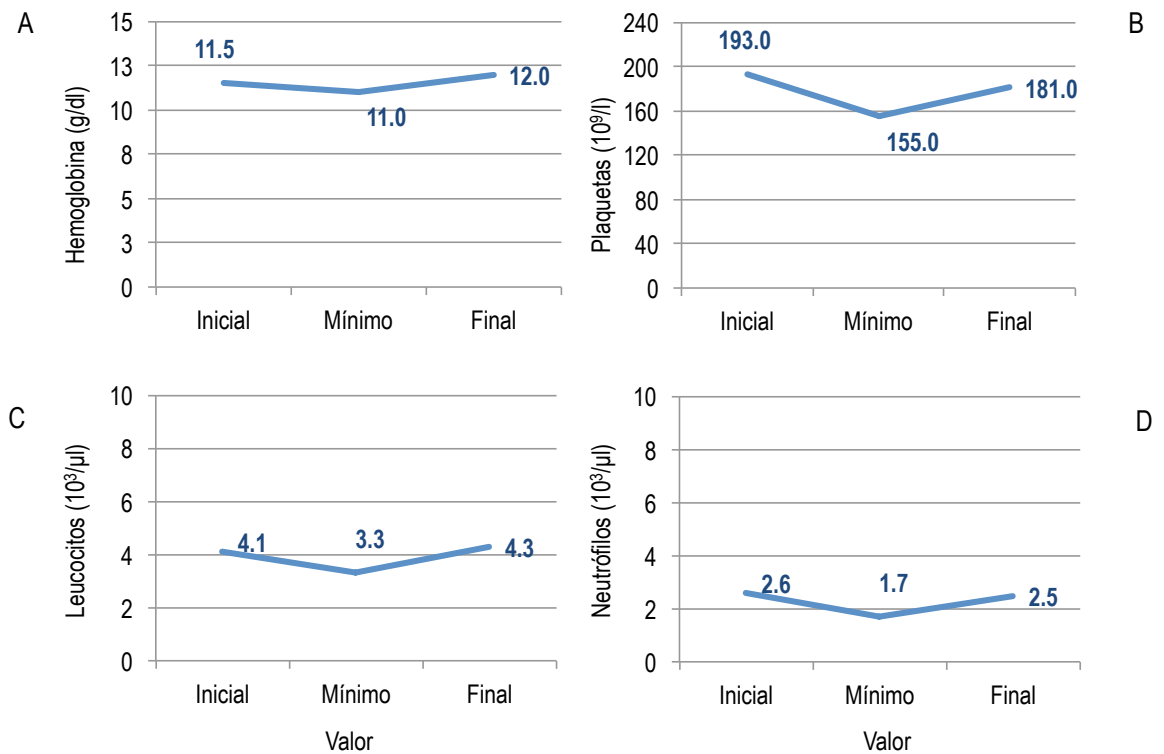
El 24,3% de los pacientes ( $n= 23$ ) que recibieron profilaxis secundaria presentaron toxicidad hematológica. Cuatro de ellos (3,9%) presentaron anemia, 19 (18,4%) leucopenia, 9 (8,7%) neutropenia y 3 (2,9%) trombocitopenia. Nueve de los pacientes habían presentado toxicidad hematológica durante la terapia de inducción del episodio de infección por CMV. En la figura 32 se muestra el grado de toxicidad alcanzado para cada uno de los parámetros de toxicidad hematológica analizados, valorados según la escala NCI-CTC-AE.



**Figura 32.** Valoración del grado de toxicidad hematológica alcanzado durante la profilaxis secundaria, según la escala NCI-CTC-AE. Los datos se expresan como número total de pacientes que presentaron el grado de toxicidad definido.

Ningún paciente tuvo que suspender la profilaxis secundaria por toxicidad hematológica. Un paciente (1/103) requirió un descenso en la dosis de VGCV por toxicidad, 12 (11,7%) recibieron EPO para el manejo de la anemia y 7 (6,8%) recibieron G-SCF para el manejo de la neutropenia.

Las medias de los valores inicial, final y mínimo detectados para los diferentes parámetros hematológicos analizados (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas) durante la profilaxis secundaria se muestran en la figura 33. No se encontraron diferencias significativas entre los principales parámetros hematológicos al principio y al final de la profilaxis secundaria (tabla 25).



**Figura 33:** Valores medios inicial, mínimo y final de los diferentes parámetros hematológicos durante la profilaxis secundaria: A) hemoglobina (g/dl), B) plaquetas ( $10^9/L$ ), C) leucocitos ( $10^3/\mu l$ ) y D) neutrófilos ( $10^3/\mu l$ ).

**Tabla 25:** Valor medio de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas inicial y final durante la profilaxis secundaria con GCV y/o VGCV. Se comparan los valores iniciales con los finales durante la terapia. Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación típica.

Parámetros hematológicos	Inicial	Final	p
Hemoglobina (g/dL)	11,5 $\pm$ 1,4	12,0 $\pm$ 1,7	0,347
Leucocitos ( $\times 10^3/ \mu L$ )	4,1 $\pm$ 1,8	4,3 $\pm$ 2,3	0,34
Neutrófilos ( $\times 10^3/ \mu L$ )	2,6 $\pm$ 1,5	2,5 $\pm$ 1,8	0,82
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	193 $\pm$ 78	181 $\pm$ 74	0,08

Se estudiaron distintas variables como posibles factores de riesgo asociados a la toxicidad hematológica por VGCV durante la profilaxis secundaria (tabla 26). No se detectaron diferencias significativas en la duración media de la profilaxis secundaria entre los pacientes que presentaron toxicidad hematológica y los que no la presentaron ( $p=0,16$ ). Los varones tuvieron toxicidad hematológica menos frecuentemente que las mujeres. Los pacientes con toxicidad hematológica recibieron dosis de VGCV mayores a las recomendadas para la profilaxis secundaria con mayor frecuencia.

**Tabla 26:** Análisis de los factores de riesgo de toxicidad hematológica durante la profilaxis secundaria con VGCV

Pacientes con profilaxis secundaria (n= 103)	Toxicidad hematológica		p
	Si (n= 23)	No (n= 80)	
Edad, años	59,0 ± 11,8	58,0 ± 11,2	0,70
Varones, n (%)	12 (52,2)	64 (80,0)	< 0,01
GFR <sub>CG</sub> inicio tratamiento, ml/min	49 (26)	55,5 (39)	0,94
Serología CMV receptor negativa (R-)	2 (8,7)	12 (15,0)	0,43
Trasplante hepático, n (%)	11 (47,8)	31 (38,8)	0,43
Rechazo agudo previo, n (%)	6 (26,1)	20 (25,0)	0,91
Duración de la profilaxis, días	56,7 ± 33,5	46,9 ± 27,9	0,16
Dosis mayor de antivirales, n (%)	8 (34,8)	7 (8,8)	< 0,01
Terapia con TMP/STX y/o MMF, n (%)	19 (82,6)	69 (86,3)	0,66

GFR, filtrado glomerular renal, *glomerular filtration rate*; CG, Cockcroft y Gault; CMV, citomegalovirus; R, receptor; TMP/STX, trimetoprim/sulfametoxazol; MMF, micofenolato mofetilo.

En la regresión logística multivariante se incluyeron las variables con  $p < 0,20$  en el análisis univariante (sexo, duración de la profilaxis secundaria y ajuste de las dosis de los



fármacos antivirales). Los factores de riesgo independientemente asociados a la presentación de toxicidad hematológica durante la profilaxis secundaria fueron el sexo femenino (OR 4,59, IC 95% 1,53-13,75,  $p < 0,01$ ) y el uso de dosis altas de VGCV (OR 7,92, IC 95% 2,25-27,88,  $p < 0,001$ ). La duración de la profilaxis secundaria no se asoció significativamente con un aumento de la toxicidad (OR 1,00, IC 95% 0,98-1,02,  $p = 0,55$ ).

#### 5.4. Efectos indirectos asociados a la infección por CMV

Se evaluó la incidencia de rechazo agudo y crónico del injerto, la disfunción del injerto y la mortalidad en los pacientes después del episodio de infección por CMV y hasta el final de seguimiento (tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico del primer episodio de CMV postrasplante de  $34,4 \pm 22,9$  meses).

Los efectos indirectos asociados a CMV evaluados y su frecuencia de aparición en la población de pacientes que recibieron tratamiento antiviral por un episodio de infección por CMV se muestran en la tabla 27. Ocho pacientes (14,3%) perdieron el injerto renal frente a ningún paciente en los grupos de trasplante hepático o cardíaco ( $p < 0,05$ ), sin observarse diferencias en la incidencia de rechazo agudo o crónico ni en la mortalidad entre los distintos grupos de trasplante.

**Tabla 27:** Efectos indirectos asociados a CMV en los pacientes que recibieron tratamiento con GCV y/o VGCV para el tratamiento de un episodio de infección.

Efectos indirectos asociados a CMV	Pacientes con episodio (n= 126)	Renales (n= 62)	Hepáticos (n= 56)	Cardíacos (n= 8)	p
Rechazo agudo del injerto, n (%)	16 (12,7)	6 (9,7)	8 (14,3)	2 (25,0)	0,42
Rechazo crónico del injerto, n (%)	7 (5,6)	6 (9,7)	1 (1,8)	0 (0)	0,13
Pérdida del injerto, n (%)	8 (6,3)	8 (12,9)	0 (0)	0 (0)	<b>&lt; 0,05</b>
Muerte, n (%)	15 (11,9)	5 (8,1)	8 (14,3)	2 (25,0)	0,28

CMV, citomegalovirus

En los pacientes que recibieron profilaxis primaria, se analizaron los efectos indirectos asociados a CMV y se compararon los resultados del grupo de pacientes con infección tardía por CMV (episodio) y del grupo de pacientes que no la presentaron. Los resultados se muestran en la tabla 28. Se evaluó así mismo la influencia de la duración de la profilaxis primaria sobre los efectos indirectos asociados a CMV analizados. Para ello se comparó el grupo de pacientes que recibieron una profilaxis corta (duración menor o igual a 100 días postrasplante) con el grupo de pacientes que recibieron una profilaxis prolongada (duración mayor a 100 días postrasplante). Los resultados del análisis se muestran también en la tabla 28.

Dos pacientes (12,5%) con infección por CMV tras la profilaxis primaria y 3 (6,8%) sin infección tardía fallecieron, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos ( $p= 0,48$ ). Las causas de muerte fueron de origen cardiovascular en tres pacientes, infeccioso en uno de ellos y tumoral en otro. Cabe destacar que ningún paciente de los que presentaron infección tardía presentó episodio de rechazo agudo del injerto, frente a 18 pacientes (40,9%) de los que no presentaron infección tardía por CMV ( $p < 0,01$ ). No se observaron diferencias significativas en la tasa de rechazo crónico ni en la pérdida del injerto entre los dos grupos de pacientes.

Respecto a la influencia de la duración de la profilaxis primaria, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de rechazo agudo y crónico del injerto ni en la pérdida del injerto, entre los pacientes que recibieron pautas de duración corta y prolongada. La mortalidad fue sin embargo más elevada en el grupo de pacientes que recibieron una duración de profilaxis corta (15,4%) que en los que recibieron una profilaxis prolongada (2,9%), aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p= 0,08$ ).

Las causas de muerte fueron de origen cardiovascular en tres pacientes, infeccioso en uno de ellos y de otro origen (no cardiovascular, infeccioso o tumoral) en dos pacientes.

**Tabla 28:** Efectos indirectos asociados a CMV en los pacientes que recibieron profilaxis primaria, en función de la aparición de infección tardía por CMV y en función de la duración de la profilaxis.

Efectos indirectos asociados a CMV	Pacientes con profilaxis primaria (n= 60)		p
	No episodio CMV n= 44	Episodio CMV n= 16	
Rechazo agudo del injerto, n (%)	18 (40,9)	0 (0)	< 0,01
Rechazo crónico del injerto, n (%)	3 (6,8)	0 (0)	0,28
Pérdida del injerto, n (%)	2 (4,5)	0 (0)	0,38
Muerte, n (%)	3 (6,8)	2 (7,7)	0,48

Efectos indirectos asociados a CMV	Pacientes con profilaxis primaria (n= 60)		p
	Estándar n= 26	Prolongada n= 34	
Rechazo agudo del injerto, n (%)	7 (26,9)	11 (32,4)	0,64
Rechazo crónico del injerto, n (%)	2 (6,7)	1 (2,9)	0,40
Pérdida del injerto, n (%)	1 (3,8)	1 (2,9)	0,84
Muerte, n (%)	4 (15,4)	1 (2,9)	0,08

CMV, citomegalovirus

Al repetir el análisis teniendo en cuenta únicamente a los pacientes seronegativos para CMV (R-), se obtuvieron los datos que se muestran en la tabla 29, similares a los obtenidos con la totalidad de los receptores.

