



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Estudio sobre la Efectividad y Tolerancia Comparando  
Tratamiento Profiláctico y Tratamiento Anticipado para la  
Prevención de la Enfermedad por CMV en Pacientes  
Trasplantados Renales**

**Dña. Inmaculada López Jiménez  
2019**



## UNIVERSIDAD DE MURCIA

### PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

*Doctorando:*

**Inmaculada López Jiménez.**

*Director:*

**Dra. Luisa Jimeno García.**

*Tutor:*

**Dr. Arcadio García Alberola.**



## Agradecimientos...

A la sección de trasplante del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, porque me han ayudado a tener todos los datos de esta tesis:

**Dr. Santiago Llorente Viñas**

**Dra. María José González Soriano**

**Dra. M<sup>a</sup> Isabel Saura Luján**

**Dra. Mercedes Gil Muñoz**

Al **Dr. Antonio Moreno Docón**, por su siempre atenta y grandísima ayuda.

Unidad de Virología. Servicio de Microbiología HCUVA

A **Antonio Maurandi López y a Álvaro Hernández Vicente** porque son la estadística de esta tesis.

Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI), Universidad de Murcia

A mi familia y amigos,

a mis compañeros,

a Luísa Jimeno, porque sin ella esta tesis no hubiera visto la luz....

# ÍNDICE

## 1. INTRODUCCIÓN

1.1	Importancia del problema .....	1
1.2	El citomegalovirus.....	2
1.2.1	Epidemiología.....	4
1.2.2	Patogenia.....	5
1.2.3	Anatomía patológica.....	5
1.3	El citomegalovirus en el trasplante renal.....	7
1.3.1	Factores de riesgo.....	7
1.3.1.1	<i>Tipo de trasplante</i>	
1.3.1.2	<i>Tipo de inmunosupresión</i>	
1.3.1.3	<i>Estado serológico del receptor, inmunidad natural y otros factores</i>	
1.3.1.4	<i>Factores genéticos</i>	
1.3.1.5	<i>Inmunosenescencia</i>	
1.3.1.6	<i>Resumen de los factores de riesgo</i>	
1.3.2	Infección.....	12
1.3.2.1	<i>Infección activa</i>	
1.3.2.2	<i>Infección inactiva</i>	
1.3.3	Enfermedad.....	12
1.3.3.1	<i>Síndrome viral</i>	
1.3.3.2	<i>Afectación visceral</i>	
1.3.3.3	<i>Enfermedad tardía</i>	
1.3.4	Efectos indirectos.....	18
1.3.4.1	<i>Fisiopatología</i>	
1.3.4.2	<i>Rechazo agudo</i>	
1.3.4.3	<i>Eventos cardiovasculares</i>	
1.3.4.4	<i>Diabetes postrasplante</i>	
1.3.4.5	<i>Supervivencia del injerto y del paciente</i>	

<b>1.3.5</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>21</b>
1.3.5.1	<i>Serología</i>	
1.3.5.2	<i>Antigenemia</i>	
1.3.5.3	<i>Pruebas moleculares por PCR</i>	
1.3.5.4	<i>Monitorización inmunológica control inmunológico de la infección por citomegalovirus.</i>	
1.3.5.5	<i>Utilización del cuantiferón</i>	
<b>1.4</b>	<b>Estrategias de prevención.....</b>	<b>27</b>
<b>1.4.1</b>	<b>Fármacos antivirales.....</b>	<b>27</b>
<b>1.4.2</b>	<b>Valganciclovir.....</b>	<b>28</b>
1.4.2.1	<i>Contraindicaciones</i>	
1.4.2.2	<i>Advertencias y precauciones de empleo</i>	
1.4.2.3	<i>Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</i>	
1.4.2.4	<i>Reacciones adversas</i>	
1.4.2.5	<i>Propiedades farmacodinámicas</i>	
1.4.2.6	<i>Propiedades farmacocinéticas</i>	
1.4.2.7	<i>Farmacocinética en situaciones especiales</i>	
<b>1.4.3</b>	<b>Resistencia a los medicamentos antivirales.....</b>	<b>33</b>
1.4.3.1	<i>Mutaciones en el genotipo del CMV</i>	
1.4.3.2	<i>Ausencia de inmunidad del receptor, el uso prolongado de antivirales, y otros factores</i>	
1.4.3.3	<i>Consecuencias de la aparición de resistencias</i>	
1.4.3.4	<i>Directrices del estudio de la resistencia clínica viral</i>	
1.4.3.5	<i>Métodos fenotípicos</i>	
1.4.3.6	<i>Métodos genotípicos</i>	
<b>1.4.4</b>	<b>Prevención de la infección por citomegalovirus en el trasplante de órgano sólido.....</b>	<b>37</b>
1.4.4.1	<i>Consideraciones generales</i>	
1.4.4.2	<i>Profilaxis universal</i>	
1.4.4.3	<i>Tratamiento anticipado</i>	
1.4.4.4	<i>Comparación entre profilaxis universal y el tratamiento anticipado</i>	
1.4.4.5	<i>Profilaxis durante el tratamiento con anti-linfocitos y/o anticuerpos monoclonales</i>	
<b>1.4.5</b>	<b>Prevención en el trasplante renal.....</b>	<b>39</b>
1.4.5.1	<i>La profilaxis universal</i>	
1.4.5.2	<i>El tratamiento anticipado</i>	

<b>1.5 Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus.....</b>	<b>43</b>
1.5.1 Generalidades.....	43
1.5.2 Inmunoglobulinas anti-CMV.....	45
1.5.3 Tratamientos alternativos a la resistencia a ganciclovir.....	46
1.5.4 Inmunoterapia adoptiva.....	47
1.5.5 La vacunación profiláctica.....	48
<b>1.6 Puntos de controversia.....</b>	<b>49</b>
1.6.1 ¿Tratamiento anticipado o profilaxis en pacientes de riesgo moderado?.....	49
1.6.1.1 <i>En lo referente a la incidencia y gravedad de la infección/enfermedad por CMV</i>	
1.6.1.2 <i>En lo referente a los efectos indirectos</i>	
1.6.1.3 <i>En lo referente a los efectos secundarios con valganciclovir</i>	
1.6.1.4 <i>En lo referente a los costes</i>	
1.6.1.5 <i>Puntos de corte y técnicas utilizadas en los principales estudios analizado en esta controversia</i>	
1.6.2 Punto de corte de la PCR en el tratamiento anticipado.....	53
1.6.2.1 <i>Número de copias, sensibilidad, y rapidez de la técnica</i>	
1.6.2.2 <i>Tasa de aumento de la carga viral y valor predictivo</i>	
1.6.2.3 <i>Frecuencia de monitorización</i>	
1.6.2.4 <i>Estado de inmunosupresión del paciente</i>	
1.6.3 Dosis de valganciclovir en el tratamiento anticipado.....	56
<b>1.7 Nuestra experiencia.....</b>	<b>58</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>59</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
<b>3.1 Población estudiada.....</b>	<b>60</b>
3.1.1 Criterios de inclusión.....	60
3.1.2 Criterios de exclusión.....	61

<b>3.2 Descripción de las variables.....</b>	<b>61</b>
<b>3.2.1 Variables epidemiológicas.....</b>	<b>61</b>
3.2.1.1 <i>Edad</i>	
3.2.1.2 <i>Sexo</i>	
3.2.1.3 <i>Raza</i>	
3.2.1.4 <i>Diabetes pretrasplante</i>	
3.2.1.5 <i>Grupo Sanguíneo</i>	
3.2.1.6 <i>Causa enfermedad renal primaria.</i>	
<b>3.2.2 Variables relacionadas con el trasplante.....</b>	<b>61</b>
3.2.2.1 <i>Número de trasplante</i>	
3.2.2.2 <i>Características de los donantes: vivo / cadáver, óptimo / subóptimo</i>	
3.2.2.3 <i>Número de incompatibilidades HLA</i>	
3.2.2.4 <i>Tiempo de Isquemia Fría</i>	
3.2.2.5 <i>% respuesta de anticuerpos frente al Panel de Reactividad Antigénica</i>	
3.2.2.6 <i>Inmunosupresión de inducción</i>	
3.2.2.7 <i>Retraso Función inicial del injerto</i>	
3.2.2.8 <i>Trasfusiones postrasplante</i>	
<b>3.2.3 Variables relacionadas con la inmunosupresión y el rechazo.....</b>	<b>62</b>
3.2.3.1 <i>Rechazo agudo</i>	
3.2.3.2 <i>Tratamiento del rechazo</i>	
3.2.3.3 <i>Tratamiento inmunosupresor</i>	
3.2.3.4 <i>Cambio de Inmunosupresión</i>	
<b>3.2.4 Variables con respecto al citomegalovirus.....</b>	<b>62</b>
3.2.4.1 <i>Incidencia de Infección / Enfermedad</i>	
3.2.4.2 <i>Tiempo de aparición</i>	
3.2.4.3 <i>Importancia de que el Donante sea serológicamente positivo o negativo para el CMV</i>	
3.2.4.4 <i>Infección por CMV: número de copias</i>	
3.2.4.5 <i>Enfermedad por CMV: tipo de afectación, número copias</i>	
3.2.4.6 <i>Viremias transitorias</i>	
3.2.4.7 <i>Viremias escapadas</i>	
3.2.4.8 <i>Casos de enfermedad tardía</i>	
3.2.4.9 <i>Recidivas</i>	

3.2.5	Variables relacionadas con el tratamiento con valganciclovir.....	63
3.2.5.1	<i>Duración del tratamiento</i>	
3.2.5.2	<i>Tiempo de negativización de la viremia</i>	
3.2.5.3	<i>Tiempo de negativización según la dosis usada para el control de la infección</i>	
3.2.5.4	<i>Efectos secundarios</i>	
3.2.5.5	<i>Aparición de resistencias</i>	
3.2.6	Variables relacionadas con los efectos indirectos.....	64
3.2.6.1	<i>Función renal: deterioro y causa</i>	
3.2.6.2	<i>Deterioro agudo de la función renal y causa</i>	
3.2.6.3	<i>Pérdida del injerto y causa</i>	
3.2.6.4	<i>Diabetes Mellitus de novo</i>	
3.2.6.5	<i>Infecciones oportunistas</i>	
3.3	<b>Protocolo de seguimiento.....</b>	<b>64</b>
3.3.1	Protocolo de tratamiento inmunosupresor.....	64
3.3.2	Protocolo de monitorización de PCR.....	66
3.3.3	Protocolo de manejo de la infección y la enfermedad por CMV.....	66
3.4	<b>Metodología para el estudio estadístico.....</b>	<b>68</b>

## 4. RESULTADOS

### COHORTE 1

4.1	Población estudiada.....	69
4.2	Variables epidemiológicas.....	70
4.2.1	Edad.....	70
4.2.2	Sexo.....	71
4.2.3	Raza.....	71
4.2.4	Diabetes pretrasplante.....	71
4.2.5	Grupo Sanguíneo.....	72
4.2.6	Causa enfermedad renal primaria.....	72
4.3	Variables relacionadas con el trasplante.....	73
4.3.1	Número de trasplante.....	73
4.3.2	Características de los donantes: vivo / cadáver, óptimo / subóptimo.....	73

4.3.3	Número de incompatibilidades HLA.....	74
4.3.4	Tiempo de Isquemia Fría.....	75
4.3.5	% respuesta de anticuerpos frente al Panel de Reactividad Antigénica.....	76
4.3.6	Inmunosupresión de inducción.....	77
4.3.7	Retraso Función inicial del injerto.....	77
4.3.8	Trasfusiones postrasplante.....	77
<b>4.4</b>	<b>Variables relacionadas con la inmunosupresión y el rechazo.....</b>	<b>78</b>
4.4.1	Rechazo agudo.....	78
4.4.2	Tratamiento del rechazo.....	80
4.4.3	Tratamiento inmunosupresor.....	80
4.4.4	Cambio de Inmunosupresión.....	81
<b>4.5</b>	<b>Variables respecto al CMV.....</b>	<b>82</b>
4.5.1	Importancia de que el Donante sea serológicamente positivo o negativo para el CMV.....	82
4.5.2	Incidencia de Infección / Enfermedad.....	83
4.5.3	Tiempo de aparición.....	83
4.5.4	Infección por CMV: número de copias.....	83
4.5.5	Enfermedad por CMV: tipo de afectación y número de copias.....	83
4.5.6	Viremias transitorias.....	84
4.5.7	Viremias escapadas.....	84
4.5.8	Casos de enfermedad tardía.....	86
4.5.9	Recidivas.....	86
<b>4.6</b>	<b>Variables relacionadas con el tratamiento con valganciclovir.....</b>	<b>88</b>
4.6.1	Duración del tratamiento.....	88
4.6.2	Tiempo de negativización de la viremia de la infección.....	89
4.6.3	Tiempo de negativización según la dosis usada para el control de la infección.....	89
4.6.4	Efectos secundarios.....	89
4.6.5	Aparición de resistencias.....	90
<b>4.7</b>	<b>Variables relacionadas con los efectos indirectos.....</b>	<b>91</b>
4.7.1	Función renal.....	91
4.7.2	Deterioro agudo de la función renal y causa.....	93
4.7.3	Pérdida del injerto y causa.....	94
4.7.4	<i>Diabetes Mellitus</i> de <i>novo</i> .....	95
4.7.5	Infecciones oportunistas.....	96

<b>4.8 En relación a la detección del CMV por viremia (PCR), punto de corte.....</b>	<b>97</b>
4.8.1 Viremia según infección o enfermedad.....	97
4.8.2 Validación del punto de corte.....	99

## **COHORTE 2**

<b>4.9 Población estudiada.....</b>	<b>100</b>
-------------------------------------	------------

<b>4.10 Estudio comparativo con relación a variables epidemiológicas.....</b>	<b>100</b>
-------------------------------------------------------------------------------	------------

Edad

Sexo

Raza

Diabetes pretrasplante

Grupo Sanguíneo

Causa enfermedad renal primaria

<b>4.11 Estudio comparativo con relación a variables relacionadas con el trasplante..</b>	<b>101</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Número de trasplante

Características de los donantes: vivo / cadáver, óptimo / subóptimo

Número de incompatibilidades HLA

Tiempo de Isquemia Fría

% respuesta de anticuerpos frente al Panel de Reactividad Antigénica (PRA)

Inmunosupresión de inducción

Retraso Función inicial del injerto

Trasfusiones postrasplante

<b>4.12 Estudio comparativo con relación a variables relacionadas con la inmunosupresión y el rechazo.....</b>	<b>102</b>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Rechazo agudo

Tratamiento del rechazo

Tratamiento inmunosupresor

Cambio de Inmunosupresión

<b>4.13 Estudio comparativo con respecto al CMV.....</b>	<b>102</b>
4.13.1 Incidencia de Infección / Enfermedad.....	102
4.13.2 Tiempo de aparición.....	104
4.13.3 Número de copias.....	104
4.13.4 Enfermedad por CMV: tipo de afectación y número de copias.....	105
4.13.5 Enfermedad tardía.....	106
4.13.6 Recidivas.....	106
<b>4.14 Estudio comparativo con relación al tratamiento con valganciclovir.....</b>	<b>107</b>
4.14.1 Duración del tratamiento.....	107
4.14.2 Tiempo de negativización.....	108
4.14.3 Efectos secundarios.....	108
4.14.4 Aparición de resistencias.....	109
<b>4.15 Estudio comparativo variables relacionadas con los efectos indirectos.....</b>	<b>109</b>
4.15.1 Función renal.....	109
4.15.2 <i>Diabetes Mellitus de novo</i> .....	111
4.15.3 Deterioro agudo de la función renal y causa.....	112
4.15.4 Pérdida del injerto y causa.....	112
4.15.5 Infecciones oportunistas.....	112

## 5. DISCUSIÓN

<b>5.1 Población estudiada.....</b>	<b>113</b>
5.1.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	113
<b>5.2 Descripción de las variables.....</b>	<b>114</b>
5.2.1 Variables epidemiológicas.....	114
5.2.2 Variables relacionadas con la inmunosupresión y el rechazo.....	114
5.2.2.1 <i>Rechazo Agudo</i>	

5.2.3 Variables con respecto al Citomegalovirus.....	115
5.2.3.2 Incidencia de Infección CMV	
5.2.3.3 Incidencia Enfermedad CMV	
5.2.3.4 Tiempo de aparición	
5.2.3.5 Enfermedad por CMV: tipo de afectación	
5.2.3.6 Infección/enfermedad por CMV: número de copias	
5.2.3.8 Viremias transitorias y viremias escapadas	
5.2.3.8 Casos de enfermedad tardía	
5.2.3.9 Recidivas	
5.2.4 Variables relacionadas con el tratamiento con valganciclovir.....	123
5.2.4.2 Duración del tratamiento	
5.2.4.3 Tiempo de negativización de la viremia	
5.2.4.3 Tiempo de negativización según la dosis usada para el control de la infección	
5.2.4.4 Efectos secundarios	
5.2.4.5 Aparición de resistencias	
5.2.5 Variables relacionadas con los efectos indirectos.....	126
5.2.5.2 Función renal: deterioro y causa	
5.2.5.2 Deterioro agudo de la función renal y causa	
5.2.5.3 Rechazo agudo	
5.2.5.4 Pérdida del injerto	
5.2.5.5 Diabetes Mellitus de novo	
5.2.5.6 Infecciones oportunistas	
5.3 ANALISIS FARMACOECONÓMICO.....	127
6. CONCLUSIONES.....	129
7. BIBLIOGRAFIA.....	131
8. ANEXOS.....	147

## ABREVIATURAS:

Abreviaturas más utilizadas durante todo el texto.

*PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.*

*BAL o LBA: Lavado broncoalveolar.*

*CMV: Citomegalovirus.*

*ECMV: Enfermedad por CMV.*

*ICMV: Infección por CMV.*

*I/ECMV: Infección/enfermedad por CMV.*

*VGCV: Valganciclovir.*

*GCV: Ganciclovir.*

*VAL: Valaciclovir.*

*ACV: Aciclovir.*

*TR: Trasplante renal.*

*TOS: Trasplante de órgano sólido.*

*HLA: Antígenos de leucocitos humanos.*

*CV: Carga viral.*

*Ig: Inmunoglobulina.*

*G-CFS: Factor estimulador de las colonias de granulocitos.*

*RA: Rechazo agudo.*

*FK: Tacrólimus.*

*MMF: Micofenolato.*

*CsA: Ciclosporina.*

*MPD: Metilprednisolona.*

*PD: Prednisona.*

*CE: Corticoesteroides.*

*m-TOR: Inhibidores de la m-TOR.*

*Eve: Everolimus.*

*Rapa: Rapamicina.*

*ATG: Anti Timoglobulinas.*

*RTX: Rituximab.*

*BSX: Baxilisimab.*

*PMF: Plasmaféresis.*

*PRA: Panel de Reactividad Antigénica.*

*Fig: Figura.*

*Tto: Tratamiento.*

*ns: No significativo.*

*N o N°: Número, Número.*

*Tº: Tiempo.*

*n: número de pacientes.*

*Aprox.: Aproximado.*

*Post Tx: Postrasfusión.*

*NA: No apuntadas.*





# 1 INTRODUCCION

### 1.1 Importancia del problema

El citomegalovirus (CMV) es el patógeno viral más importante y el que con mayor frecuencia complica el trasplante de órganos. Debido a esto, hay que seguir haciendo todos los esfuerzos que sean necesarios para prevenir y tratarlo de manera eficaz.

A pesar de todos los avances en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento en los últimos años todavía es la principal causa de morbimortalidad de origen viral en el trasplante renal, y aunque la mortalidad se ha reducido de manera muy importante, continúan apareciendo frecuentes casos de enfermedad grave, además de estar relacionado con efectos perjudiciales sobre el órgano trasplantado como son la menor supervivencia del injerto [1,2](#), el aumento del número de episodios de rechazo agudo y de la frecuencia de rechazo crónico [3](#), de aterosclerosis [4](#), de procesos linfoproliferativos [5](#), de costes sanitarios [6](#) y de infecciones oportunistas en el receptor de tipo bacteriano y fúngico [7](#).

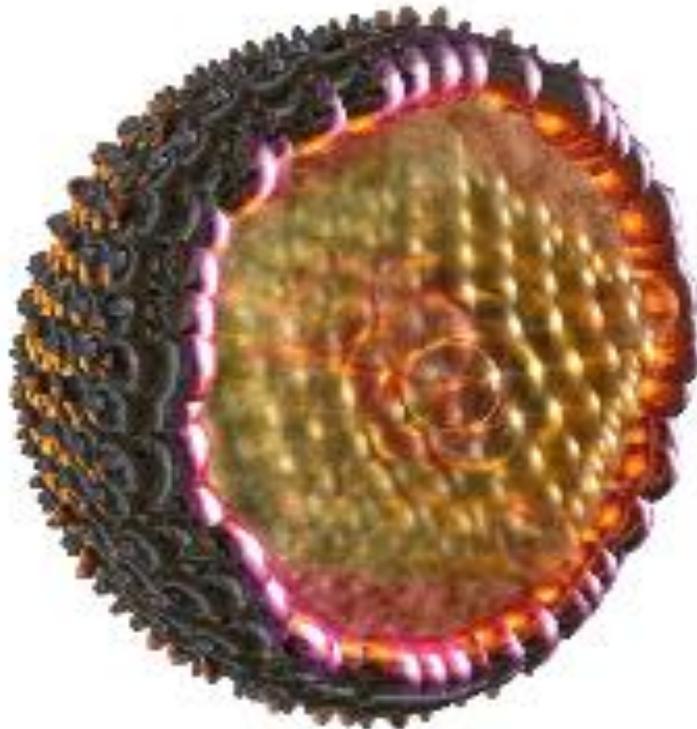
En el trasplante renal, la incidencia de infección por CMV en los primeros meses del postrasplante es alta, especialmente en receptores con serología IgG CMV negativa que reciben un injerto de un donante con serología positiva (D+/R-). En estos casos, el 30-60% de los pacientes desarrollan enfermedad por CMV, siendo el periodo de máxima incidencia entre el 1º y el 6º mes postrasplante. Aun así, en los pacientes de menor riesgo, receptores con serología IgG CMV positiva (D+ o -/R+), la infección puede aparecer hasta en un 30% de los pacientes, con una incidencia de enfermedad por CMV de un 8%, también máxima entre el 1º y el 6º mes postrasplante [8](#).