**Tabla 29:** Efectos indirectos asociados a CMV en los pacientes R- que recibieron profilaxis primaria, en función de la aparición de infección tardía por CMV y en función de la duración de la profilaxis.

Efectos indirectos asociados a CMV	Pacientes R- con profilaxis primaria (n= 45)		p
	No episodio CMV n= 30	Episodio CMV n= 15	
Rechazo agudo del injerto, n (%)	8 (26,7)	0 (0)	< 0,05
Rechazo crónico del injerto, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	0,30
Pérdida del injerto, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	0,30
Muerte, n (%)	2 (6,7)	2 (13,3)	0,45

Efectos indirectos asociados a CMV	Pacientes R- con profilaxis primaria (n= 45)		p
	Corta n= 17	Prolongada n= 28	
Rechazo agudo del injerto, n (%)	1 (5,9)	7 (25,0)	0,10
Rechazo crónico del injerto, n (%)	1 (5,9)	1 (3,6)	0,71
Pérdida del injerto, n (%)	1 (5,9)	1 (3,6)	0,71
Muerte, n (%)	3 (17,6)	1 (3,6)	0,10

CMV, citomegalovirus; R-: receptor seronegativo para CMV.

Se evaluó la influencia de la profilaxis secundaria tras el primer episodio de infección por CMV sobre los efectos indirectos evaluados, comparando el grupo de pacientes que recibió profilaxis secundaria tras el tratamiento de inducción con el grupo que no la recibió. Los resultados de análisis se muestran en la tabla 30. También se comparó el grupo de pacientes que presentaron al menos una recurrencia de la infección por CMV con el de los que no presentaron recurrencia de la infección (tabla 30). Se comprobó que el motivo de no recibir profilaxis secundaria no fuera en ningún caso el fallecimiento del paciente.

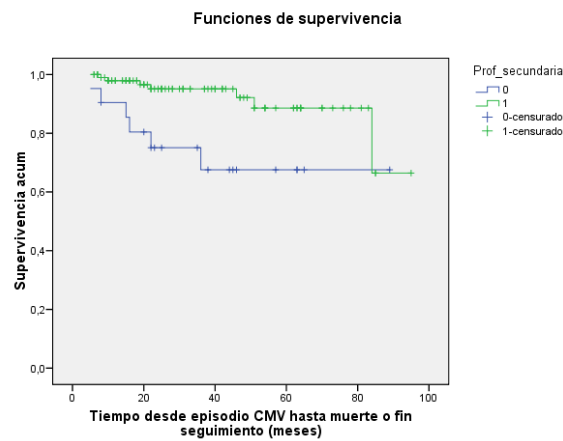
**Tabla 30.** Efectos indirectos asociados a CMV en los pacientes con episodio de infección por CMV, en función del uso de profilaxis secundaria y en función de la aparición de recurrencia.

Efectos indirectos asociados a CMV	Pacientes con episodio de CMV tratado (n= 124)		p
	Profilaxis secundaria n= 103	No profilaxis secundaria n= 21	
Rechazo agudo del injerto, n (%)	10 (9,7)	6 (28,6)	< 0,05
Rechazo crónico del injerto, n (%)	7 (6,8)	0 (0)	0,21
Pérdida del injerto, n (%)	7 (6,8)	0 (0)	0,21
Muerte, n (%)	7 (6,8)	6 (28,6)	< 0,01

	Pacientes con episodio de CMV tratado (n= 124)		p
	Recurrencia n= 52	No recurrencia n= 72	
Rechazo agudo del injerto, n (%)	5 (9,6)	11 (15,3)	0,35
Rechazo crónico del injerto, n (%)	3 (5,8)	4 (5,6)	0,95
Pérdida del injerto, n (%)	4 (7,7)	3 (4,2)	0,40
Muerte, n (%)	6 (11,5)	7 (9,7)	0,74

CMV, citomegalovirus

Los pacientes que recibieron profilaxis secundaria (n= 103) presentaron una menor frecuencia de rechazo agudo del injerto (9,7% vs. 28,6%,  $p < 0,05$ ) y una menor mortalidad (6,8% vs. 28,6%,  $p < 0,01$ ). La figura 34 muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes en los grupos con y sin profilaxis secundaria. Se estimó una supervivencia de 85,6 meses en el grupo con profilaxis secundaria y de 66,1 meses en el grupo sin profilaxis secundaria (prueba de log-rank,  $p < 0,01$ ). Las causas de muerte fueron de origen cardiovascular en 3 pacientes, infeccioso en 4, tumoral en 3 y de otro origen en 3 pacientes.



**Figura 34:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

No se observaron, en cambio, diferencias en la frecuencia de rechazo crónico y de pérdida del injerto entre los dos grupos de pacientes. La recurrencia del episodio de CMV no se asoció con una mayor frecuencia de los efectos indirectos asociados a CMV evaluados en el estudio. Las causas de muerte fueron de origen cardiovascular en 5 pacientes, infeccioso en 4, tumoral en 2 y de otro origen en 2 pacientes.





---

**6. DISCUSIÓN**



A pesar de los avances logrados durante los últimos años en las estrategias preventivas y la mejora en las técnicas diagnósticas, la infección por citomegalovirus (CMV) sigue siendo un problema frecuente en los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS). Aunque disponemos de guías de práctica clínica recientemente actualizadas para el diagnóstico y manejo de la infección por CMV en estos pacientes, no existe consenso claro en algunos aspectos como cuál es la mejor estrategia preventiva, la duración óptima de los tratamientos (tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección) o el beneficio real de realizar una profilaxis secundaria tras la resolución de la infección inicial.

El objetivo principal de este trabajo ha sido evaluar la eficacia y la seguridad de las terapias con ganciclovir (GCV) y valganciclovir (VGCV) en la profilaxis y el tratamiento de la infección por CMV en nuestra población de pacientes receptores de TOS. También se han estudiado los factores de riesgo de infección tardía y de recurrencia de la infección por CMV en dicha población. Los principales estudios en relación a la profilaxis y el tratamiento de la infección a los que se ha hecho referencia en esta discusión se muestran resumidos en las tablas 31 y 32 (páginas 183-186).

Se ha estudiado una cohorte que incluye 438 pacientes receptores de TOS (230 renales, 156 hepáticos y 52 cardíacos), en la que el 38,8% de los pacientes recibieron terapia antiviral con GCV y/o VGCV para la profilaxis o el tratamiento de la infección por CMV. La incidencia de infección por CMV tras un tiempo de seguimiento medio de 42 meses postrasplante ha sido del 28,7% y la incidencia de enfermedad por CMV del 7,8%. La incidencia de enfermedad tras la profilaxis primaria fue del 10,0% y tras la terapia anticipada fue del 7,0%, en línea con otros datos recientemente publicados [50, 123].

### **6.1. Eficacia de la terapia antiviral**

En nuestro estudio se evaluó la eficacia de GCV y VGCV tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección por CMV. En el tratamiento de la infección encontramos dos escenarios: el tratamiento de la infección asintomática que ocurre, generalmente, en el contexto de la terapia anticipada y el tratamiento de la enfermedad por CMV, que se suele presentar en ausencia de estrategia preventiva o tras la finalización de la misma, hablando en este último caso de enfermedad tardía por CMV.

En varias revisiones y metanálisis publicados en los últimos años, tanto la profilaxis primaria como la terapia anticipada han demostrado su eficacia en la prevención de CMV, con una reducción en la incidencia de enfermedad de entre un 50 y un 80% [2, 104, 124]. Recientemente, los resultados de una encuesta internacional mostraron que en más del 90% de los centros que realizan TOS se aplica una de estas estrategias preventivas: se utiliza profilaxis primaria en el 46%, terapia anticipada en el 21% y en el 33% se usan ambas estrategias [118]. En nuestra población de TOS se utilizó la profilaxis primaria en los pacientes de alto riesgo de infección, es decir, en aquellos con serología positiva del donante y negativa del receptor para CMV (D+/R-) y en los que recibieron inmunosupresión de alto riesgo (ATG, recambio plasmático o rituximab). En los pacientes considerados de riesgo moderado (receptor con serología positiva para CMV, R+), se utilizó la terapia anticipada en los grupos de trasplante renal y hepático, mientras que en los pacientes que recibieron un trasplante cardíaco se monitorizó la viremia generalmente sólo ante la aparición de síntomas clínicos sugestivos de enfermedad. En los pacientes considerados de bajo riesgo de infección por CMV (D-/R-) no se aplicó estrategia preventiva, salvo en tres pacientes que recibieron profilaxis primaria ante el riesgo de

transmisión de infección por CMV por la transfusión de hemoderivados durante el trasplante. Estas estrategias preventivas están avaladas por las recomendaciones de las actuales guías de práctica clínica [46, 52].

### **6.1.1. Eficacia de la profilaxis primaria**

La profilaxis primaria con GCV y/o VGCV se utilizó en el 13,7% (n= 60) de los pacientes de nuestra población, de los cuales el 73,3% fueron D+/R-. Este grupo D+/R- es el que presenta mayor riesgo de infección por CMV postrasplante [24] y, aunque las dos estrategias preventivas se consideran adecuadas, algunos autores consideran de elección la profilaxis primaria frente al tratamiento anticipado en estos pacientes [55, 109, 125].

El 66,7% de los pacientes recibieron VGCV, el 3,3% GCV y el 30,0% recibieron secuencialmente GCV y VGCV. El 58,3% de los pacientes recibieron la dosis de los fármacos antivirales ajustada según su función renal, conforme a las recomendaciones para la profilaxis primaria de la infección por CMV, mientras que el 36,7% recibieron una dosis mayor. Sólo el 5,0% de los pacientes recibieron una dosis menor a la recomendada.

Ningún paciente presentó episodio de infección por CMV durante la profilaxis primaria, mientras que 16 de los 60 pacientes que la recibieron (26,7%) presentaron un episodio de infección por CMV posteriormente, con una mediana de 52 días tras la finalización de la profilaxis. El 10% de estos episodios fueron de enfermedad por CMV, cursando 2 de ellos como síndrome viral y 4 como enfermedad invasiva. El 87,5% de los episodios ocurrieron dentro del primer año postrasplante.

A pesar de la eficacia demostrada por la profilaxis primaria en la prevención de la infección por CMV, la infección tardía aparece descrita prácticamente en todos los estudios que la utilizan en pacientes de alto riesgo (D+/R-), aunque su incidencia es variable [2, 4, 50, 106, 124, 126, 127]. En el estudio que sirvió para el registro de la indicación de VGCV en TOS PV16000 [47], la enfermedad tardía por CMV ocurrió en el 18% de los pacientes D+/R- en los primeros 12 meses desde el final de la profilaxis primaria y hasta un 30% de los pacientes presentaron viremia y recibieron terapia antiviral. Meije y col. también describieron una incidencia de enfermedad tardía por CMV del 10,9% en una cohorte de trasplantados renales y hepáticos D+/R- tras al menos 3 meses de profilaxis primaria, resultado comparable al obtenido en nuestro trabajo [128]. Otros estudios describen una incidencia de enfermedad tardía por CMV tras al menos tres meses de profilaxis primaria en pacientes D+R- que oscila entre el 18% y el 40% en el trasplante renal [110, 116, 129, 130], entre el 17% y el 37% en el hepático [111, 114, 129] y entre el 13% y el 20% en el cardíaco [131-133]. En nuestro trabajo se observó una mayor frecuencia de infección tardía por CMV en el grupo de trasplante hepático respecto al grupo de trasplante renal y cardíaco, aunque no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, no se observaron diferencias en la incidencia de enfermedad entre los distintos tipos de TOS, de acuerdo a lo previamente descrito en otros trabajos [2, 128].

Para tratar de disminuir la infección/enfermedad tardía por CMV en los receptores de TOS se ha propuesto prolongar la profilaxis primaria. Humar y col. describieron que un aumento en la duración de la profilaxis con VGCV de 100 a 200 días postrasplante reducía significativamente la incidencia de enfermedad en un grupo de 326 trasplantados renales D+R- (21,3% vs. 38,7%) [130]. Sin embargo, esta estrategia ha sido cuestionada por otros autores que plantean dudas en relación al diseño del estudio de Humar y col.

[134]. No se han realizado estudios similares en pacientes trasplantados hepáticos o cardíacos y la extrapolación de los resultados a este grupo de pacientes puede ser controvertida por las distintas características de los pacientes.

La profilaxis primaria prolongada (aquella con una duración mayor a 100 días postrasplante) se ha utilizado en nuestro centro en los últimos años y se aplicó en el 56,7% de los pacientes que recibieron profilaxis y más frecuentemente en los trasplantados hepáticos que en los renales y cardíacos ( $p < 0,01$ ). En nuestro estudio, a diferencia de lo descrito por Humar y col., el uso de pautas de profilaxis prolongada no se asoció con un menor riesgo de infección tardía por CMV ni con una menor gravedad de la infección. Se observó incluso tendencia a una mayor frecuencia de enfermedad por CMV en los pacientes que recibieron profilaxis prolongada (55,6% vs. 14,3%,  $p = 0,09$ ). A este respecto, Kalil y col. habían descrito que la profilaxis con VGCV se asociaba con un mayor riesgo de enfermedad invasiva por CMV en el trasplante hepático [135]. Por otra parte, Singh y col. habían expuesto con anterioridad que la supresión más potente de la replicación viral producida por VGCV durante la profilaxis primaria podría impedir al sistema inmune del receptor responder eficazmente a los bajos niveles de replicación viral que pueden tener lugar cuando se usa la terapia anticipada o durante la profilaxis con otros fármacos como GCV oral o valaciclovir, lo cual podría ser la explicación de la mayor frecuencia de enfermedad descrita en algunos trabajos [136] y que podría respaldar el resultado observado.

El hallazgo de que las pautas de profilaxis prolongadas no disminuyeron la incidencia de infección tardía por CMV, junto con la mayor toxicidad hematológica asociada a las mismas (lo cual se explicará en el apartado tercero de esta discusión), nos permitiría

sugerir la conveniencia de no prolongar la profilaxis primaria más allá de 100 días indiscriminadamente en los pacientes receptores de TOS, sino de valorar cada caso de forma individual.

Se analizó la incidencia de infección y enfermedad por CMV en los diferentes grupos de pacientes según la estrategia preventiva que habían recibido. Ya se ha comentado la incidencia de infección (26,7%) y enfermedad (10%) por CMV en el grupo de pacientes de alto riesgo (D+/R-) tras la profilaxis primaria. Respecto a los pacientes trasplantados renales y hepáticos de riesgo moderado (R+) y que siguieron la estrategia preventiva de terapia anticipada, la incidencia de infección por CMV fue del 32,1%, teniendo en cuenta que en nuestro estudio no se consideraron los posibles episodios de infección asintomática detectados que no recibieron tratamiento antiviral. Esto fue debido a la ausencia de un protocolo definido de terapia anticipada en nuestro centro, por lo que el punto de corte de viremia para iniciar el tratamiento antiviral pudo variar en función de los distintos tipos de trasplante y del criterio de cada clínico. La incidencia de enfermedad en este grupo de pacientes fue del 7,0%.

En el grupo de pacientes trasplantados cardíacos (R+), que en nuestro centro no siguieron terapia anticipada, el 75% de los episodios detectados fueron de enfermedad, con una incidencia del 11,6%. En este grupo de pacientes generalmente no se determinó la viremia (por antigenemia o carga viral) salvo en caso de que presentaran síntomas sugestivos de infección por CMV, por lo que no se detectaron los casos de infección asintomática que, o bien se resolvieron espontáneamente, o evolucionaron hasta enfermedad. Este dato de incidencia fue bajo comparado con el 20% de enfermedad en los primeros 100 días postrasplante descrito por Hartmann y col. en una serie de



trasplantados renales (serie que no incluía trasplantados cardíacos) que no recibieron profilaxis ni tratamiento anticipado [37].

La eficacia de la profilaxis y de la terapia anticipada en la prevención de la enfermedad por CMV ha sido demostrada en diferentes trabajos [2, 4, 124, 137] y ambas se consideran igualmente eficaces. Una revisión Cochrane de 2013 confirmó este aspecto, aunque la terapia anticipada sigue planteando algunas dudas debido a la heterogeneidad de los estudios disponibles [106]. En nuestro trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de enfermedad por CMV entre los pacientes que recibieron profilaxis primaria y los que siguieron la estrategia de terapia anticipada (10,0% vs. 7,0%,  $p= 0,42$ ), teniendo en cuenta que los pacientes con alto riesgo de infección por CMV estaban en el grupo que recibió profilaxis primaria (D+/R- y aquellos R+ que recibieron inmunosupresión de alto riesgo).

Algunos autores han asociado la enfermedad tardía por CMV con una presentación clínica atípica, un diagnóstico tardío y un aumento en la mortalidad [113, 136, 138], hechos que no han sido, sin embargo, confirmados por otros estudios en los que no encontraron dicha asociación [21, 107]. La infección tardía en la población tratada respondió satisfactoriamente a la terapia antiviral, sin observarse ausencia de respuesta al tratamiento en ningún caso, en línea con lo descrito por otros autores [21, 139].

Diferentes estudios han evaluado posibles factores de riesgo de infección o enfermedad tardía por CMV tras la profilaxis primaria con GCV o VGCV. En el trasplante renal, tanto el retrasplante [140], como la edad avanzada del donante y el uso de ATG en la pauta inmunosupresora de inducción [141] o la disfunción renal al final de la profilaxis primaria [142], se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad tardía por CMV. Sin embargo,

ninguno de estos factores se considera un predictor consistente de infección tardía por CMV y únicamente la serología D+R- se considera un factor de riesgo clínico ampliamente aceptado [141, 142]. El análisis de los factores de riesgo de infección tardía en nuestra población mostró que el grupo de pacientes con serología negativa para CMV (R-) presentaba un riesgo de infección significativamente mayor que los que presentaban serología positiva (R+), con un OR de 11,07 ( $p < 0,001$ ). Nuestros resultados también mostraron la edad del receptor en el momento del trasplante como un factor de riesgo de infección tardía (OR 1,03 por cada año de aumento en la edad del receptor,  $p < 0,05$ ), hallazgo no descrito anteriormente en otros estudios.

Dada la influencia que la inmunosupresión utilizada para prevenir el rechazo del injerto puede tener en la respuesta inmunitaria del receptor frente a CMV, se evaluaron las pautas de inmunosupresión de mantenimiento como posible factor de riesgo asociado a la infección tardía por CMV. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio recibieron la combinación de tacrolimus (con alguna excepción aislada en la que se administró ciclosporina), MMF y esteroides como terapia de mantenimiento, lo que no nos permitió valorar posibles diferencias en la incidencia de infección por CMV al utilizar los distintos inmunosupresores.

En cuanto a la intensidad de la inmunosupresión, el uso de dosis altas de MMF (superiores a 1.500 mg/día) fue más frecuente en los pacientes con infección tardía por CMV, aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,11$ ). Por otro lado, los pacientes que tuvieron infección tardía presentaron niveles plasmáticos de tacrolimus (nivel valle obtenido un mes postrasplante) más elevados que los pacientes que no la tuvieron, aproximándose a la significación estadística ( $p = 0,06$ ). El uso de MMF en el trasplante

renal ha demostrado disminuir significativamente la incidencia de rechazo, aunque se ha asociado a un aumento del riesgo de enfermedad por CMV [143], mientras que en otros tipos de trasplantes su asociación es menos concluyente [144]. Los anticalcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus, se han convertido en el estándar de tratamiento para la inmunosupresión en el paciente TOS, por lo que la mayoría de los estudios que analizan factores de riesgo de infección por CMV no tienen en cuenta el riesgo asociado a su uso. Sin embargo, aunque a las dosis convencionales no suelen reactivar el CMV latente, sí pueden favorecer su replicación [144]. El tratamiento con tacrolimus ha demostrado un menor riesgo de infección por CMV que el tratamiento con ciclosporina en pacientes trasplantados cardíacos [133] y también en trasplantados renales [145]. En un estudio prospectivo llevado a cabo en pacientes trasplantados renales, los niveles plasmáticos de tacrolimus (valle) más elevados se asociaron con un mayor riesgo de infección por CMV [146].

Algunos autores han asociado el uso de ATG con un mayor riesgo de infección tardía en el trasplante renal [53, 141], mientras que los anticuerpos anti-CD25 (basiliximab y daclizumab) no han sido descritos como factor de riesgo de infección [52]. En nuestro estudio tampoco la inmunosupresión de alto riesgo (que incluyó el uso de ATG) ni el uso de basiliximab o daclizumab en la inmunosupresión de inducción fueron diferentes entre los grupos de pacientes con y sin infección tardía por CMV, aunque debe tenerse en cuenta que el número de pacientes que recibieron ATG fue muy pequeño (n= 6).

La insuficiencia renal también ha sido descrita como factor de riesgo de enfermedad tardía por CMV en el caso del paciente trasplantado renal. En un estudio retrospectivo realizado en 641 pacientes que recibieron 3-6 meses de profilaxis primaria con GCV o

VGCV, el  $\text{GFR}_{\text{CG}}$  por debajo de 45 ml/min al final de la profilaxis primaria se asoció con un mayor riesgo de enfermedad tardía por CMV. Esto se atribuyó a los cambios metabólicos asociados a la insuficiencia renal, que pueden aumentar el estado de inmunosupresión del paciente y en consecuencia, el riesgo de infección [142]. En nuestro estudio, el  $\text{GFR}_{\text{CG}}$  al final de la profilaxis primaria no fue significativamente diferente en los grupos con y sin infección tardía por CMV, ni en la serie global ni en el subgrupo de pacientes con trasplante renal. Como era de esperar, estos últimos presentaron un  $\text{GFR}_{\text{CG}}$  significativamente menor que el resto de trasplantados, tanto al inicio como al final de la profilaxis primaria.

El resto de variables estudiadas relacionadas con el receptor, el donante y el trasplante tampoco mostraron asociación con el riesgo de infección tardía por CMV en nuestra población estudiada.

### **6.1.2. Eficacia del tratamiento de la infección**

El 28,7% de los pacientes trasplantados en el periodo de estudio recibieron GCV o VGCV para el tratamiento de un primer episodio de infección por CMV, bien como tratamiento anticipado o como tratamiento de una infección sintomática. La incidencia global de enfermedad por CMV tras un tiempo medio de seguimiento postrasplante de 42 meses fue del 7,8%.

El dato de incidencia global de enfermedad por CMV en nuestro estudio fue similar al 6% descrito por Manuel y col. en una cohorte de 1.239 TOS que incluyó también pacientes con todos los seroestados frente a CMV y que recibieron profilaxis primaria o terapia

anticipada, sin observar diferencias entre ambas estrategias preventivas [123]. Sin embargo, otros trabajos han descrito datos de incidencia mayores, como un estudio retrospectivo reciente que incluyó a 297 pacientes trasplantados renales, en el que la incidencia de infección por CMV tras 34 meses de seguimiento postrasplante fue del 26,3% y la de enfermedad del 19,2% [147]. En este trabajo, los pacientes con alto riesgo de infección por CMV recibieron profilaxis primaria durante 3-6 meses y los pacientes con riesgo moderado recibieron terapia anticipada, de manera similar a las estrategias preventivas aplicadas en nuestra población de estudio, con la excepción de los trasplantados cardíacos.

La presentación y las características clínicas de los episodios de infección por CMV en nuestra población fueron similares a las previamente descritas por otros autores en la población con TOS [14, 123, 147-149]. Además, entre los pacientes con enfermedad invasiva, la afectación gastrointestinal fue también la más frecuente [150]. Por otra parte, tanto los pacientes con infección primaria como aquellos con enfermedad por CMV presentaron viremias más elevadas al inicio del tratamiento antiviral que los pacientes con reactivación, reinfección o enfermedad asintomática, coincidiendo asimismo con datos previamente descritos [147].

La mediana del tiempo de presentación del episodio fue de 8 semanas postrasplante, en línea con lo descrito en otros trabajos que, como el nuestro, combinaron una población de pacientes con todos los seroestatus frente a CMV y distintas estrategias preventivas de la infección por CMV y que analizaron tanto los episodios de infección asintomática como los de enfermedad [147].

### **6.1.2.1. Respuesta al tratamiento antiviral**

El GCV fue el primer fármaco antiviral aprobado para el tratamiento de la infección y enfermedad por CMV en el TOS. Posteriormente el VGCV, profármaco de GCV, demostró su capacidad de proporcionar una exposición sistémica a GCV similar a la obtenida con GCV intravenoso y con la ventaja de su administración oral [74]. La eficacia del tratamiento con los dos fármacos se considera comparable en base a los resultados de diferentes estudios y metanálisis [66, 150, 151] y los dos se consideran fármacos de primera línea para el tratamiento de la infección por CMV. Un metanálisis reciente en receptores de TOS concluyó que los tratamientos con GCV administrado por vía intravenosa y con VGCV oral eran igualmente eficaces en la resolución de los síntomas de enfermedad y en la negativización de la viremia, tanto en el tratamiento de la infección asintomática como en los episodios de enfermedad por CMV [67]. En nuestro estudio, el 7,9% de los pacientes recibieron tratamiento con GCV y el 79,4% con VGCV, mientras que el 12,7% recibieron los dos fármacos de forma secuencial.