En la actualidad, uno de los temas más controvertidos en los grupos de trabajo y debate se sitúa en la elección del tratamiento profiláctico o anticipado como estrategias para los pacientes de riesgo moderado (R+). Ambas estrategias reducen la incidencia de enfermedad por CMV, cada una con sus fortalezas y debilidades. En resumen, la profilaxis introduce el coste económico y los efectos secundarios de la medicación; y la terapia anticipada no evita la replicación inicial del CMV y sus posibles efectos (aparición de enfermedad grave, efectos indirectos en relación con la viremia de bajo grado, etc.), y sí que reduce la medicación administrada y por tanto sus efectos adversos, pero impone una logística de monitorización que tiene implicaciones económicas y organizativas.

Intentar dilucidar la estrategia más adecuada en nuestro hospital para prevenir la enfermedad por CMV en estos pacientes es el objetivo principal de esta tesis [9-29,201](#).

### 1.2 El citomegalovirus

El CMV, que inicialmente se aisló en pacientes con enfermedad congénita de inclusión citomegálica, se identifica actualmente como un patógeno importante en todos los grupos de edad. Además de provocar defectos congénitos graves, el CMV en los niños mayores y en los adultos causa una amplia variedad de trastornos de características diversas, desde la infección subclínica asintomática hasta un síndrome de mononucleosis en sujetos sanos y una enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos. El CMV humano es uno de los diversos virus emparentados con especificidad de especie que originan enfermedades similares en distintos animales. Todos ellos producen células características aumentadas de tamaño; de ahí el nombre de citomegalovirus [30](#). **(Imagen 1)**



**Imagen 1** [30](#).

El CMV es un miembro del grupo de los herpes virus beta y cuenta con DNA de doble cadena, cuatro clases de mRNA, una cápside proteínica y una cubierta lipoproteínica **(Imagen 2 y 3)**. Como otros virus herpéticos, presenta una simetría icosaédrica, se replica en el núcleo celular y puede originar una infección lítica y productiva o una infección latente [30](#).

## INTRODUCCIÓN

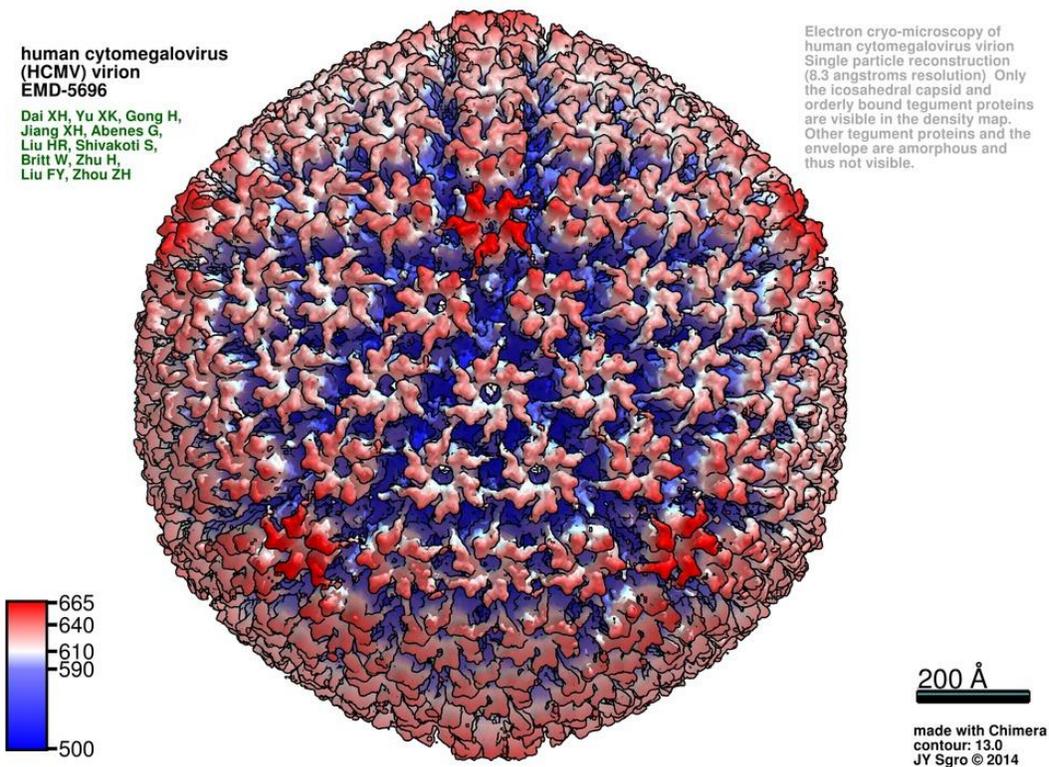


Imagen 2 30

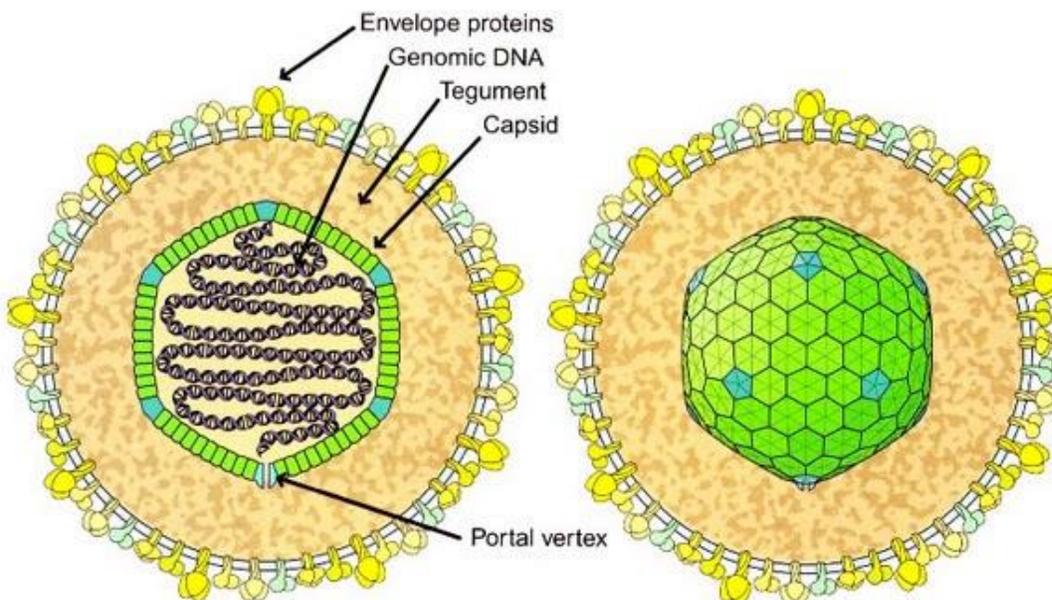


Imagen 3 30.

El CMV puede distinguirse de otros virus herpéticos por ciertas propiedades biológicas, como la variedad de hospedadores que infecta y el tipo de citopatología que provoca. La replicación del virus se acompaña de la

## INTRODUCCIÓN

producción de grandes inclusiones intranucleares y de inclusiones citoplásmicas más pequeñas (**Imagen 4**). Este virus parece replicarse *in vivo* en diversos tipos de células; en cultivos hísticos crece preferentemente en los fibroblastos. Aunque existen pocas pruebas de que el CMV sea oncógeno *in vivo*, en raras ocasiones es capaz de transformar los fibroblastos y se han identificado fragmentos de la transformación genómica [30](#).



**Imagen 4** [30](#).

### 1.2.1 Epidemiología

El CMV presenta una distribución mundial. En Estados Unidos, aproximadamente el 1% de los recién nacidos está infectado con CMV; este porcentaje es más elevado en muchos países menos desarrollados. El hacinamiento y la escasa higiene personal favorecen una propagación rápida. Las infecciones perinatales y al principio de la infancia son frecuentes. El virus puede hallarse en la leche, la saliva, las heces y la orina. Se ha comprobado la transmisión entre los niños pequeños de guarderías y se ha podido seguir su pista desde un niño pequeño infectado hasta una embarazada y de ahí al feto. Cuando un niño infectado introduce el CMV en el hogar, el 50% de los miembros de la familia predispuestos experimenta una seroconversión en los primeros seis meses. El CMV no se propaga fácilmente por contacto fortuito, sino que requiere de una exposición íntima repetida o prolongada para su transmisión. Al final de la adolescencia y en los adultos jóvenes, el CMV a menudo se transmite sexualmente y la propagación asintomática del virus en el semen o las secreciones cervicouterinas es frecuente. El virus permanece latente en las células de la serie mieloide, estimándose que a los 30 años hasta un 70% de la población ha desarrollado anticuerpos contra el CMV. La transfusión de sangre completa o de ciertos hemoderivados con leucocitos viables también puede transmitir el CMV, con una frecuencia del 0,14 al 10% por cada unidad transfundida. Una vez infectado, el individuo probablemente sea portador del virus toda la vida. La infección suele permanecer en estado latente, sin embargo, los síndromes de reactivación del CMV aparecen con frecuencia si se produce un deterioro de la inmunidad medida por linfocitos T, como sucede después de un trasplante de órgano o en asociación con una neoplasia linfóide o con alguna inmunodeficiencia adquirida. La mayor parte de las infecciones primarias por CMV en receptores de trasplante son el resultado de la transmisión del virus en el propio injerto. En los receptores de trasplante CMV-seropositivos, la infección es el resultado de la reactivación del virus latente o, con menor frecuencia, de la reinfección por una nueva cepa de CMV [30](#).

## INTRODUCCIÓN

### 1.2.2 Patogenia

La infección primaria en los niños mayores o en los adultos a menudo se acompaña de una respuesta energética de los linfocitos T que puede contribuir al desarrollo de un síndrome de mononucleosis similar al observado tras la infección por el virus de Epstein-Barr. El dato característico de esta infección es la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica; estas células son predominantemente linfocitos TCD8+ activados. Además, la activación policlonal de las células B por el virus contribuye a la aparición de factores reumatoides y de otros autoanticuerpos durante la mononucleosis por CMV.

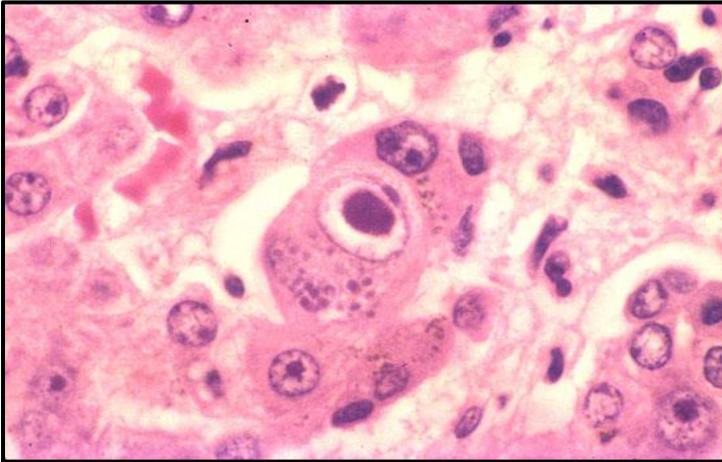
Una vez adquirido el virus mediante una infección primaria asintomática o sintomática, el CMV persiste indefinidamente en los tejidos del hospedador. Los sitios de infección latente o persistente probablemente incluyan muchos tipos de células y órganos diversos. Los estudios de autopsia sugieren que los pulmones, las glándulas salivales y el intestino pueden ser zonas de infección latente.

Si la respuesta por células T del hospedador se alteran por una enfermedad o por inmunodepresión iatrógena, el virus latente puede reactivarse y causar diversos síndromes. La estimulación antigénica prolongada en presencia de inmunodepresión (p. ej. tras un trasplante) parece constituir una situación ideal para la activación del CMV, y la aparición de una enfermedad por dicho virus. Ciertos depresores especialmente potentes de la inmunidad por células T, como la globulina antitimocito, se asocian con una tasa elevada de síndromes clínicos por CMV que pueden seguir a la infección primaria o a la reactivación. El propio CMV puede contribuir a una mayor hiporreactividad de los linfocitos T, que a menudo precede a la sobreinfección por otros agentes oportunistas, como *Pneumocystis* o la aspergillosis pulmonar invasiva. En los pacientes inmunodeprimidos con neumonía intersticial grave es frecuente encontrar simultáneamente CMV y *Pneumocystis* 30.

### 1.2.3 Anatomía patológica

Las células citomegálicas *in vivo* (que se supone son células epiteliales infectadas) son dos a cuatro veces mayores que las células circundantes y, a menudo, contienen inclusiones intranucleares de 8 a 10  $\mu\text{m}$  de ubicación excéntrica, rodeadas de un halo claro, con aspecto de “ojo de lechuza” (**Imagen 5**). En ocasiones, se descubren también inclusiones citoplásmicas granulosas de menor tamaño. Las células citomegálicas se encuentran en numerosos órganos, como las glándulas salivales, los pulmones, el hígado, los riñones, el páncreas, las suprarrenales y el sistema nervioso central.

## INTRODUCCIÓN



**Imagen 5 30.**

La reacción inflamatoria de tipo celular a la infección consta de células plasmáticas, linfocitos y monocitos-macrófagos. En ocasiones aparecen reacciones granulomatosas, especialmente en el hígado. Las reacciones inmunopatológicas pueden contribuir a la enfermedad por CMV. Se han descrito inmunocomplejos en lactantes infectados, a veces en asociación con glomerulopatías relacionada con el CMV. También se ha observado glomerulopatías por inmunocomplejos en algunos enfermos con infección por CMV después de un trasplante renal [30](#).

### 1.3 El citomegalovirus en el trasplante renal

#### 1.3.1 Factores de riesgo

La infección por CMV aparece entre el 30% y el 80% de los receptores de trasplante de órgano sólido, pero su incidencia y la presencia de síntomas enfermedad pueden variar mucho en función del tipo de trasplante, la presencia de los factores de riesgo asociados (**Tabla 1**) y las estrategias de prevención.

##### 1.3.1.1 Tipo de trasplante

En cuanto al tipo de órgano trasplantado, el inicio de la enfermedad por CMV es más frecuente, y normalmente más grave, en el intestino, páncreas y pulmón que en trasplantes de hígado, corazón y riñón. Esta mayor incidencia de la enfermedad por CMV en el trasplante de determinados órganos podría ser debido al hecho de que este tipo de aloinjertos tienen abundante tejido linfocitario o macrófagos con altas cargas de CMV latente [36-38](#). Por la misma razón, los trasplantes combinados renales (renopancreático, cardiorenal) son de más riesgo [38,41](#).

##### 1.3.1.2 Tipo de inmunosupresión

El período de máximo riesgo está entre el primero y el sexto mes postrasplante, siendo la máxima incidencia entre el segundo y el tercer mes, asociado al periodo de mayor inmunosupresión. Sin embargo, algunos factores pueden alterar esta cronología, ya sea haciendo que la infección se reactive al inicio de trasplante, como en el caso del tratamiento de inducción con anticuerpos monoclonales OKT3, o que la infección se retrase, por ejemplo, en pacientes que reciben profilaxis universal [31](#).

Los inmunosupresores que se utilizan para prevenir el rechazo y retardar o mitigar la respuesta inmunológica humoral específica y/o celular, permiten la replicación no controlada del virus latente. Entre los inmunosupresores que muestran esta actividad se incluyen la metilprednisolona a dosis altas, agentes antilinfocitos tales como antilinfocitos (ALG) y las globulinas antitímocitos (ATG), los anticuerpos monoclonales como el OKT3 [43,44,45](#), y el micofenolato mofetil [46,47](#).

El uso de anticuerpos anti-linfocitos para la terapia de inducción, o para tratar el rechazo, pueden aumentar la tasa de infección por CMV de tres a cuatro veces más, especialmente en pacientes seropositivos [48](#). El mecanismo podría estar relacionado con la fiebre y la liberación del factor de necrosis tumoral alfa, el agotamiento de los linfocitos T auxiliares y la inversión del coeficiente CD4/CD8. Los anticuerpos monoclonales anti-CD25 como el basiliximab y el daclizumab no se han asociado con un mayor riesgo de infección por CMV o enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado que alemtuzumab sí es un factor de riesgo cuando se usa para tratar el rechazo en el trasplante renal [49,50](#). La ciclosporina, el tacrolimus y la prednisona a dosis convencionales parece que normalmente no reactivan las formas latentes de CMV, aunque sí pueden aumentar su replicación [51](#). El uso del micofenolato de mofetilo en pacientes con trasplante de riñón ha reducido significativamente la incidencia de rechazo, pero parece que se acompaña

## INTRODUCCIÓN

de un mayor riesgo de enfermedad por CMV, particularmente a nivel intestinal [46,47](#). Por otro lado, parece que la utilización de mTOR (sirolimus y everolimus) [29,52,53,200](#) utilizados en el trasplante de riñón, se han asociado con una menor incidencia de infección por CMV, corroborándose en la revisión realizada por Mallat et al. y en el ensayo clínico hecho por Tedesco-silva [219, 220, 241](#), aunque en otros estudios no está tan claro [240](#).

### *1.3.1.3 Estado serológico del receptor, inmunidad natural y otros factores*

En la infección primaria, la falta de inmunidad específica del receptor conduce al aumento de la replicación viral, que normalmente se asocia con el desarrollo de enfermedad por CMV. En las reactivaciones, la inmunidad humoral y la inmunidad celular del receptor reducen el proceso de replicación del virus con el posterior descenso de la incidencia y gravedad de la enfermedad, que se desarrolla entre el 10% al 20% de los pacientes. En reinfecciones, la reactivación in situ del CMV en el órgano trasplantado, además de producir la enfermedad hasta en el 30% de pacientes, pueden dar inicio a una enfermedad terminal en el órgano trasplantado [32](#).

El riesgo de enfermedad por CMV es el resultado del equilibrio entre la cantidad de virus presente o la carga viral y la capacidad de respuesta inmunológica humoral y celular del receptor. Factores tales como el rechazo [33](#) o coinfecciones [34](#), que van acompañados de la producción y secreción de citoquinas, y de la activación de la cascada inflamatoria, puede estimular la replicación del CMV latente [35](#).

Por otro lado, hay que decir, que el trasplante de un órgano de un donante seropositivo a un receptor seronegativo (D+/R-) ha demostrado ser el principal factor de riesgo para la enfermedad por CMV [36-40](#), y en el lado opuesto aquellos receptores seronegativos que reciban un órgano de un donante seronegativo (D-/R-) tienen un riesgo muy bajo de contraer la infección a menos que se infecten de manera primaria recibiendo por ejemplo la transfusión de un hemoderivado sin filtro leucocitario de un paciente seropositivo [41,42](#).

También el grado de replicación viral se ha asociado directamente con el desarrollo de la enfermedad por CMV, siendo las infecciones más sintomáticas y severas las que se acompañan de cargas virales más altas [41,43](#).

Algunos estudios observacionales en el trasplante de hígado y el riñón de trasplante han demostrado que la reactivación y la replicación de otros virus como el virus del herpes beta, o el virus del herpes humano tipo 6 y 7, también están asociados con la enfermedad por CMV [54-56](#). Del mismo modo, otros factores tales como la edad del donante mayor 60 años [29](#), el trasplante de riñón de cadáver, los receptores femeninos, el retrasplante, la necesidad de múltiples transfusiones y la utilización de profilaxis o tratamientos inadecuadamente cortos, se han asociado con una mayor incidencia de infección por CMV [41](#). Por otra parte, parece que también factores tales como la hipotermia intraoperatoria, el estrés asociado con la cirugía o con situaciones críticas, y las infecciones bacterianas postcirugía también se han relacionado con una mayor replicación del CMV [57,58](#).

## INTRODUCCIÓN

### 1.3.1.4 Factores genéticos

Posteriormente al inicio de este estudio, un creciente grupo de evidencia experimental sugiere que los polimorfismos de nucleótido único (SNP) en varios genes están implicados en la activación o regulación de la respuesta inmune innata, y pueden tener un impacto en la susceptibilidad y la evolución clínica de ciertas infecciones virales crónicas. En el trasplante de órgano sólido, un número de SNPs en los genes de donantes y/o receptores que codifican el reconocimiento de patrones moleculares y receptores como la lectina de unión a manosa [MBL], ficolina-2, o receptores tipo toll-like (TLR 2 y 4), o citoquinas (Interleucina [IL] 12, IL-10, interferón [IFN]  $\gamma$ , IFN-L3 o IL28B), o las proteínas asociadas a la membrana de regulación inmune (human programmed death-1 [PD-1]), se han relacionado con un mayor riesgo de infección por CMV, o con una mayor incidencia de síndrome viral por CMV o a enfermedad del tejido invasivo por CMV entre las diferentes poblaciones de trasplante de órganos [59-68](#). SNPs en otros genes relacionados con la inmunidad pertinentes, como los que codifican quimiocinas (motivo C-C) receptor 5 (CCR5), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), IL10, TLR9, o la molécula-3- específica de adhesión entre células dendríticas (DC-SIGN), también ha sido demostrado que ejercen una influencia, ya sea en el riesgo de infección o enfermedad, o sobre la dinámica de replicación del CMV en el trasplante alogénico de células madre (alo-SCT) y en pacientes críticamente enfermos [69-72](#). Para explorar más a fondo el impacto potencial de SNPs en los genes críticamente involucrados en el trasplante de órgano sólido, en un estudio español publicado en 2015 se investigó el efecto individual y combinado de polimorfismos de SNPs en siete genes seleccionados implicados en la respuesta inmune: CCR5, MCP1, IL10, TLR2, TLR9, DC-SIGN y genes IL28B. Aquellos pacientes que albergan genotipo alelo T en IL28B o genotipo TT en TLR9, tuvieron una menor incidencia de la infección, mientras que el genotipo GG en DC-SIGN producía el efecto contrario. Además, se encontró una asociación independiente entre el número de genotipos SNP desfavorables del paciente y la incidencia de la infección por CMV.