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan individualizar la duración del tratamiento antiviral de inducción en base a la respuesta clínica y virológica, con una duración no inferior a dos semanas y hasta obtener al menos una determinación de viremia negativa [52, 109]. En estas mismas guías se contempla la posibilidad de utilizar una profilaxis secundaria, prolongando la terapia antiviral con VGCV una vez finalizado el tratamiento de inducción, con el objetivo de evitar la recurrencia de la infección por CMV. En nuestro estudio, la duración del tratamiento antiviral de inducción tuvo una mediana de 27 días. A pesar de que en nuestro centro no existe un protocolo consensuado de uso de

la profilaxis secundaria, el 83,1% de los pacientes la recibieron, con una duración media de 49 días (9-155 días).

Considerando la viremia como el marcador virológico de respuesta al tratamiento, el 97,4% de los pacientes del estudio alcanzaron respuesta virológica (viremia negativa) con la terapia antiviral, siendo la mediana del tiempo hasta viremia negativa de 21 días. Quince pacientes (el 14,5%) presentaron viremia detectable en el momento del cambio de pauta a profilaxis secundaria. Estos datos de alta respuesta virológica se acompañaron, en los casos de enfermedad sintomática, de un alto porcentaje de respuesta clínica (94,1%), alcanzada en un tiempo medio de 1,4 semanas. Únicamente dos pacientes no alcanzaron la respuesta virológica durante el tratamiento completo (incluyendo inducción y profilaxis secundaria) y fueron un paciente con síndrome viral que falleció durante la terapia y un paciente con infección asintomática que interrumpió el tratamiento sin negativización de la viremia, negativizándola posteriormente al reducir la inmunosupresión. Sólo dos pacientes no presentaron respuesta clínica durante el tratamiento (aunque uno de ellos había alcanzado respuesta virológica) y fueron los dos pacientes que fallecieron durante el mismo.

Como ya se ha comentado anteriormente, las actuales guías de práctica clínica recomiendan individualizar la duración del tratamiento antiviral en base a la respuesta clínica y virológica, en lugar de utilizar tratamientos con una duración estándar. Asberg y col. publicaron en 2007 los resultados del estudio VICTOR, que incluyó 321 pacientes receptores de distintos tipos de TOS con enfermedad por CMV y que recibieron 21 días de tratamiento con GCV intravenoso o VGCV, seguido de 28 días de profilaxis secundaria. Al igual que la de nuestro trabajo, su población incluyó un 16% de pacientes

D+/R- pero, a diferencia del nuestro, en el suyo sólo incluyeron pacientes con enfermedad por CMV. El 46,7% de sus pacientes negativizaron la viremia tras el tratamiento de inducción y el 68,5% después de finalizar la profilaxis secundaria. De forma comparable a lo observado por ellos, en nuestro estudio el 47,6% de los pacientes tuvieron viremia negativa tras 21 días de tratamiento. Por otro lado, en un estudio realizado por Babel y col. en 21 pacientes trasplantados renales con enfermedad por CMV, los pacientes recibieron VGCV hasta negativización de la viremia (en dos determinaciones consecutivas) continuando después con dos semanas de profilaxis secundaria. La erradicación de la viremia fue del 100% y no se detectaron recurrencias, aunque el tiempo de seguimiento fue tan sólo de 5 meses [152]. La alta eficacia del tratamiento antiviral observada en nuestro estudio avala la estrategia de ajustar su duración de acuerdo a la respuesta virológica y clínica, tal y como se recoge en las guías de práctica clínica y en otros trabajos [46, 52].

La tasa de mortalidad en nuestro trabajo fue del 1,6% (IC 95% 0,4-1,8). No existen estudios recientes que aporten datos de mortalidad asociada a los efectos directos de la infección por CMV, pero los datos disponibles sugieren que es baja [46], lo que parece relacionarse con la mejora en las estrategias preventivas y con las técnicas de monitorización virológica, así como con la alta eficacia de los tratamientos antivirales con GCV y VGCV.

Como ya se ha comentado en la introducción, la resistencia a GCV es poco frecuente en pacientes con TOS, aunque mayor en los pacientes D+/R-, con una incidencia del 5-10% [95] y en aquellos con exposición prolongada e inadecuada a los fármacos antivirales [62]. En nuestro estudio sólo se documentó resistencia a GCV en un paciente tras la



recidiva de la infección por CMV, en el que se detectó la mutación A594V en el gen UL97, lo que pudo tener relación con una exposición inadecuada al fármaco por un cumplimiento subóptimo de la terapia antiviral. El paciente alcanzó finalmente la respuesta virológica con foscarnet y VGCV, como está descrito y recomendado en las guías de tratamiento para los casos con resistencia asociada a la presencia de dicha mutación.

#### **6.1.2.2. Recurrencia de la infección**

Uno de los hallazgos más relevantes en este estudio ha sido la alta frecuencia de recurrencia de la infección por CMV observada. La recurrencia de la infección tras el tratamiento de la infección inicial ya ha sido descrita anteriormente y, para prevenirla, las actuales guías de práctica clínica sugieren que la profilaxis secundaria puede ser útil en pacientes de riesgo [46, 80], aunque se dispone de pocos datos que soporten su utilidad real con evidencia suficiente y definan los grupos de pacientes que se pueden beneficiar de esta estrategia preventiva [153].

A pesar de la elevada frecuencia del uso de la profilaxis secundaria en nuestra población, observamos una tasa global de recurrencia de la infección del 39,5% durante el primer año tras el final del tratamiento del primer episodio de CMV, algo superior a la mayoría de las publicadas en pacientes con TOS [120, 147, 148]. El 49% de estas recurrencias se manejaron con el ajuste de la pauta inmunosupresora, sin necesidad de tratamiento antiviral.

El uso de profilaxis secundaria no se asoció con un menor riesgo de recurrencia de la infección y su duración tampoco determinó un mayor o menor riesgo de recurrencia. Las recidivas se diagnosticaron con una mediana de 37 días después del final del tratamiento del primer episodio de CMV, siendo similar en los pacientes que habían recibido profilaxis secundaria y en los que no la habían recibido, lo que sugiere que la profilaxis secundaria tampoco retrasa la recidiva una vez terminada la terapia antiviral.

El efecto de la profilaxis secundaria sobre la recurrencia de la infección por CMV ha sido estudiado en pocos trabajos. En un estudio en 26 pacientes TOS con enfermedad gastrointestinal por CMV, el 40% de los pacientes recibieron profilaxis secundaria con VGCV durante un tiempo medio de 41 días tras el tratamiento con GCV y VGCV. En su caso, la incidencia global de recurrencia fue del 27% y el único factor de riesgo de recurrencia identificado fue el grado de afectación gastrointestinal por CMV. Al igual que en nuestro trabajo, la profilaxis secundaria no redujo el riesgo de recurrencia [148]. Sullivan y col., por su parte, estudiaron 22 trasplantados renales y 20 hepáticos con enfermedad por CMV, de los cuales un 73% de los renales y un 10% de los hepáticos recibieron profilaxis secundaria, con una mediana de 59 días de duración tras el tratamiento de inducción con GCV o VGCV. La incidencia global de recurrencia en su caso fue del 19%, inferior a la observada en nuestro estudio y el tiempo de tratamiento hasta viremia negativa fue el único factor de riesgo asociado que encontraron, sin que el uso de profilaxis secundaria se asociara tampoco a una menor frecuencia de recurrencia de la enfermedad [120]. En ambos estudios la profilaxis secundaria se inició tras una viremia negativa, mientras que en nuestro estudio, el 15% de los pacientes presentaron viremia detectable al inicio de la profilaxis secundaria, algo que ha sido relacionado con

un mayor riesgo de recurrencia por otros autores [76] y que coincide con nuestros resultados.

Al igual que lo descrito por Sullivan y col. en su población de trasplante renal y hepático, observamos en nuestra población que la recurrencia tras el tratamiento fue más frecuente en el trasplante renal que en el hepático y cardíaco. Esta observación podría tener parte de su explicación en el hecho de que este grupo de pacientes recibe una inmunosupresión más potente que los trasplantados hepáticos y cardíacos, tanto en el postrasplante inmediato como a lo largo del seguimiento posterior.

Se han publicado otros estudios que han analizado la profilaxis secundaria. La mayoría de ellos no fueron diseñados para demostrar su efecto sobre la recurrencia, pero aportan algunos datos de incidencia de recurrencia y de posibles factores de riesgo asociados a la misma. En el estudio VICTOR, por ejemplo, todos los pacientes recibieron profilaxis secundaria con VGCV durante 28 días tras completar 21 días de tratamiento antiviral de la enfermedad por CMV, con una tasa de recurrencia clínica del 15% y una tasa de recurrencia virológica del 30%. El único factor de riesgo de recurrencia que observaron fue la presencia de viremia detectable al inicio de la profilaxis secundaria [76]. En otro trabajo publicado en el año 2000, se utilizó profilaxis secundaria con GCV oral durante 2-3 meses tras el tratamiento de inducción con GCV intravenoso en 37 pacientes trasplantados renales y hepáticos, con una tasa de recurrencia del 27%. La recurrencia fue más frecuente entre los pacientes con viremia elevada al inicio del tratamiento y en aquellos con viremia persistente al inicio de la profilaxis secundaria [154]. En nuestro estudio, el 23,5% de los pacientes con recurrencia tuvieron viremia detectable al inicio de

la profilaxis, frente a un 9,5% en el grupo que no presentó recurrencia ( $p= 0,06$ ), lo que coincide con los resultados de ambos autores.

La elevada tasa de recurrencia observada en nuestro trabajo respecto a la descrita en otros podría deberse, al menos en parte, a diferencias en los test diagnósticos y de monitorización virológica utilizados, que en los últimos años han facilitado una detección más temprana de la infección. Además, prácticamente la mitad de los episodios de recurrencia detectados en nuestro estudio no precisaron de la administración de terapia antiviral para su manejo, lo que sugiere un importante porcentaje de infección asintomática entre ellos.

De los posibles factores de riesgo estudiados, el único que de manera independiente se asoció con la recurrencia de la infección por CMV fue la carga viral elevada al inicio del tratamiento antiviral, como se ha descrito en otros estudios previos [76, 82, 154]. En nuestro estudio, los pacientes con una carga viral al inicio del tratamiento (medida como logaritmo de la DNAemia) mayor a 3,35 logaritmos presentaron un riesgo significativamente mayor de presentar recurrencia de la infección por CMV.

Los resultados de otros estudios retrospectivos sugieren otros posibles factores de riesgo de recurrencia de la infección por CMV, como la serología D+/R- frente a CMV [82], recibir tratamiento inmunosupresor por un episodio de rechazo agudo del injerto [155] o la presencia de diabetes mellitus [156]. En nuestra población la frecuencia de recurrencia tras la infección primaria también fue mayor que tras la reactivación o la reinfección, aunque sin alcanzar significación estadística.

En relación al efecto de la terapia inmunosupresora en la frecuencia de recurrencia, aunque el uso de basiliximab en la inducción fue más frecuente en el grupo de pacientes con recurrencia que en aquellos que no la presentaron, la inmunosupresión de mantenimiento no se asoció con un mayor riesgo de recurrencia.

En base a nuestros resultados y a lo discutido anteriormente podría proponerse que los pacientes que presentan una carga viral elevada inicial reciban tratamiento antiviral hasta la negativización de la carga viral y profilaxis secundaria posteriormente. En los pacientes con cargas virales inferiores (sobre todo si no se trata de una infección primaria), debería completarse el tratamiento hasta la negativización de la carga viral, pero la profilaxis secundaria sería innecesaria. Alternativamente, podría valorarse la conveniencia de profilaxis secundaria mediante técnicas de monitorización de la respuesta inmunológica, como Quantiferon®-CMV, que permiten estimar la capacidad del paciente de responder a la reactivación de CMV [59, 157].

## **6.2. Efectos indirectos asociados a la infección por CMV**

La infección por CMV se ha asociado a efectos indirectos que tienen relación con la respuesta inflamatoria inducida por el virus y con su capacidad inmunomoduladora [28-30]. Se ha relacionado la infección por CMV con un incremento de infecciones bacterianas y fúngicas [31, 32], con el riesgo de desarrollar enfermedad linfoproliferativa postrasplante [33], con una mayor incidencia de rechazo agudo y crónico [34, 35, 37, 158-160], con un aumento en la disfunción y pérdida del injerto [43, 151, 161-163] y con un aumento en la mortalidad [161].