Se ha comprobado que el tener CD8 específicos CMV-IFN- $\gamma$  > 0,25% células antes del trasplante, 0,15% a las dos semanas postrasplante, o 0,25% a las cuatro semanas postrasplante puede identificar a los pacientes que mejor controlarán la infección por CMV y precisan menos monitorización y son mejor candidatos para una posible terapia preventiva [215, 239](#).

También se ha visto que la vía de señalización de NF - kB está muy involucrada en la patogénesis de la infección por CMV, y se ha estudiado como el polimorfismo funcional promotor-94ins/ del ATTG del NFKB1 se ha asociado con bajos niveles intracelulares de la proteína y mayor riesgo de infección en el periodo posterior al trasplante [238](#).

### 1.3.1.5 Inmunosenescencia

Por último, hablar del fenómeno de la inmunosenescencia que ha sido demostrado en la población de más edad y puede aumentar tasas de mortalidad. Esta condición implica la desregulación del sistema inmunológico que afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, particularmente con respecto a la respuesta de las células T [229](#).

## INTRODUCCIÓN

La inmunosenescencia también se asocia con la disminución de la capacidad de respuesta a la inmunización de la vacuna, una mayor incidencia de infecciones, y desarrollo tumoral. Además, puede aumentar las tasas de mortalidad en la población de trasplante anciana.

Otros mecanismos intrínsecos responsables de la inmunosenescencia son el desequilibrio en la población de las células T CD4, con disminución de células T no específicas como resultado de la involución tímica y la alta acumulación de células T efectoras de memoria CD8 diferenciadas que demuestran un inmunofenotipo que consiste en la baja expresión de moléculas coestimuladoras (CD27 y CD28- CD45RA+) [230,231](#). También es posible detectar un menor porcentaje de células T efectoras (CD28+ CD27+ CD45RA-) así como telómeros más cortos en pacientes con inmunosenescencia [232](#).

La infección por CMV ha sido implicada en la intensificación de la inmunosenescencia en individuos sanos. Después de una infección aguda, el virus permanece latente y puede reactivarse en condiciones de inmunosupresión, lo que lleva a una importante expansión oligoclonal de células T CD8 específicas de CMV que no producen interferón gamma siendo anérgicos (CD28- CD27- CD45RA+). Por otra parte, la respuesta inmune a otros estímulos antigénicos es pobre y favorece la reactivación viral causando una reducción en el número de células T (CD28+ CD27+ CD45RA-) efectoras contra otros antígenos, lo que hace que estos pacientes sean más susceptibles a otras infecciones y tumores [229](#).

Un estudio previo sobre receptores de trasplante evaluó el fenotipo de células T CD8 específicas de CMV y su relación con la edad y replicación del CMV después del trasplante. Los resultados mostraron un aumento en las células T CD8 específicas de CMV (CD27- CD28-) en pacientes con replicación de CMV que fueran menores de 50 años de edad. Además, la proporción de las subpoblaciones fueron similares a las observadas en pacientes mayores 50 años sin replicación, apoyando la teoría de que la replicación de CMV puede causar cambios fenotípicos en los individuos jóvenes que son similares a los cambios causados por el envejecimiento [233](#).

### *1.3.1.6 Resumen de los factores de riesgo*

En la tabla 1 se resumen todos los factores de riesgo que han aparecido en las últimas publicaciones según la revisión de la GESITRA-SEIMC/REIPI del 2011.

Risk factors of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant patients.
<p><b>Primary infection in seronegative recipients (D+/R-) from</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Transplanted organ</li> <li>■ Blood derivatives</li> </ul>
<p><b>Factors favoring the reactivation of cytomegalovirus in recipients</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stress</li> <li>■ Surgery</li> <li>■ Intraoperative hypothermia</li> <li>■ Sepsis or severe bacterial infections (pneumococcus or gram-negative bacteria)</li> <li>■ Co-infections caused by other viruses</li> <li>■ Herpes virus 6 (HHV6)</li> <li>■ Herpes virus 7 (HHV7)</li> </ul>
<p><b>Factors favoring progression to CMV disease</b></p> <p><i>Immunosuppressants</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ OKT3, anti-thymocyte globulins, anti-lymphocyte globulins</li> <li>■ Mycophenolate, azathioprine</li> <li>■ Methylprednisolone</li> <li>■ Alemtuzumab</li> <li>■ Viral load</li> <li>■ Immunomodulation</li> <li>■ Herpes virus 6 (HHV6)</li> <li>■ Herpes virus 7 (HHV7)</li> </ul> <p><i>Immunological factors favoring CMV infection</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mutations in TLR2 and TLR4 genes</li> <li>■ Deficiency of mannose-binding lectin or genotype associated with low production of same</li> </ul> <p><i>Factors that reduce CMV disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recipient immunity against CMV prior to transplant</li> <li>■ Immunosuppressants: mTOR inhibitors (sirolimus and everolimus)</li> <li>■ Anti-viral prophylaxis or with immunoglobulin</li> <li>■ Pre-emptive antiviral treatments</li> </ul>

**Tabla 1.** Resumen de los factores de riesgo asociados a la ECMV en el TOS [27](#).

A continuación, se enumeran las conclusiones sobre los factores de riesgo en relación a la ECMV y el grado de recomendación según el método GRADE (**ANEXO I**), según las guías de consenso publicadas por el GESITRA-SEIMC/REIPI 2011 [27](#).

Los principales factores de riesgo de enfermedad por CMV dependen de la condición serológica del donante y del receptor, el tipo de órgano trasplantado y el grado de inmunosupresión del receptor una vez que el órgano ha sido trasplantado.

1. El trasplante de un donante seropositivo a un receptor seronegativo (D+/R-) es uno de los principales factores de riesgo (AI).
2. El trasplante de intestino, páncreas y el trasplante de pulmón tienen un mayor riesgo de enfermedad por CMV que otros trasplantes (AI).
3. Algunos inmunosupresores como esteroides [43](#), anti-linfocitos, y anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de inducción o de prevención del rechazo [44,45](#) se asocian con una mayor incidencia de enfermedad por CMV (AI).

## INTRODUCCIÓN

### 1.3.2 Infección

#### 1.3.2.1 Infección inactiva

Consiste en la detección de la infección previa por CMV (definida por el estado serológico IgG positivo) en ausencia de marcadores de replicación activa (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] negativa o antigenemia negativa) y en ausencia de clínica.

#### 1.3.2.2 Infección activa

Se define como la detección de cualquier viremia, en la mayoría de los estudios se considera infección cuando la viremia por PCR es > 1000 copias en sangre [11](#), [41](#), [73-75](#).

### 1.3.3 Enfermedad

La enfermedad por CMV se define cuando el paciente desarrolla síntomas o signos compatibles, asociados a la detección del virus en sangre o en el tejido afectado.

El virus puede producir un síndrome viral o, con menor frecuencia, una enfermedad invasiva con afectación de distintos órganos como podemos ver en la tabla 2.

#### 1.3.3.1 Síndrome viral

Los síndromes producidos por el CMV en el trasplante renal suelen comenzar con fiebre prolongada, malestar, anorexia, cansancio, sudores nocturnos y artralgias o mialgias. Durante estos episodios pueden observarse trastornos de la función hepática, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica.

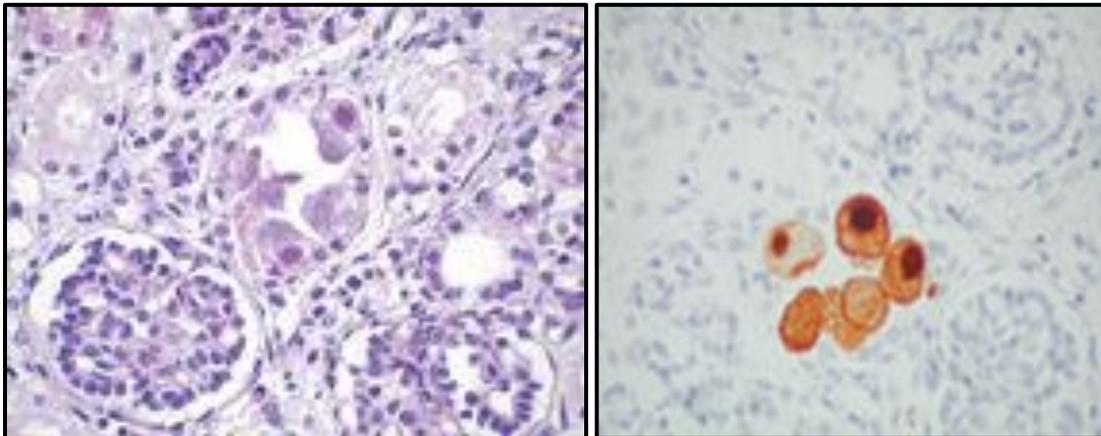
Lo definiríamos como la presencia de fiebre superior a 38°C (durante al menos 2 días en un periodo de 4 días) junto con la presencia de leucopenia, trombopenia o incremento de transaminasas asociado a la detección de CMV en sangre [11](#), [41](#), [73-75](#).

#### 1.3.3.2 Afectación visceral

La sintomatología de la afectación visceral depende del órgano invadido (**Tabla 2**), lo más frecuente es que se asocie a la aparición de replicación viral en sangre, aunque en algunos casos ésta no se detecta, confirmando la afectación con la detección del virus por PCR en el órgano aun siendo la viremia negativa en sangre. Esto ocurre sobre todo cuando la afectación es digestiva.