Otros efectos indirectos relacionados con cada tipo de órgano trasplantado son el desarrollo de enfermedad cardiovascular [37] y de diabetes postrasplante en el trasplante renal [39], la recurrencia acelerada postrasplante de la infección por el VHC [40, 41] y de trombosis de la arteria hepática [42] en el trasplante hepático y la vasculopatía del injerto en el trasplante cardíaco [43].

El hecho de que la profilaxis primaria y la terapia anticipada han reducido los efectos indirectos asociados a CMV, tanto en los pacientes de alto riesgo de infección (D+/R-) como en los de riesgo moderado (R+) está ampliamente descrito en la literatura y avalado por distintas revisiones y metanálisis [2, 4, 106, 124]. Sin embargo, existen menos estudios que evalúen específicamente los efectos indirectos asociados a la infección tardía por CMV.

Dado que en nuestro trabajo no se dispuso de un grupo control que no recibiera profilaxis primaria, no se pudo comparar su efecto sobre los efectos indirectos asociados a CMV. Sin embargo, sí que se pudo evaluar la influencia de la enfermedad tardía por CMV sobre los efectos indirectos en los pacientes que recibieron profilaxis primaria. Ningún paciente

con infección tardía por CMV presentó episodio de rechazo agudo del injerto posterior mientras que, por el contrario, el 40,9% de los pacientes sin infección tardía tuvieron al menos un episodio de rechazo agudo ( $p < 0,01$ ). Este dato, que puede resultar paradójico, podría explicarse porque el 56% de los pacientes con infección tardía habían presentado rechazo agudo antes del episodio de infección por CMV, lo que habría conllevado un aumento del grado de inmunosupresión del paciente que a su vez pudo favorecer la infección por CMV. Como el número de episodios de rechazo fue bajo, es difícil obtener una conclusión sobre la influencia de la infección tardía por CMV en el desarrollo de rechazo agudo del injerto en este trabajo, aunque no parece que conlleve aumento del riesgo.

No observamos diferencias en la tasa de rechazo crónico ni en la pérdida del injerto entre los pacientes con y sin infección tardía por CMV, a diferencia lo observado en el estudio de Meije y col., que destacaron la viremia positiva tras la profilaxis primaria como un factor de riesgo de fallo del injerto en trasplantados renales y hepáticos en un estudio de cinco años de seguimiento [128]. Por otro lado, aunque el desarrollo de enfermedad tardía por CMV tras la profilaxis se ha asociado con un aumento en la mortalidad durante el primer año postrasplante [50, 113, 138], en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de pacientes con y sin infección o enfermedad tardía por CMV.

Otro aspecto valorado en relación con los efectos indirectos de CMV fue la duración de la profilaxis primaria. En el estudio IMPACT, a pesar de que prolongar la duración de la profilaxis hasta 200 días postrasplante redujo la incidencia de enfermedad tardía, no se observó una menor frecuencia de rechazo agudo del injerto renal al aumentar el tiempo de profilaxis [130]. En nuestro estudio no observamos diferencias significativas en la

incidencia de rechazo agudo y crónico entre las pautas de profilaxis cortas y prolongadas y tampoco en la pérdida del injerto. En cambio, la mortalidad observada en los pacientes que recibieron una profilaxis corta fue mayor que en la prolongada, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p= 0,08$ ). Teniendo en cuenta que la duración de la profilaxis no se asoció con el riesgo de infección o enfermedad tardía por CMV, la supresión completa de la replicación viral (o no detectada por el límite de detección de la técnica o por falta de monitorización) podría explicar la menor mortalidad observada en el grupo que recibió profilaxis prolongada como un posible efecto indirecto.

Por último, la profilaxis secundaria se asoció a una menor frecuencia de rechazo agudo del injerto (9,7% vs. 28,6%,  $p< 0,05$ ) y a una menor mortalidad (6,8% vs. 28,6%,  $p< 0,01$ ), resultado diferente al observado en el estudio de Sullivan y col., los cuales no observaron un efecto beneficioso de la profilaxis secundaria sobre la tasa de pérdida del injerto o la supervivencia global [120]. Aunque la profilaxis secundaria no se asoció en nuestro estudio con una menor frecuencia de recurrencia, la supresión más prolongada de la replicación viral obtenida con la profilaxis secundaria podría explicar su asociación con una menor frecuencia de rechazo agudo del injerto y con una menor mortalidad. Por tanto, aunque el efecto de la profilaxis secundaria sobre los efectos directos de la infección por CMV no justificarían su uso, si se confirman los beneficios indirectos, podría valorarse su uso. No obstante, se detecta la necesidad de realizar nuevos estudios que puedan contribuir a aclarar esta y otras cuestiones en relación con los efectos indirectos asociados a la infección por CMV.



### **6.3. Toxicidad hematológica durante la profilaxis y el tratamiento de la infección por CMV**

La toxicidad hematológica es el efecto secundario más frecuente y limitante de la terapia con GCV y VGCV en la población de pacientes receptores de TOS e incluye anemia, leucopenia (con o sin neutropenia) y trombocitopenia. Aunque la mielotoxicidad se ha relacionado con el grado de exposición a GCV [164, 165], algunos trabajos que han estudiado su farmacocinética no observaron esta asociación cuando GCV se utilizó a las dosis terapéuticas recomendadas para la profilaxis y el tratamiento de la infección por CMV [166, 167]. Hasta el momento ningún estudio ha relacionado las concentraciones plasmáticas de GCV y la toxicidad hematológica [168].

La exposición sistémica a GCV a partir de VGCV oral es similar a la obtenida a partir de GCV intravenoso, a las dosis terapéuticas recomendadas [74], por lo que los perfiles de seguridad de ambos fármacos son superponibles y se han evaluado de manera conjunta en este estudio. Por otro lado, se ha evaluado de manera independiente la toxicidad durante la profilaxis primaria y durante el tratamiento de la infección, ya que las dosis y la duración de la terapia utilizadas son diferentes en las dos situaciones.

En nuestro estudio, el 50% de los pacientes presentaron toxicidad hematológica durante la profilaxis primaria y el 40% durante el tratamiento de inducción del episodio de infección por CMV. La neutropenia fue el efecto adverso más frecuente, presente en el 38,3% de los casos durante la profilaxis y en el 27,8% durante el tratamiento, seguida de la leucopenia (23,3% y 27,8% respectivamente). El 16,7% de los pacientes presentaron anemia durante la profilaxis y sólo el 4,4% durante el tratamiento de la infección.

A pesar de que más del 40% de los pacientes que presentaron toxicidad hematológica alcanzaron un grado igual o superior a 3 en la escala de toxicidad que utilizamos para su valoración (NCI-CTC-AE), en la mayoría de los casos esta toxicidad no requirió la interrupción de la terapia antiviral y se manejó con la reducción de las dosis de antivirales o con el uso de terapia de soporte con EPO o G-SCF. El 38,3% de los pacientes recibieron EPO durante la profilaxis primaria y el 12,7% durante el tratamiento del episodio de infección, aunque la mayoría de los pacientes que la recibieron durante la profilaxis fueron trasplantados renales, por lo que su uso se podría también atribuir al déficit de EPO endógena asociada a la insuficiencia renal que se mantiene durante las primeras semanas postrasplante en este grupo de pacientes. El 3,3% de los pacientes requirieron el uso de G-SCF durante la profilaxis primaria comparado con el 12,7% durante el tratamiento de la infección.

Los datos de toxicidad hematológica durante la profilaxis primaria con GCV y VGCV descritos en la bibliografía proceden principalmente de estudios diseñados para evaluar su eficacia frente a la terapia anticipada [47, 104, 135, 165]. Hay que tener en cuenta, además, que los criterios de toxicidad aplicados varían entre los diferentes estudios, siendo en la mayoría menos estrictos que el aplicado en el nuestro (descenso de al menos dos grados en la escala de toxicidad NCI-CTC-AE), lo cual dificulta la comparación de los resultados observados en nuestra población con los de otros autores.

En un estudio retrospectivo con 109 pacientes, Onor y col. observaron una mayor frecuencia de leucopenia que en el nuestro (57,4%) tras tres meses de profilaxis primaria con VGCV, que podría explicarse por el criterio menos estricto utilizado y porque su trabajo incluyó exclusivamente trasplantados hepáticos. De hecho, la frecuencia de

leucopenia en este grupo de pacientes trasplantados hepáticos de nuestro estudio fue significativamente superior a la del resto de trasplantes (46,7%) y, además, el porcentaje de pacientes con cifras de neutrófilos inferiores a 500/ $\mu$ l fue similar al observado por ellos (4,9% vs. 6,7%) [137].

La toxicidad hematológica asociada a la terapia anticipada y al tratamiento de la enfermedad por CMV aparece también descrita en algunos trabajos. En un estudio observacional prospectivo en 67 receptores de TOS el 31% de los pacientes presentaron toxicidad hematológica durante la terapia anticipada, con un porcentaje de neutropenia también comparable al obtenido en nuestro trabajo (28,7% y 27,8% respectivamente) [93]. Sin embargo, la anemia y la trombocitopenia fueron más frecuentes en nuestros pacientes (4,8% vs 1,1% y 6,3% vs 1,1% respectivamente), por lo que la toxicidad global también fue superior (40,5%). El análisis conjunto de pacientes con infección asintomática y con enfermedad por CMV (27%) en nuestro trabajo podría explicar estas diferencias. En el caso de la toxicidad asociada al tratamiento de la enfermedad por CMV, la frecuencia de leucopenia fue superior a la descrita en el estudio VICTOR tras 21 días de tratamiento antiviral (11,8%) [150], debido probablemente a la mayor duración de los tratamientos en nuestros pacientes.

Otro hallazgo destacado de nuestro estudio es que el riesgo de toxicidad hematológica durante el tratamiento de la infección fue 3,83 veces mayor en los trasplantados hepáticos que en los renales y cardíacos (también el riesgo de neutropenia fue 2,43 veces mayor en los trasplantados hepáticos).

Analizando la influencia de la administración de dosis altas de antivirales y de la duración de la terapia sobre la toxicidad hematológica, aunque un 36,7% de los pacientes

recibieron dosis superiores a las recomendadas durante la profilaxis primaria, éstas no se asociaron con una mayor frecuencia de toxicidad. Sin embargo, durante el tratamiento de inducción de la infección, en el 12,7% de los pacientes que recibieron dosis superiores a las recomendadas, la toxicidad hematológica fue más frecuente (OR= 3,83). Sin embargo, no encontramos descrita en la bibliografía una asociación clara entre la dosis de GCV y VGCV administrada y la aparición de toxicidad hematológica. Perrottet y col. no observaron asociación entre la exposición a GCV (medida por el AUC) y la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia en pacientes receptores de TOS que recibieron VGCV o GCV a las dosis terapéuticas y con ajuste según la función renal, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección [166]. Sin embargo, Wiltshire y col. observaron una leve tendencia a la leucopenia y a la neutropenia con dosis altas de GCV, pero sin encontrar asociación con la anemia [165].

En un intento de disminuir la toxicidad y el coste asociado a la terapia antiviral durante la profilaxis primaria, algunos autores han propuesto utilizar dosis menores de antivirales. Un metanálisis concluyó que el riesgo de leucopenia fue tres veces menor al disminuir a la mitad la dosis de VGCV durante la profilaxis, sin comprometer la eficacia de la misma [94]. Sin embargo, esta estrategia podría facilitar el desarrollo de resistencias a la terapia antiviral [169].

Lo observado en nuestro estudio y en otros trabajos nos lleva a reforzar la importancia del ajuste de las dosis administradas de los antivirales a las recomendaciones para disminuir la toxicidad hematológica, especialmente durante el tratamiento del episodio de infección por CMV. Sería necesario realizar nuevos estudios para determinar qué grado de exposición a GCV se asociaría a un mayor riesgo de toxicidad.

Por otra parte, una observación importante en nuestro estudio ha sido la asociación de la duración de la terapia con GCV y VGCV con una mayor probabilidad de toxicidad hematológica global y de neutropenia, tanto en la profilaxis primaria como en el tratamiento de la infección.

Diferentes trabajos han descrito la relación entre la duración de la profilaxis primaria y la aparición de toxicidad hematológica. El estudio IMPACT describió una mayor incidencia de leucopenia (menos de 3.500 leucocitos/ml) superior en los pacientes que recibieron 200 días de profilaxis respecto a los que la recibieron únicamente 100 días [110]. En nuestro estudio, al analizar el subgrupo de pacientes que recibieron profilaxis durante más de 100 días, también la frecuencia de leucopenia fue superior a la frecuencia global (32,4% vs 23%).

Por otro lado, la prolongación de la duración de la terapia antiviral con una pauta de profilaxis secundaria tras el tratamiento de inducción no demostró reducir la recurrencia de la infección por CMV en nuestro estudio y el 24,3% de los pacientes que la recibieron presentaron toxicidad hematológica, principalmente leucopenia. Por tanto, la profilaxis secundaria sería una estrategia terapéutica cuestionable en los receptores de TOS.

No se observó asociación entre la toxicidad hematológica y el uso concomitante de MMF y trimetoprim/sulfametoxazol. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con ambos fármacos durante los primeros meses postrasplante y el MMF se mantuvo como parte de la terapia inmunosupresora de mantenimiento a lo largo del tiempo de seguimiento, lo que dificultó la detección de posibles diferencias en la toxicidad asociadas al uso de estos fármacos.

Los resultados observados sugieren que la toxicidad hematológica es frecuente y que depende de la duración de la terapia, tanto en la profilaxis primaria como en el tratamiento de inducción de la infección por CMV. Además, en el caso del tratamiento de la infección, el ajuste de las dosis a las recomendaciones según la función renal del paciente podría disminuir la toxicidad hematológica asociada al tratamiento. A excepción del hecho de ser receptor de trasplante hepático, no se observaron otros factores de riesgo asociados a la toxicidad, siendo la dosis y la duración de la terapia antiviral los únicos factores que podríamos controlar para minimizarla.

Con todo lo expuesto, podemos concluir esta discusión confirmando que la sistemática de manejo y monitorización virológica de los pacientes receptores de TOS en nuestro centro se realiza de manera acorde a las actuales guías de práctica clínica. No obstante, vemos recomendable establecer procedimientos aprobados en el centro para aplicarlos en todos los tipos de trasplante. Dado que en nuestro caso las estrategias aplicadas no han sido las mismas, lo cual supone una limitación del estudio, esto nos permitiría además tener una mayor homogeneidad en la población para trabajos futuros.

Se detecta la necesidad de realizar más estudios que permitan responder a cuestiones aún no resueltas sobre la recurrencia de la infección y el papel de la profilaxis secundaria o que permitan optimizar la monitorización incluyendo nuevos parámetros como la respuesta inmune celular del paciente trasplantado tras la profilaxis primaria o la resolución de un episodio de infección.

**Tabla 31.** Resumen de los trabajos que evalúan la profilaxis primaria de la infección por CMV

Estudio	Tipo de estudio	Población	Estrategia preventiva	Seguimiento	Objetivo	Recurrencia	Efectos adversos
Paya y col., 2004 [47]	Prospectivo, randomizado, doble ciego	TOS (n= 364) D+/R-	PP (GCV oral vs. VGCV) 3 meses	1 año	- Incidencia de ICMV y ECMV (6 y 12 meses postrasplante) - Rechazo agudo y pérdida del injerto	-	Sí
Kalil y col., 2005 [2]	Metanálisis	TOS  EC randomizados controlados (17 EC, n= 1.980)	PP TA		- Incidencia de ECMV invasiva - Incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto, infecciones bacterianas y fúngicas, otras infecciones virales, muerte.	-	-
Hodson y col., 2005 [104]	Metanálisis	TOS EC randomizados (19 EC para enfermedad, n= 1.981; 17 EC para infección, n= 1.786; 17 EC mortalidad, n= 1.838).	PP (ACV, GCV, VACV) Placebo o no profilaxis		- Incidencia de ECMV - Incidencia de ICMV - Mortalidad - Incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto, infecciones bacterianas, fúngicas y otras infecciones virales.	-	-
Small y col., 2006 [124]	Metanálisis	TOS (17 estudios de PP, n= 1.560; 9 estudios de TA, n= 547)	PP TA		- ECMV - Rechazo agudo y mortalidad	-	-
Kliem y col., 2008 [116]	Prospectivo, randomizado Multicéntrico	Renal (n= 148)  D+/R- D+/R+ D-/R+	PP (GCV oral) 3 meses TA	4 años	- Incidencia de ICMV - Funcionalidad del injerto (12 meses) - Supervivencia del injerto (4 años)	-	Sí
Humar y col., 2010 [130]	Prospectivo, randomizado, doble ciego	Renal (n= 318)  D+/R-	PP (VGCV) 100 días vs. 200 días	2 años	- Incidencia de ECMV - Rechazo agudo, pérdida del injerto, supervivencia	-	Sí

Estudio	Tipo de estudio	Población	Estrategia preventiva	Seguimiento	Objetivo	Recurrencia	Efectos adversos
Kalil y col., 2012 [126]	Metanálisis	Hepático PP (5 EC controlados, n= 483; 5 EC, n= 380)	PP (VGCV 900 vs. 450 mg/día) 3 meses		- Riesgo de ECMV	-	Sí
Harvala y col., 2013 [50]	Retrospectivo	TOS (n= 428)  Renal (224) Hepático (204)  Todos los seroestatus CMV	PP (VGCV) 3 meses en D+/R-	1 año	- Incidencia de ICMV y ECMV - Mortalidad (1 año)	-	No
Manuel y col., 2013 [123]	Prospectivo Multicéntrico	TOS (n= 1.239)  Renal, hepático, cardíaco y pancreático.  Todos los seroestatus CMV	PP (VGCV) 3-6 meses  TA 3-6 meses (protocolo según centro)  (la mayoría de los pacientes de alto riesgo recibieron PP).	1,02 (RIQ 0,93-1,99) años	- Incidencia de ECMV - Factores de riesgo de ICMV - Rechazo agudo, pérdida del injerto, mortalidad	Sí	No
Owers y col., 2013 [106]	Metanálisis	TOS (7 EC, n= 753)	PP TA		- ECMV	-	Sí
Onor y col., 2013 [137]	Retrospectivo	Hepático (n=109)  Todos los seroestatus CMV	PP (VGCV) 3 meses TA	6 meses	- Incidencia de ICMV (3 y 6 meses) - Incidencia de ECMV invasiva (3 y 6 meses) - Incidencia de rechazo agudo, leucopenia, neutropenia, infecciones oportunistas, tasa de readmisión hospitalaria, mortalidad (3 y 6 meses)	-	Sí



Estudio	Tipo de estudio	Población	Estrategia preventiva	Seguimiento	Objetivo	Recurrencia	Efectos adversos
Meije y col., 2014 [128]	Prospectivo Multicéntrico	TOS (n= 160) Renal(102),hepático(58)  D+/R- (Cohorte RESITRA- REIPI)	PP (VGCV/GCV iv) 3 meses TA 3 meses  (protocolo según centro)	5 años	- Incidencia de ECMV - Factores de riesgo de ECMV - Mortalidad, pérdida del injerto	Sí	Sí
Florescu y col., 2014 [4]	Metanálisis	TOS (renal, hepático, cardíaco y pulmonar) ECR. Análisis directo (20 EC, n= 2.744); análisis indirecto (20 EC, n= 2.544).	PP TA		- Riesgo de ECMV - Riesgo de ICMV - Otras infecciones	-	Sí
Jamal y col., 2014 [142]	Retrospectivo	Renal (n= 641)  D+/R- y R+	PP (GCV oral o VGCV) 3-6 meses	3 años	- Incidencia de ICMV y ECMV tardía (1 año) - Factores de riesgo de ICMV/ECMV tardía	-	-
Helantera y col., 2014 [147]	Retrospectivo multicéntrico	Renal (n= 1.129)  Todos los seroestatus CMV	PP (VGCV) 3-6 meses en D+/R- TA en R+	34 meses	- Incidencia de ICMV y ECMV - Características y evolución clínica del episodio de infección - Recurrencia y factores de riesgo de recurrencia	Sí	-
Tu y col., 2014 [127]	Retrospectivo	Renal (n= 118) Todos los seroestatus CMV	PP (VGCV) 3 meses No estrategia preventiva	1 año	- Incidencia de ECMV - Rechazo agudo	-	-

TOS, trasplante de órgano sólido; CMV, citomegalovirus; PP, profilaxis primaria; TA, terapia anticipada; GCV, ganciclovir; VGCV, valganciclovir; ACV, Aciclovir; VACV, valaciclovir; ICMV, infección por CMV; ECMV, enfermedad por CMV; RIQ, rango intercuartílico; D+, donante seropositivo para CMV, D-, donante seronegativo para CMV; R+, receptor seropositivo para CMV; R-, receptor seronegativo para CMV; EC, ensayo clínico; ECR, ensayo clínico randomizado.

**Tabla 32.** Resumen de los trabajos que evalúan el tratamiento de la infección por CMV.

Estudio	Tipo de estudio	Población	Tratamiento	Criterio STOP	Profilaxis secundaria	Seguimiento	Monitorización virológica	Objetivos	Recurrencia	Efectos adversos
Babel y col., 2004 [152]	Retrospectivo	Renal n=21	VGCV	2 viremias (-)	Sí	5 meses	Antigenemia pp65	Negativización viremia	Sí	No
Fellay y col., 2005 [170]	Carta al editor	TOS n= 14 (renal, cardíaco y pulmonar)	VGCV (21 días)	Criterio clínico	2-4 semanas	6 meses	Shell-vial y DNAemia	Respuesta clínica (4-18 días) y negativización viremia (2 semanas)	Sí	Sí
Humar y col., 2005 [66]	Prospectivo	TOS n=32 (renal, hepático, cardíaco y pulmonar)	VGCV (mínimo 2 semanas) GCV iv	Criterio clínico	No	4 semanas	Antigenemia pp65 y PCR	Viremia negativa (día 21)	Sí	Sí
Díaz-Pedroche y col., [103]	Prospectivo	TOS n= 14 (renal, cardíaco y pulmonar)	VGCV (mínimo 2 semanas)	Viremia negativa	No	6 meses	Antigenemia pp65	Disminución de la antigenemia (semanas 2 y 4)	Sí	Sí
Asberg y col., 2007 [150]	Prospectivo, randomizado, multicéntrico	TOS (n=321)  Todos los seroestatus para CMV	VGCV (n=164) GCV iv (n=157)	21 días	VGCV 28 días	12 meses	DNAemia	Negativización viremia (días 21 y 49)	No	Sí
Helantera y col., 2014 [147]	Retrospectivo, multicéntrico	Renal (n= 1.129)	GCV iv o VGCV Reducción inmunosupresión No intervención	Viremia negativa (1 ó 2)	2-26 semanas	34 meses	DNAemia	- Negativización viremia - Incidencia de recurrencia y factores de riesgo	Sí	Sí
Vaziri y col, 2014 [67]	Metanálisis	TOS 3 estudios (n= 422)	GCV iv VGCV		No		Antigenemia pp65 y DNAemia	- Negativización viremia día 21 y respuesta clínica	No	Sí

VGCV, valganciclovir; GCV, ganciclovir; iv, intravenoso; TOS, trasplante de órgano sólido; PCR, reacción en cadena de la polimerasa

**7. CONCLUSIONES**



1. El 40% de los 438 pacientes trasplantados en la Clínica Universidad de Navarra en el periodo de estudio requirieron terapia antiviral frente a CMV como profilaxis o tratamiento de la infección.
2. Durante la profilaxis primaria que recibieron 60 pacientes no se produjeron episodios de infección por CMV, pero más de un 25% de los pacientes que recibieron profilaxis primaria tuvieron infección por CMV tras su interrupción. La seronegatividad frente a CMV pre-trasplante y la mayor edad del paciente fueron los principales factores de riesgo de desarrollo de infección por CMV después de la profilaxis primaria.
3. Las pautas de profilaxis primaria prolongadas, con una duración superior a 100 días de terapia antiviral, no redujeron el riesgo de infección tardía por CMV.
4. El 50% de los pacientes que recibieron profilaxis primaria frente a CMV presentaron toxicidad hematológica durante la terapia antiviral. El principal factor de riesgo de toxicidad fue la duración de la profilaxis.

5. Más del 25% de los pacientes trasplantados recibieron tratamiento antiviral por un episodio de infección por CMV, bien como tratamiento anticipado o como tratamiento de una infección sintomática.
  
6. La terapia con ganciclovir y valganciclovir tuvo una alta eficacia en el tratamiento de la infección por CMV, consiguiendo la respuesta clínica y virológica en el 97% de los casos.
  
7. Tras el final del tratamiento del primer episodio de infección por CMV, un 40% de los pacientes presentaron recurrencia de la infección. Los principales factores de riesgo de recurrencia fueron la seronegatividad frente a CMV antes del trasplante y la presencia de una carga viral elevada al inicio del tratamiento. La profilaxis secundaria no redujo el riesgo de recurrencia de la infección por CMV.
  