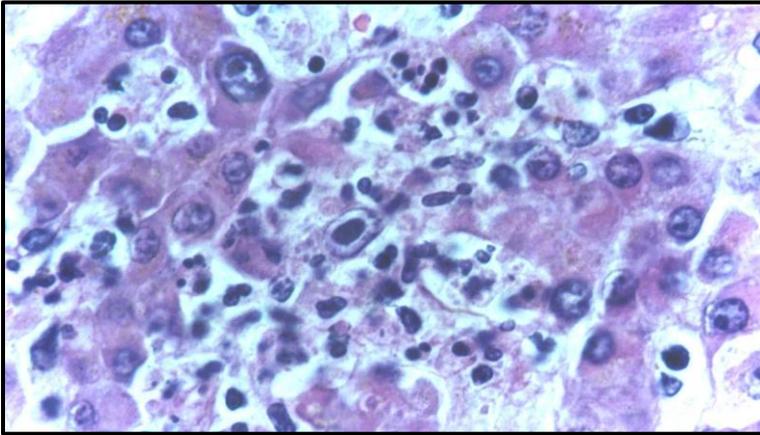
1. Síndrome viral: fiebre, artromialgias, leucopenia, cefalea
2. Enfermedad invasiva:
  - Frecuentes: gastrointestinales (gastritis, colitis) y hepatitis leve
  - Poco frecuentes: hepatitis grave, neumonitis, encefalitis, pancreatitis, nefritis, carditis
  - Excepcional: retinitis

**Tabla 2:** Enfermedad por CMV. Síntesis de los principales cuadros clínicos.



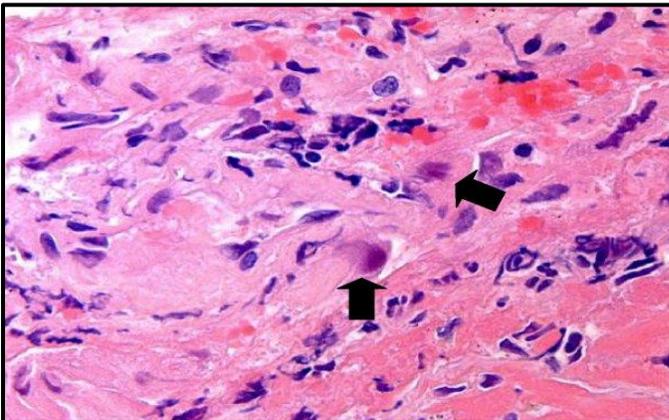
**Imagen 6** A) Células tubulares renales con inclusiones diagnósticas de infección por citomegalovirus. Las células se hacen más grandes (citomegalia) y muestran una inclusión eosinófila intranuclear con un halo claro periférico (en ojo de búho) y múltiples inclusiones intracitoplasmáticas basófilas (HE, x60). B) La inmunohistoquímica demuestra la presencia de antígenos de citomegalovirus en las células diagnósticas (HE, x60) [30](#).

## INTRODUCCIÓN

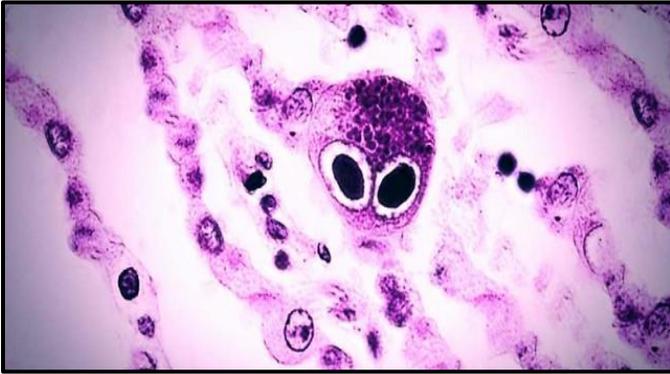


**Imagen 7.** Hígado. Presencia de inclusiones citomegálicas e inflamación aguda. HE x40 [30](#).

La aparición de taquipnea, hipoxia y tos no productiva señalan la afección del aparato respiratorio. El examen radiológico del pulmón a menudo pone de manifiesto la presencia de infiltrados bilaterales intersticiales o reticulonodulares, que se inician en la periferia de los lóbulos inferiores y se extienden hacia arriba y al centro; es menos frecuente observar patrones segmentarios localizados, nodulares o alveolares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la infección por *Pneumocystis*, con infecciones por otros patógenos virales, bacterianos o micóticos, con la hemorragia pulmonar y con las lesiones secundarias a radiación o al tratamiento con fármacos citotóxicos [30](#). **(Imagen 8)**



## INTRODUCCIÓN

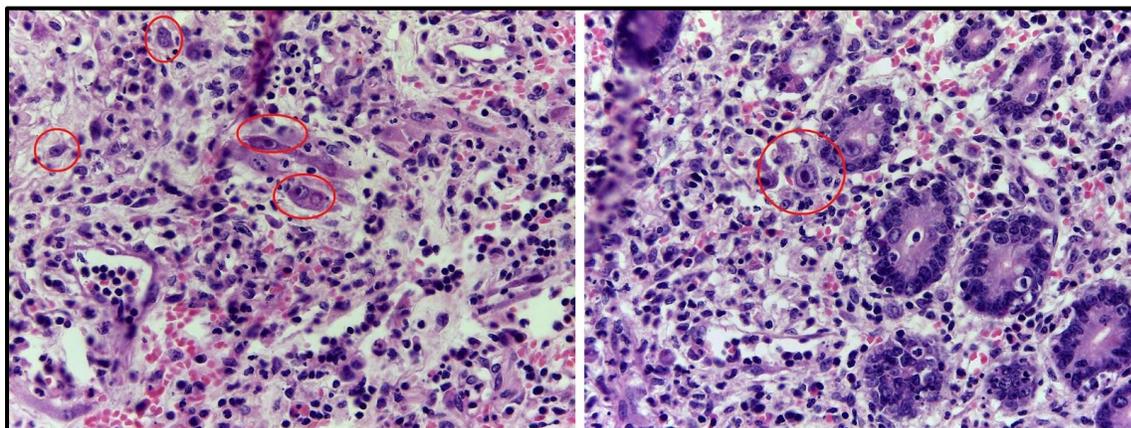


**Imagen 8.** A). Muestra de la biopsia pulmonar con inclusiones citoplasmáticas características de la infección por citomegalovirus (flechas negras). B). Inclusiones de CMV en los neumocitos del pulmón. C). Radiografía de tórax con patrón típico neumonitis por CMV [30](#).

La infección digestiva por CMV puede ser localizada o extensa y ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeprimidos. Aparecen úlceras en el esófago, el estómago, el intestino delgado o el colon que pueden evolucionar hacia una hemorragia o hacia una perforación. La infección por CMV puede desencadenar la exacerbación de una colitis ulcerosa subyacente. La hepatitis es frecuente, y se han descrito colecistitis alitiásicas y suprarrenalitis asociadas con citomegalovirus [30](#). **(Imagen 9)**

En 2007 se publicó un caso de una paciente con debut de una ECMV a los 13 años del trasplante renal, con aparición de una úlcera gástrica en la cisura menor con signos de displasia grave con aspecto neoplásico que en la anatomía patológica aparecieron inclusiones citomegálicas compatibles con un CMV que se resolvió completamente tras tratamiento de este [257](#).





**Imagen 9.** A. Imagen intraoperatoria de la pieza reseçada. Se ha realizado la apertura del asa de intestino delgado reseçada y puede observarse la ulceración origen del sangrado. B. Imagen histológica con H-E (hematoxilina-eosina)  $\times 400$ . Inclusiones citomegálicas (flechas) en el interior de las células intestinales deplecionadas de moco. Rodados por un círculo rojo, células típicas con inclusiones [30](#).

El CMV rara vez es causa de meningoencefalitis. Generalmente aparece una ventriculoencefalitis caracterizada por déficit de los pares craneales, nistagmo, desorientación, letargo y ventriculomegalia. También puede provocar una polirradiculopatía progresiva subaguda, que a menudo es reversible si se identifica y se trata pronto.

La retinitis por CMV, aunque muy excepcional en pacientes trasplantados, puede ser una causa de ceguera en los enfermos inmunodeprimidos. Las lesiones iniciales consisten en pequeñas zonas blancas y opacas de necrosis retiniana granulosa que se extienden centrifugamente y que posteriormente se acompañan de hemorragias, revestimiento vascular y edema retiniano. (**Imagen 10**). Esta retinopatía por CMV debe diferenciarse de la originada por otros procesos, entre ellos la toxoplasmosis, la candidiasis y la infección por el virus del herpes simple [30](#).



**Imagen 10** [30](#).

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones fatales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y afectación de múltiples sistemas orgánicos. Son característicos los infiltrados pulmonares progresivos, la pancitopenia, la hiperamilasemia y la hipotensión, a menudo acompañados de una sobreinfección terminal por bacterias, hongos o protozoos. En la autopsia con frecuencia existe una extensa necrosis suprarrenal con inclusiones de CMV, así como afección de muchos otros órganos [30](#).

En la siguiente tabla (**Tabla 3**), se definen con más detalle las diferentes afectaciones de la enfermedad por CMV y su diagnóstico de confirmación.

Disease	Presumed diagnosis	Confirmation
CMV syndrome	The presence of one or more of these signs: fever > 2 days, malaise, leukopenia, > 5% atypical lymphocytes, thrombocytopenia, and increased aminotransferases (> 2-fold, except in liver transplantation) plus evidence of active CMV infection	Clinical and laboratory evidence of CMV infection without confirmation of other etiology
Pneumonia	The presence of signs and symptoms of pneumonia (fever, cough, dyspnea, hypoxemia, X-ray changes) plus evidence of CMV infection in the blood and/or bronchoalveolar lavage	Lung disease manifestations plus the presence of CMV in lung tissue based on immunohistochemistry with or without evidence of active CMV infection in the blood or bronchoalveolar lavage
Gastrointestinal disease (esophagitis, gastritis, enterocolitis, colitis)	The presence of signs and symptoms of gastrointestinal compromise plus endoscopic signs of mucosal lesions and evidence of active CMV infection in the blood	Gastrointestinal manifestations plus the detection of CMV in gastrointestinal tissues by immunohistochemistry
Hepatitis	An increase in liver enzymes and bilirubin levels (> 2-fold) in the absence of other known causes plus evidence of CMV in the blood	The presence of increased liver enzymes and bilirubin levels plus the presence of CMV in liver tissue, as determined by immunohistochemistry; note that the presence of hepatitis and CMV in the blood, without histological confirmation of CMV in liver tissue, does not allow for the diagnosis of hepatic invasive disease
Central nervous system disease	Neurological signs and symptoms in the absence of other known causes plus evidence of CMV (as detected by RT-PCR) in the cerebrospinal fluid	Neurological signs and symptoms plus evidence of CMV in brain tissue, as detected by immunohistochemistry
Retinitis	Not applicable	Typical CMV lesions on the retina, as confirmed by an ophthalmologist
Invasive disease in other organs (e.g., nephritis,	The presence of organ dysfunction in the absence of other known causes plus evidence of CMV in the blood	The presence of organ dysfunction plus the presence of CMV in the target organ tissue, as detected by

**Tabla 3.** Diferentes afectaciones orgánicas por enfermedad por CMV y diagnóstico [76](#).

### 1.3.3.3 Enfermedad tardía

Se considera cuando aparece después del 3<sup>er</sup>-6<sup>o</sup> mes, se ha asociado con mal pronóstico, con una reducción en la supervivencia del injerto y una mayor mortalidad. Se describe generalmente en pacientes de alto riesgo que han recibido profilaxis universal una vez ha concluido el periodo (pacientes D+/R-, o pacientes que han recibido altas dosis de inmunosupresión) de administración del fármaco, siendo la incidencia en este grupo de pacientes entre el 16 y el 37% dependiendo de la duración de la terapia preventiva [77](#), [236](#).