8. El 40% de los pacientes que recibieron ganciclovir y/o valganciclovir para el tratamiento de una infección por CMV presentaron toxicidad hematológica, sobre todo neutropenia. Los principales factores de riesgo de toxicidad fueron el ser receptor de trasplante hepático, la mayor duración del tratamiento antiviral y el uso de dosis de los fármacos antivirales superiores a las recomendadas. Este último se asoció también a una mayor toxicidad durante la profilaxis secundaria.

9. Se observó una menor incidencia de rechazo agudo del injerto y una supervivencia significativamente mayor en los pacientes que recibieron profilaxis secundaria después del tratamiento de la infección por CMV.





---

**8. BIBLIOGRAFÍA**



1. Ramanan, P. and R.R. Razonable, *Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review*. Infect Chemother, 2013. 45(3): p. 260-71.
2. Kalil, A.C., et al., *Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients*. Ann Intern Med, 2005. 143(12): p. 870-80.
3. Torre-Cisneros, J., et al., *Presente y futuro de la infección por citomegalovirus en el trasplante renal*. Nefrología, 2012. Sup Ext(3(1)): p. 1-3.
4. Florescu, D.F., et al., *A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant*. Clin Infect Dis, 2014. 58(6): p. 785-803.
5. Das, A., *Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: economic implications*. Pharmacoeconomics, 2003. 21(7): p. 467-75.
6. *Virus Taxonomy*. 2014; EC 46, Montreal, Canada, July 2014].
7. Kalejta, R.F., *Tegument proteins of human cytomegalovirus*. Microbiol Mol Biol Rev, 2008. 72(2): p. 249-65, table of contents.
8. Crough, T. and R. Khanna, *Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside*. Clin Microbiol Rev, 2009. 22(1): p. 76-98, Table of Contents.
9. García de Lomas, J. *Vacuna contra el citomegalovirus (CMV)*. 2004; Disponible en: <http://www.vacunas.org>.
10. Rowshani, A.T., et al., *Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients*. Transplantation, 2005. 79(4): p. 381-6.
11. Stinski, M.F., *Sequence of protein synthesis in cells infected by human cytomegalovirus: early and late virus-induced polypeptides*. J Virol, 1978. 26(3): p. 686-701.
12. Wolf, D.G., et al., *Mutations in human cytomegalovirus UL97 gene confer clinical resistance to ganciclovir and can be detected directly in patient plasma*. J Clin Invest, 1995. 95(1): p. 257-63.
13. Gandhi, M.K. and R. Khanna, *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet Infect Dis, 2004. 4(12): p. 725-38.
14. Croen, K.D., *Latency of the human herpesviruses*. Annu Rev Med, 1991. 42: p. 61-7.
15. Gkrania-Klotsas, E., et al., *Seropositivity and higher immunoglobulin g antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based European prospective investigation of Cancer-Norfolk cohort*. Clin Infect Dis, 2013. 56(10): p. 1421-7.
16. Pass, R., *Cytomegalovirus*. 2001, Knipe DM, Howley PM, editors. p. 2675-2705.

17. Beam, E. and R.R. Razonable, *Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment*. *Curr Infect Dis Rep*, 2012. 14(6): p. 633-41.
18. Zhang, L.J., et al., *Detection of human cytomegalovirus DNA, RNA, and antibody in normal donor blood*. *J Infect Dis*, 1995. 171(4): p. 1002-6.
19. Staras, S.A., et al., *Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994*. *Clin Infect Dis*, 2006. 43(9): p. 1143-51.
20. San Juan, R., et al., *Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation*. *Clin Infect Dis*, 2008. 47(7): p. 875-82.
21. Cervera, C., et al., *Impact of valganciclovir prophylaxis on the development of severe late-cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2007. 39(7): p. 2228-30.
22. Rubin, R.H., *Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients*. *Rev Infect Dis*, 1990. 12 Suppl 7: p. S754-66.
23. Kotton, C.N., et al., *Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation*. *Transplantation*, 2013. 96(4): p. 333-60.
24. Fishman, J.A. and R.H. Rubin, *Infection in organ-transplant recipients*. *N Engl J Med*, 1998. 338(24): p. 1741-51.
25. Toyoda, M., et al., *Correlation of cytomegalovirus DNA levels with response to antiviral therapy in cardiac and renal allograft recipients*. *Transplantation*, 1997. 63(7): p. 957-63.
26. Roberts, T.C., et al., *Quantitative polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients*. *J Infect Dis*, 1998. 178(3): p. 626-35.
27. Ferreira-Gonzalez, A., et al., *Clinical utility of a quantitative polymerase chain reaction for diagnosis of cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients*. *Transplantation*, 1999. 68(7): p. 991-6.
28. Rubin, R.H., *Cytomegalovirus in solid organ transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2001. 3 Suppl 2: p. 1-5.
29. Freeman, R.B., *The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection*. *Am J Transplant*, 2009. 9(11): p. 2453-8.
30. Fishman, J.A., *Infection in solid-organ transplant recipients*. *N Engl J Med*, 2007. 357(25): p. 2601-14.
31. Peleg, A.Y., et al., *Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study*. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(10): p. 1307-14.

32. Gavaldà, J., et al., *Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study*. Clin Infect Dis, 2005. 41(1): p. 52-9.
33. Mañez, R., et al., *Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease*. J Infect Dis, 1997. 176(6): p. 1462-7.
34. Evans, P.C., et al., *An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation*. Transplantation, 2000. 69(1): p. 30-5.
35. Burak, K.W., et al., *Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C*. Liver Transpl, 2002. 8(4): p. 362-9.
36. Hjelmesaeth, J., et al., *Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation*. Diabetologia, 2004. 47(9): p. 1550-6.
37. Hartmann, A., S. Sagedal, and J. Hjelmesaeth, *The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients*. Transplantation, 2006. 82(2 Suppl): p. S15-7.
38. Gómez, E., et al., *Cytomegalovirus replication and "herpesvirus burden" as risk factor of cardiovascular events in the first year after renal transplantation*. Transplant Proc, 2005. 37(9): p. 3760-3.
39. Einollahi, B., et al., *The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings*. J Nephropathol, 2014. 3(4): p. 139-48.
40. Chopra, K.B., et al., *Progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after orthotopic liver transplantation*. Transplantation, 2003. 76(10): p. 1487-91.
41. Caston, J.J., et al., *Impact of Cytomegalovirus Infection on Severe Hepatitis C Recurrence in Patients Undergoing Liver Transplantation*. Transplantation, 2015.
42. Bekker, J., S. Ploem, and K.P. de Jong, *Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors*. Am J Transplant, 2009. 9(4): p. 746-57.
43. Potena, L., et al., *Prophylaxis versus preemptive anti-cytomegalovirus approach for prevention of allograft vasculopathy in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant, 2009. 28(5): p. 461-7.
44. Zakliczynski, M., et al., *Cytomegalovirus infection does not accelerate microvasculopathy development in heart transplant recipients*. Transplant Proc, 2009. 41(8): p. 3219-21.

45. Torre-Cisneros, J., *Toward the individualization of cytomegalovirus control after solid-organ transplantation: the importance of the "individual pathogenic balance"*. Clin Infect Dis, 2009. 49(8): p. 1167-8.
46. Kotton, C.N., et al., *Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation*. Transplantation, 2013. 96(4): p. 333-60.
47. Paya, C., et al., *Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2004. 4(4): p. 611-20.
48. Schnitzler, M.A., et al., *Cytomegalovirus disease after prophylaxis with oral ganciclovir in renal transplantation: the importance of HLA-DR matching*. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(3): p. 780-5.
49. Griffiths, P.D., et al., *Cytomegalovirus matching in renal transplantation*. Lancet, 1988. 2(8617): p. 971.
50. Harvala, H., et al., *High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy*. J Med Virol, 2013. 85(5): p. 893-8.
51. Winston, D.J., *Prevention of cytomegalovirus disease in transplant recipients*. Lancet, 1995. 346(8987): p. 1380-1.
52. de la Torre-Cisneros, J., et al., *GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2011. 29(10): p. 735-58.
53. Gómez, E., et al., *Cytomegalovirus preemptive therapy with ganciclovir in renal transplant patients treated with OKT3*. Nephron, 1996. 74(2): p. 367-72.
54. Stratta, R.J., C. Pietrangeli, and G.M. Baillie, *Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation*. Pharmacotherapy, 2010. 30(2): p. 144-57.
55. Humar, A., D. Snyderman, and A.I.D.C.o. Practice, *Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 4: p. S78-86.
56. Issa, N.C. and J.A. Fishman, *Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation*. Clin Infect Dis, 2009. 48(6): p. 772-86.
57. Meyer-Koenig, U., et al., *Cytomegalovirus infection in organ-transplant recipients: diagnostic value of pp65 antigen test, qualitative polymerase chain reaction (PCR) and quantitative Taqman PCR*. Transplantation, 2004. 77(11): p. 1692-8.
58. Piiparinen, H., et al., *Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas Amplicor CMV Monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of*

- viral loads from peripheral blood of organ transplant patients.* J Clin Virol, 2004. 30(3): p. 258-66.
59. Baldanti, F., D. Lilleri, and G. Gerna, *Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients.* J Clin Virol, 2008. 41(3): p. 237-41.
60. Kraft, C.S., W.S. Armstrong, and A.M. Caliendo, *Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective.* Clin Infect Dis, 2012. 54(12): p. 1793-7.
61. Ljungman, P., P. Griffiths, and C. Paya, *Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients.* Clin Infect Dis, 2002. 34(8): p. 1094-7.
62. Lurain, N.S. and S. Chou, *Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus.* Clin Microbiol Rev, 2010. 23(4): p. 689-712.
63. Roche, *Cytovene®-IV (ganciclovir sodium for injection) and Cytovene® (ganciclovir capsules) prescribing information.* 2000.
64. Noble, S. and D. Faulds, *Ganciclovir. An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients.* Drugs, 1998. 56(1): p. 115-46.
65. M, C. *Valganciclovir.* Vol 22, nem 11 2003; Disponible en: <http://www.dfarmacia.com>].
66. Humar, A., et al., *A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients.* J Infect Dis, 2005. 192(7): p. 1154-7.
67. Vaziri, S., et al., *Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: A meta-analysis.* J Res Med Sci, 2014. 19(12): p. 1185-92.
68. Asberg, A., H. Rollag, and A. Hartmann, *Valganciclovir for the prevention and treatment of CMV in solid organ transplant recipients.* Expert Opin Pharmacother, 2010. 11(7): p. 1159-66.
69. Perrottet, N., et al., *Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements.* Clin Pharmacokinet, 2009. 48(6): p. 399-418.
70. Razonable, R.R., *Strategies for managing cytomegalovirus in transplant recipients.* Expert Opin Pharmacother, 2010. 11(12): p. 1983-97.
71. Beam, E., V. Diaverti, and R.R. Razonable, *Emerging cytomegalovirus management strategies after solid organ transplantation: challenges and opportunities.* Curr Infect Dis Rep, 2014. 16(9): p. 419.
72. Roche, *Valganciclovir® Ficha técnica. Marzo 2015.*

73. Brown, F., et al., *Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers*. Clin Pharmacokinet, 1999. 37(2): p. 167-76.
74. Pescovitz, M.D., et al., *Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. 44(10): p. 2811-5.
75. Asberg, A., et al., *Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2007. 7(9): p. 2106-13.
76. Asberg, A., et al., *Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. 9(5): p. 1205-13.
77. Caldés, A., et al., *Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics*. Transpl Infect Dis, 2010. 12(3): p. 204-12.
78. Sommadossi, J.P., et al., *Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function*. Rev Infect Dis, 1988. 10 Suppl 3: p. S507-14.
79. Humar, A., et al., *Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease*. J Infect Dis, 2002. 186(6): p. 829-33.
80. Razonable, R.R. and A. Humar, *Cytomegalovirus in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2013. 13 Suppl 4: p. 93-106.
81. Eid, A.J. and R.R. Razonable, *New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation*. Drugs, 2010. 70(8): p. 965-81.
82. Sia, I.G., et al., *Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation*. J Infect Dis, 2000. 181(2): p. 717-20.
83. Chou, S.W., *Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications*. Transpl Infect Dis, 2001. 3 Suppl 2: p. 20-4.
84. Sarmiento, E., et al., *IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2006. 8(1): p. 49-53.
85. Avery, R.K., et al., *Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2010. 12(6): p. 489-96.
86. Marty, F.M., et al., *Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial*. Lancet Infect Dis, 2011. 11(4): p. 284-92.
87. Marty, F.M., et al., *CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation*. N Engl J Med, 2013. 369(13): p. 1227-36.



88. Kaul, D.R., et al., *First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246*. Am J Transplant, 2011. 11(5): p. 1079-84.
89. Ciszek, M., et al., *Leflunomide as a rescue treatment in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in a seronegative renal transplant recipient--a case report*. Ann Transplant, 2014. 19: p. 60-3.
90. Ozaki, K.S., et al., *The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in renal transplant recipients*. Clin Transplant, 2007. 21(5): p. 675-80.
91. Sabé, N., et al., *Successful outcome of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in organ transplant recipients after conversion to mTOR inhibitors*. Transpl Int, 2012. 25(7): p. e78-82.
92. Torres-Madriz, G. and H.W. Boucher, *Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients*. Clin Infect Dis, 2008. 47(5): p. 702-11.
93. Martín-Gandul, C., et al., *Clinical impact of neutropenia related with the preemptive therapy of CMV infection in solid organ transplant recipients*. J Infect, 2014. 69(5): p. 500-6.
94. Kalil, A.C., C. Mindru, and D.F. Florescu, *Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2011. 52(3): p. 313-21.
95. Limaye, A.P., et al., *Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants*. Lancet, 2000. 356(9230): p. 645-9.
96. Couzi, L., et al., *High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R-kidney transplant recipients receiving preemptive therapy*. Am J Transplant, 2012. 12(1): p. 202-9.
97. Gracia-Ahufinger, I., et al., *Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-inducing mutations*. Transplantation, 2013. 95(8): p. 1015-20.
98. Hantz, S., et al., *Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study*. J Antimicrob Chemother, 2010. 65(12): p. 2628-40.
99. Manuel, O., N. Perrottet, and M. Pascual, *Valganciclovir to prevent or treat cytomegalovirus disease in organ transplantation*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011. 9(11): p. 955-65.

100. Rubin, R.H., et al., *Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis*. *Transpl Infect Dis*, 2000. 2(3): p. 112-7.
101. Winston, D.J. and R.W. Busuttil, *Randomized controlled trial of oral ganciclovir versus oral acyclovir after induction with intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients*. *Transplantation*, 2003. 75(2): p. 229-33.
102. Kalpoe, J.S., et al., *Similar reduction of cytomegalovirus DNA load by oral valganciclovir and intravenous ganciclovir on pre-emptive therapy after renal and renal-pancreas transplantation*. *Antivir Ther*, 2005. 10(1): p. 119-23.
103. Díaz-Pedroche, C., et al., *Efficacy and safety of valganciclovir as preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2005. 37(9): p. 3766-7.
104. Hodson, E.M., et al., *Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials*. *Lancet*, 2005. 365(9477): p. 2105-15.
105. Strippoli, G.F., et al., *Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. *Transplantation*, 2006. 81(2): p. 139-45.
106. Owers, D.S., et al., *Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 2: p. CD005133.
107. Meylan, P.R. and O. Manuel, *Late-onset cytomegalovirus disease in patients with solid organ transplant*. *Curr Opin Infect Dis*, 2007. 20(4): p. 412-8.
108. Winston, D.J., et al., *Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients*. *Lancet*, 1995. 346(8967): p. 69-74.
109. Kotton, C.N., et al., *International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation*. *Transplantation*, 2010. 89(7): p. 779-95.
110. Humar, A., et al., *The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2010. 10(5): p. 1228-37.
111. Arthurs, S.K., et al., *Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2007. 13(12): p. 1703-9.

112. Limaye, A.P., et al., *Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis*. *Transplantation*, 2006. 81(12): p. 1645-52.
113. Arthurs, S.K., et al., *Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation*. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(6): p. 840-6.
114. Sun, H.Y., M.M. Wagener, and N. Singh, *Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review*. *Am J Transplant*, 2008. 8(10): p. 2111-8.
115. Singh, N., *Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: advantages of preemptive therapy*. *Rev Med Virol*, 2006. 16(5): p. 281-7.
116. Kliem, V., et al., *Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial*. *Am J Transplant*, 2008. 8(5): p. 975-83.
117. van der Beek, M.T., et al., *Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance*. *Transplantation*, 2010. 89(3): p. 320-6.
118. Le Page, A.K., et al., *International survey of cytomegalovirus management in solid organ transplantation after the publication of consensus guidelines*. *Transplantation*, 2013. 95(12): p. 1455-60.
119. Guirado, L., et al., *[Prophylactic and pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection in kidney transplant patients using oral valganciclovir]*. *Nefrologia*, 2008. 28(3): p. 293-300.
120. Sullivan, T., et al., *The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients*. *Transplantation*, 2015. 99(4): p. 855-9.
121. Hu, H., et al., *Comparison of cytomegalovirus (CMV) UL97 gene sequences in the blood and vitreous of patients with acquired immunodeficiency syndrome and CMV retinitis*. *J Infect Dis*, 2002. 185(7): p. 861-7.
122. Boaretti, M., et al., *Quantification of cytomegalovirus DNA by a fully automated real-time PCR for early diagnosis and monitoring of active viral infection in solid organ transplant recipients*. *J Clin Virol*, 2013. 56(2): p. 124-8.
123. Manuel, O., et al., *Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2013. 13(9): p. 2402-10.
124. Small, L.N., J. Lau, and D.R. Snydman, *Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies*. *Clin Infect Dis*, 2006. 43(7): p. 869-80.

125. Andrews, P.A., V.C. Emery, and C. Newstead, *Summary of the British Transplantation Society Guidelines for the Prevention and Management of CMV Disease After Solid Organ Transplantation*. *Transplantation*, 2011. 92(11): p. 1181-7.
126. Kalil, A.C., et al., *Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis*. *Liver Transpl*, 2012. 18(12): p. 1440-7.
127. Tu, P.T., et al., *Universal valganciclovir prophylaxis significantly reduces episodes of first-year cytomegalovirus disease and biopsy-proven acute rejection in kidney transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2014. 46(2): p. 574-7.
128. Meije, Y., et al., *Prevention strategies for cytomegalovirus disease and long-term outcomes in the high-risk transplant patient (D+/R-): experience from the RESITRA-REIPI cohort*. *Transpl Infect Dis*, 2014. 16(3): p. 387-96.
129. Emery, V.C., K. Asher, and J. Sanjuan Cde, *Importance of the cytomegalovirus seropositive recipient as a contributor to disease burden after solid organ transplantation*. *J Clin Virol*, 2012. 54(2): p. 125-9.
130. Humar, A., et al., *Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study*. *Transplantation*, 2010. 90(12): p. 1427-31.
131. Delgado, J.F., et al., *Risk factors associated with cytomegalovirus infection in heart transplant patients: a prospective, epidemiological study*. *Transpl Infect Dis*, 2011. 13(2): p. 136-44.
132. van de Beek, D., et al., *Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant*. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(3): p. 304-8.
133. Rodríguez-Serrano, M., et al., *Does the calcineurin inhibitor have influence on cytomegalovirus infection in heart transplantation?* *Clin Transplant*, 2014. 28(1): p. 88-95.
134. Kalil, A.C., J. Sun, and D.F. Florescu, *IMPACT trial results should not change current standard of care of 100 days for cytomegalovirus prophylaxis*. *Am J Transplant*, 2011. 11(1): p. 18-21.
135. Kalil, A.C., et al., *Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy*. *PLoS One*, 2009. 4(5): p. e5512.
136. Singh, N., *Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in solid organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis: a call to heed the mounting evidence*. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(5): p. 704-8.

137. Onor, I.O., et al., *Evaluation of clinical outcomes of prophylactic versus preemptive cytomegalovirus strategy in liver transplant recipients*. *Transpl Int*, 2013. 26(6): p. 592-600.
138. Limaye, A.P., et al., *Late-onset cytomegalovirus disease in liver transplant recipients despite antiviral prophylaxis*. *Transplantation*, 2004. 78(9): p. 1390-6.
139. San Juan, R., et al., *Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group*. *Am J Transplant*, 2007. 7(4): p. 964-71.
140. Boudreault, A.A., et al., *Risk factors for late-onset cytomegalovirus disease in donor seropositive/recipient seronegative kidney transplant recipients who receive antiviral prophylaxis*. *Transpl Infect Dis*, 2011. 13(3): p. 244-9.
141. Luan, F.L., M. Kommareddi, and A.O. Ojo, *Impact of cytomegalovirus disease in D+/R- kidney transplant patients receiving 6 months low-dose valganciclovir prophylaxis*. *Am J Transplant*, 2011. 11(9): p. 1936-42.
142. Jamal, A.J., et al., *Risk factors for late-onset cytomegalovirus infection or disease in kidney transplant recipients*. *Transplantation*, 2014. 97(5): p. 569-75.
143. Munoz, M.A., et al., *Mycophenolate mofetil immunosuppressive therapies increase the incidence of cytomegalovirus infection in renal transplantation*. *Transplant Proc*, 2002. 34(1): p. 97.
144. Cervera, C., M. Gurguí, and C. Lumbreras, *[Risk factors for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients]*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011. 29 Suppl 6: p. 11-7.
145. Kanter, J., et al., *Cytomegalovirus infection renal transplant recipients: risk factors and outcome*. *Transplant Proc*, 2009. 41(6): p. 2156-8.
146. Posadas Salas, M.A., et al., *Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2013. 15(6): p. 551-8.
147. Helanterä, I., et al., *Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2014. 16(4): p. 568-77.
148. Eid, A.J., et al., *Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2010. 10(1): p. 157-61.
149. Helanterä, I., et al., *Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis*. *Am J Transplant*, 2010. 10(9): p. 2026-32.

150. Asberg, A., et al., *Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2007. 7(9): p. 2106-13.
151. Hodson, E.M., et al., *Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD003774.
152. Babel, N., et al., *Treatment of cytomegalovirus disease with valganciclovir in renal transplant recipients: a single center experience*. Transplantation, 2004. 78(2): p. 283-5.
153. Helanterä, I., I. Lautenschlager, and P. Koskinen, *The risk of cytomegalovirus recurrence after kidney transplantation*. Transpl Int, 2011. 24(12): p. 1170-8.
154. Turgeon, N., et al., *Prevention of recurrent cytomegalovirus disease in renal and liver transplant recipients: effect of oral ganciclovir*. Transpl Infect Dis, 2000. 2(1): p. 2-10.
155. Franco, A., et al., *[Evaluation of viral load and antigenemia as markers for relapse cytomegalovirus infection in renal transplant recipients]*. Nefrologia, 2007. 27(2): p. 202-8.
156. Shanahan, A., P.N. Malani, and D.R. Kaul, *Relapsing cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2009. 11(6): p. 513-8.
157. Gerna, G., et al., *Monitoring of human cytomegalovirus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity in patients receiving solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2006. 6(10): p. 2356-64.
158. Sagedal, S., et al., *The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients*. Am J Transplant, 2002. 2(9): p. 850-6.
159. Razonable, R.R., et al., *Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir*. J Infect Dis, 2001. 184(11): p. 1461-4.
160. Fisher, R.A., *Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation*. Transpl Infect Dis, 2009. 11(3): p. 195-202.
161. Sagedal, S., et al., *Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival*. Kidney Int, 2004. 66(1): p. 329-37.
162. Streblow, D.N., S.L. Orloff, and J.A. Nelson, *Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus*. Curr Opin Immunol, 2007. 19(5): p. 577-82.
163. Grattan, M.T., et al., *Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis*. JAMA, 1989. 261(24): p. 3561-6.
164. Crumpacker, C.S., *Ganciclovir*. N Engl J Med, 1996. 335(10): p. 721-9.

165. Wiltshire, H., et al., *Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant recipients*. Clin Pharmacokinet, 2005. 44(5): p. 495-507.
166. Perrottet, N., et al., *Population pharmacokinetics of ganciclovir in solid-organ transplant recipients receiving oral valganciclovir*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. 53(7): p. 3017-23.
167. Welker, H., et al., *Ganciclovir pharmacokinetic parameters do not change when extending valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis from 100 to 200 days*. Transplantation, 2010. 90(12): p. 1414-9.
168. Bedino, G., et al., *The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of cytomegalovirus disease in kidney transplantation*. Int Urol Nephrol, 2013. 45(6): p. 1809-13.
169. Park, J.M., et al., *Efficacy and safety of low-dose valganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients*. Liver Transpl, 2006. 12(1): p. 112-6.
170. Fellay, J., et al., *Treatment of cytomegalovirus infection or disease in solid organ transplant recipients with valganciclovir*. Am J Transplant, 2005. 5(7): p. 1781-2; author reply 1783.