En el estudio de Kaminski et al, se ha demostrado que las células T sin receptores V $\delta$ 2 son claves en el control de la infección por CMV [78-80](#). Aunque el subconjunto más común de células T son las que presentan receptores V $\delta$ 2 y regiones variables V $\gamma$ 9, el subconjunto de células T que se caracterizan por tener

## INTRODUCCIÓN

receptores V $\delta$ 1, V $\delta$ 3 o V $\delta$ 5 y no V $\delta$ 2 sufren una expansión masiva en sangre periférica como respuesta a la infección por CMV que no presentan con otras infecciones virales [78](#), [81](#). Se ha demostrado que esta expansión está relacionada con la resolución de la infección por CMV, observándose un mayor riesgo de recurrencia al final del tratamiento del CMV en ausencia de ésta [82](#). Todo esto se ha utilizado en varios estudios para evaluar la respuesta a la profilaxis universal en pacientes trasplantados y la evolución de la infección por CMV tardía en estos pacientes [212](#).

También se ha estudiado los niveles de IL-10 para predecir el riesgo de desarrollar enfermedad tardía tras la profilaxis, y aunque estos niveles pueden variar por multitud de razones, parece que podría ser un buen predictor en estos casos [237](#).

### 1.3.4 Efectos indirectos

La replicación viral asintomática puede producir lo que se denomina como efectos indirectos, que se asocian a una reducción de la supervivencia a largo plazo del injerto y del receptor [83](#). Esta acción indirecta explicaría la frecuente asociación con otras infecciones bacterianas o fúngicas, la reactivación de otras infecciones virales como herpes simple, varicela zoster, virus de Epstein-Barr (asociado con los síndromes linfoproliferativos asociados al trasplante) o herpes virus humanos (HHV-6, -7, -8), también con la aparición de enfermedades oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* o la aspergillosis pulmonar invasiva, u otras infecciones por Nocardia, o Listeria. También se asocia al rechazo agudo y a la nefropatía crónica del injerto [84](#), la diabetes *mellitus* [1](#), [202](#) o la enfermedad coronaria [75](#), [203](#). Hartmann y cols. [84,85](#).

#### 1.3.4.1 Fisiopatología

Se ha demostrado que el CMV produce alteraciones a diferentes niveles: diferenciación celular; reparación del ADN; regulación del ciclo celular; apoptosis; migración celular; metabolismo lipídico; trombogénesis y angiogénesis; evasión inmune. Recientemente se considera que algunos efectos indirectos (lesión renal) también pueden ser ocasionados por la infección persistente subclínica a nivel del propio injerto renal [41,12](#).

Se ha demostrado que la respuesta inicial de células T se correlaciona con la duración y la gravedad de la reactivación del CMV [87](#). El mantenimiento de la defensa del huésped inmunocompetente frente a CMV depende de la activación y la expansión de las células T citotóxicas CD8+ (CTL). Los péptidos virales pp65 y pp150 estimulan la producción de INF-gamma y promueven la proliferación de las CTL antígeno-específicas, de manera que se consigue un control efectivo de la replicación viral. También es importante el reconocimiento de los productos virales procedentes del gen IE-122, [95](#). Estudios de transferencia adoptiva han demostrado que la transfusión de células T específicas para CMV son capaces de reconstituir la actividad de CTL anti-CMV en pacientes inmunosuprimidos [86](#). Las células T CD4+ también influyen en la inmunidad frente a CMV. Existen datos que sugieren que el orden de producción de citocinas por las células T CD4+ influye en la actividad antiviral de las CTL [87,88](#). La capacidad del virus de escapar a los mecanismos de defensa inmunológicos es multifactorial y se debe a un efecto inmunomodulador del virus sobre el sistema inmunológico del huésped. Este efecto inmunomodulador se produce por tres mecanismos: alteración en la

## INTRODUCCIÓN

replicación celular, alteración en el mecanismo de señalización celular y escape inmunológico. Las células infectadas por CMV se immortalizan por la inhibición de la apoptosis inducida por Bcl [89,90](#). El CMV produce alteración en la glucosilación y plegado de las proteínas intracelulares, con lo que se alteran los mecanismos de señalización intracelular que son claves en el reconocimiento antigénico [89](#). Además, el CMV interrumpe el desarrollo del receptor de células T, del complejo mayor de histocompatibilidad y de otras proteínas intracelulares. También codifica proteínas unidas a la membrana, que estimulan la liberación de citocinas inductoras de la quimiotaxis de neutrófilos a áreas de infección, aumentando la virulencia patogénica del virus [89,91](#). Finalmente, el CMV es capaz de escapar al funcionamiento normal del sistema inmunológico a través de la reducción en la expresión de moléculas HLA (antígenos leucocitarios humanos) clase I y II. Este fenómeno da lugar a una reducción en la vigilancia de los linfocitos CD8+, que es la primera línea celular responsable del reconocimiento de las células infectadas por CMV [89,90,204,205,206](#).

Los factores de riesgo para la aparición de los efectos indirectos son: estado serológico de alto riesgo (D+/R-), viremia positiva persistente de baja intensidad y la enfermedad por CMV [12](#).

### *1.3.4.2 Rechazo agudo*

El efecto indirecto más frecuentemente involucrado en el trasplante renal es la inducción del rechazo agudo. Tanto la viremia asintomática como la enfermedad por CMV se han asociado con rechazo agudo [2](#), y la profilaxis antiviral con valaciclovir se ha descrito como un factor protector contra el rechazo agudo cuando se compara con placebo [15](#). Sin embargo, la administración de profilaxis prolongada con valganciclovir durante 6 meses no se ha asociado con una menor tasa de rechazo agudo que la profilaxis convencional durante 3 meses [18](#). El papel del CMV en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto renal es mucho más controvertido porque los resultados hasta ahora no son concluyentes [244-246](#). Más recientemente, se ha demostrado que aparecen proteínas del CMV que se expresan en riñones explantados con nefropatía crónica de aloinjerto, esto va a favor de la existencia de una relación entre CMV y el desarrollo de esta complicación [247](#).

### *1.3.4.3 Eventos cardiovasculares*

La infección por CMV también se ha asociado en estudios observacionales con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio, la enfermedad cardiovascular o la enfermedad vascular periférica [248,249](#), aunque otros estudios no han encontrado esta asociación [250](#). En un estudio observacional retrospectivo, se observó que la profilaxis se asoció con una disminución de la mortalidad cardiovascular en pacientes trasplantados renales mayores de 40 años y con un estado serológico CMV D+/R- [251](#).

## INTRODUCCIÓN

### 1.3.4.4 *Diabetes postrasplante*

Finalmente, la asociación entre infección por CMV y el desarrollo de la diabetes postrasplante es controvertido. Una revisión sistemática de la literatura que incluyó siete estudios mostró un mayor riesgo de diabetes postrasplante en pacientes con replicación de CMV, el OR fue de 1.94 con un IC del 95% de 1.26-2.98 [252](#).

### 1.3.4.5 *Supervivencia del injerto y del paciente*

Dentro de los efectos indirectos, la infección por CMV también se ha asociado con una menor supervivencia del injerto y del paciente [92,93](#). Los estudios se basan en series históricas cuando no estaba tan bien establecida la profilaxis. Con los modernos tratamientos actuales no existen estudios específicos. La asociación ocurre especialmente en los pacientes de alto riesgo (D+/ R-).

Hartmann et al. observaron que el RR de mortalidad a largo plazo en el trasplante renal era de 2,7 (intervalo de confianza [IC] 95% 1,55-5,01,  $p < 0,001$ ) en pacientes con infección por CMV asintomática y de 2,48 (IC 95% 30-4,74,  $p = 0,006$ ) en receptores con enfermedad por CMV [94](#).

Según Sagedal et al., la infección asintomática por CMV (*odds ratio* [OR] 2,7, IC 95% 1,5-4,9) y la ECMV (OR 2,58, IC 95% 1,3-4,9) fueron factores de riesgo independientes de mortalidad a largo plazo [93](#).

Estos estudios sugieren que el impacto a largo plazo de la infección por CMV va más allá de las manifestaciones clínicas causadas por el efecto citopático directo de los primeros meses post-trasplante renal [12](#).

Otros estudios, no encuentran asociación entre la infección por CMV y la aparición de eventos cardiovasculares como en dos estudios en trasplante renal a 7 años [216](#).

Principal indirect effects and their implications for clinical practice.

Indirect effect	Implications for clinical practice	Quality of evidence
Increased infections		
<i>Bacterial</i>	No	Moderate
<i>Fungal</i>	No	Low
<i>EBV (PTLD)</i>	No	Low
Acute rejection/graft loss in kidney transplantation	No	Moderate
Cardiovascular events and mortality	No	Low
Bronchiolitis obliterans in lung transplantation	Extend prophylaxis to 12 months	Low
Vasculopathy in heart transplantation	Use of universal prophylaxis	Low
Accelerated recurrence of HCV liver disease in liver transplantation	No	Low

EBV: Epstein-Barr virus; PTLD: Posttransplant lymphoproliferative disease.

**Tabla 4.** Principales efectos secundarios estudiados y calidad de la evidencia según las guías de consenso publicadas por el GESITRA-SEIMC/REIPI 2016 (**ANEXO II**) 243.

### 1.3.5 Diagnóstico

#### 1.3.5.1 Serológico

En el trasplante, el objetivo inicial es evaluar el riesgo de complicaciones en el postrasplante, por lo que es necesario en primer lugar determinar el estado inmunológico tanto del donante como del receptor con respecto al CMV, ya que de ello va a depender el riesgo de infección activa y de enfermedad por CMV después del trasplante. Para este propósito, una serología específica, es el método que debe ser utilizado, basado en la detección de anticuerpos de clase IgG. Las técnicas que detectan simultáneamente anticuerpos IgM no añaden sensibilidad y por el contrario puede producir falsos positivos y una incorrecta evaluación. 97, En general el inmunoensayo enzimático con técnicas comerciales es fiable, aunque no todos son equivalentes y tienen que ser validados previamente por el laboratorio. En cuanto a las transfusiones recientes, las precauciones normales deben ser tomadas en el pretrasplante, con una nueva detección serológica, debido a la posibilidad de hemodilución o pasiva transferencia de anticuerpos. En los receptores CMV-seronegativos, las pruebas serológicas deben ser repetidas en intervalos cercanos a la fecha del trasplante.

Otras pruebas virológicas (cultivos, la detección de antígenos, o amplificación de ácidos nucleicos) no son útiles en este contexto, y no deben utilizarse antes del trasplante, salvo en circunstancias excepcionales.

El diagnóstico virológico después del trasplante tiene como objetivo detectar tanto la replicación viral asintomática como la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados. En este sentido, las pruebas serológicas no tienen ninguna utilidad y no deben ser utilizados para controlar a estos pacientes. Por el

## INTRODUCCIÓN

contrario, cultivos, detección de antígenos y métodos moleculares son particularmente útiles [98,99](#). Como regla general, se recomiendan técnicas cuantitativas, dada la relación conocida entre la intensidad de la replicación y el riesgo de desarrollo de la enfermedad y recaída.

En el diagnóstico de la enfermedad por CMV, el síndrome viral es la manifestación clínica más común de enfermedad por CMV, y las pruebas virológicas cuantitativas son necesarias para diagnosticar esta situación. Por un lado, el seguimiento sistemático con las muestras de orina o saliva no se recomienda ya que tienen poco valor para la predicción de la enfermedad, y los cultivos de sangre no son útiles debido a que tardan mucho tiempo para producir resultados y debido a su baja sensibilidad. Estas técnicas sólo son útiles, ya sea para la obtención de cepas para la caracterización epidemiológica o para la realización de estudios de resistencia fenotípica.

### 1.3.5.2 *Antigenemia*

La prueba de antigenemia detecta el antígeno pp65 del virus en leucocitos de sangre periférica por inmunofluorescencia indirecta. Esta prueba ha demostrado ser útil para el diagnóstico de la enfermedad por CMV, en particular en los casos de síndrome viral [100](#); la evidencia publicada lo que indica ha sido que los aumentos repentinos de antigenemia predicen la aparición de sintomatología [28](#). Las ventajas de este ensayo son que es fácil de realizar y económico. Sin embargo, tiene ciertas limitaciones, por ejemplo, el antígeno tiene baja estabilidad, lo que significa que la muestra debe ser procesada 6-8 h después, y no se puede utilizar en pacientes con menos de 1.000 neutrófilos, y también su falta de estandarización, lo que significa que los resultados de diferentes laboratorios no pueden compararse y hace que sea difícil establecer un valor de referencia universalmente válido. En consecuencia, no hay valor umbral que pueda ser recomendado. Se debe establecer este valor en umbrales individuales dependiendo del centro, el tipo de trasplante, e incluso puede de cada paciente de acuerdo a su riesgo específico, lo que hace que el resultado sea interpretado subjetivamente.

Aunque todavía se utiliza la antigenemia, la superioridad de la PCR ha hecho que ya no sea el método recomendado [206,207](#).

### 1.3.5.3 *Las pruebas moleculares por PCR*

Las pruebas moleculares, especialmente las basadas en técnicas de PCR, son la principal alternativa a la antigenemia para hacer un diagnóstico, para el seguimiento y para observar la respuesta al tratamiento [99,100](#). Los resultados de estas pruebas no se ven afectados por la degradación espontánea de ADN viral y por lo tanto son más sensibles y fiables que la antigenemia, y mejor para la cuantificación de la cinética viral. En los últimos años, las ventajas técnicas (sensibilidad, velocidad, gran intervalo de linealidad y un menor riesgo de contaminación) de los factores cuantitativos en los métodos basados en la tecnología de PCR en tiempo real se han traducido en un uso más extendido de estas técnicas para la monitorización en el trasplante. Por esta razón, este es el método recomendado en los últimos años, superando a la utilización de la antigenemia.

## INTRODUCCIÓN

Los valores de carga viral pueden determinarse en plasma y muestras de sangre, ambos están bien correlacionados, aunque, es mucho más fácil determinar estos valores en plasma. Dado que los valores de carga viral en la sangre son mayores que en el plasma, alrededor de 1 unidad logarítmica, [101](#) por tanto por esta variabilidad los pacientes individualmente siempre deben ser controlados utilizando el mismo tipo de muestra. También la viremia está sujeta a la propia variabilidad biológica, aunque estas variaciones no son significativas [102](#). Sin embargo, una variedad de factores, incluyendo la comercialización de reactivos, la diana utilizada para la detección, los métodos de extracción de ácidos nucleicos, y la variabilidad interlaboratorio de las cargas virales [103-104](#), sí que limitan las comparaciones entre cargas virales obtenidas en centros diferentes, lo que hace necesaria una referencia internacional. Esto ha impedido su normalización y la determinación de puntos de corte comunes; por lo tanto, ninguna recomendación se puede hacer al respecto. Por esta razón, los pacientes deben controlarse siempre desde la misma técnica específica y en el mismo laboratorio.

En octubre de 2010, el primer estándar internacional para las pruebas cuantitativas de ADN fue establecido por el experto de la OMS del Comité de Normalización Biológica [105,209](#). Armado con esta estandarización, los laboratorios pueden recalibrar su ensayo e informar valores como unidades internacionales por mililitro (UI/ml), lo que garantizará una prueba uniforme de notificar y facilitar el desarrollo del umbral viral pertinente para diagnosticar y manejar la infección y la enfermedad por CMV. Además, la normalización permitirá la comparación de datos entre laboratorios. Sin embargo, la introducción de esta nueva norma no hará eliminar las diferencias en la carga viral, ya sea entre centros o entre diferentes tipos de trasplantes.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad focal los valores de antigenemia o viremia pueden ser negativos o bajos, especialmente en pacientes con afectación gastrointestinal o retinitis. Por lo tanto, el diagnóstico debe realizarse siempre que sea posible en muestras de tejido. La PCR cuantitativa no se recomienda para el diagnóstico de la enfermedad en órganos, excepto en el caso del sistema nervioso central, puesto que no se pueden hacer diagnósticos precisos [106](#). Por tanto, el diagnóstico preciso de la afectación de un órgano por CMV requiere la presencia de un estado clínico-analítico compatible con la presencia de las lesiones histológicas en las biopsias y/o con cultivos de CMV-positivos. Entonces es la inmunotinción la que aumenta la sensibilidad de las pruebas histológicas por biopsia y la identificación de inclusiones de organismos o antígenos virales en las biopsias o en el BAL por inmunocitoquímica lo que puede mejorar el valor predictivo de los cultivos positivos.

Ha sido a partir de la disponibilidad de la PCR a tiempo real cuando se ha podido desarrollar como estrategia preventiva el tratamiento anticipado [99](#).

En la **tabla 5** aparecen las diferentes pruebas diagnósticas y sus características.

## INTRODUCCIÓN

Prueba diagnóstica	Serología	Técnicas Amplificación genómica (PCR)		Test Antigenemia	Cultivo	
Técnica	Miden Ac anti CMV IgM e IgG  Interpretación en un contexto clínico	<b>PCRc</b> ----- Detección DNA viral, mediante amplificación y visualización banda en geles de agarosa	<b>PCRq</b> ----- Detección DNA viral con sistema automatizado copias genoma/ml	Mide el Ag viral dentro neutrófilos  (proteína pp65) Resultado en 24horas	<b>Cultivo convencional</b> ----- En fibroblastos humanos	<b>Cultivo Shell vial</b> ----- Centrifugación a baja velocidad y detección de antígenos precoces de CMV
Ventajas	- IgG + confirma infección pasada  -Test de avidéz de Ac	-Buena S y E  -Mejor S que cultivo	-Cuantifica carga viral: marcador pronóstico  -Mejor S que PCRc y que cultivo		- Todo tipo de muestra.  - Útil en inf.congénita y enf.invasora	- Resultados en 2-3 días
Desventajas	-Ac IgM: Falsos +/- persiste meses ¿Inf.previa o actual?  - Ac IgG: ¿maternos?  - Precisa muestras pareadas ↑x 4  - Poco útil Inmuno-deficientes	-Subjetiva.  -No distingue ADN latente de replicación viral activa  -NO cuantifica carga viral		-Menor estabilidad muestra  -Precisa mayor volumen muestra  - Carece S si leucocitos <1000 cel/μl	- Tarda 1 a 6 sem hasta observar efectos citopáticos  - S varía con el tipo de muestra, menor en sangre  -Interferencia en muestras orina*  -Poco útil en Inmuno-deficientes	- S varía con el tipo de muestra, menor en sangre

**Tabla 5.** Resumen de pruebas diagnósticas en el CMV. PCRc: PCR cualitativa, PCRq: PCR cuantitativa. S: Sensibilidad, E: Especificidad [27](#).

A continuación, se enumeran las recomendaciones en cuanto a las técnicas diagnósticas y su grado de evidencia según el consenso de la SEIMC-GESITRA del 2016 (**ANEXO II**) [27](#), [243](#):

## INTRODUCCIÓN

1. Los métodos basados en la amplificación cuantitativa del ADN del CMV, son los métodos de elección para el diagnóstico, para guiar el tratamiento anticipado y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento (fuerte, alto).
2. Tanto las muestras de plasma como de sangre total son buenas para la medición de la carga viral del CMV. Los pacientes siempre deben ser monitoreados usando mismo tipo de muestra (fuerte, alta).
3. Los laboratorios deben recalibrar sus ensayos e informar los valores como unidades internacionales por mililitro (UI/mL) utilizando el estándar internacional de la OMS Internacional Estándar (fuerte, alto).
4. El establecimiento de puntos gatillo para iniciar o finalizar el tratamiento. Requerirá la estandarización de protocolos preventivos, incluyendo las frecuencias de monitorización. Mientras tanto, los laboratorios deben establecer sus propios puntos de corte y resultados clínicos para establecer los puntos de corte (fuerte, moderado-bajo).

### 1.3.5.4 *Monitorización inmunológica control inmunológico de la infección por citomegalovirus. Utilización del cuantiferón*

El control de la infección por CMV es un proceso complejo que implica tanto los mecanismos innatos como la respuesta adaptativa del sistema inmune [107,108](#). Las células asesinas naturales (NK) juegan un papel importante en el control de las infecciones primarias y recurrentes por CMV, que aumentan su número en respuesta a la replicación viral [109-111](#). Sin embargo, la respuesta mediada por los linfocitos T juega un papel crítico en el control de la infección por CMV [107,108](#). Los linfocitos T CD8 + y CD4 + intervienen de manera decisiva en la resolución de los episodios de replicación [107,108](#), mediante el reconocimiento de un amplio espectro de proteínas virales, entre las que destacan las proteínas pp65 e IE-1, que parecen generar las respuestas más dominantes [112-113](#). Por lo tanto, el seguimiento de la respuesta inmune de los linfocitos T a estas proteínas puede ser útil para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar infecciones [95,114-126](#). En cuanto a la inmunidad humoral, se ha sugerido que anticuerpos neutralizantes como la glicoproteína B (gB) y la H (gH) pueden reducir el riesgo y la severidad de infección vírica primaria [107,108,127-129](#). Sin embargo, no existe un consenso en este sentido, ya que, si bien la hipogammaglobulinemia se asocia con un mayor riesgo de infección por CMV en los pacientes con trasplante de corazón y pulmón, no ocurre lo mismo en los pacientes trasplantados de hígado [130,131](#). La respuesta humoral al CMV y la identificación de los pacientes trasplantados en mayor riesgo de infección por CMV (D +/R-), aunque no hay unanimidad sobre su utilidad para predecir el desarrollo de la enfermedad [132,133](#).

Hay varios métodos actualmente disponibles para cuantificar y analizar las células T específicas y para cuantificar de manera funcional y el fenotipo *ex vivo* de los linfocitos T CMV-específicos. La mayoría de estos métodos se utilizan con fines experimentales. Los métodos que emplean multímeros de péptidos HLA determinan el número de los linfocitos T que reconocen un epítipo viral específico, pero no proporcionan información sobre su capacidad funcional. A diferencia de otros métodos proporcionan información sobre la funcionalidad de los linfocitos basados en la cuantificación de la producción de citoquinas después de la estimulación de las células T con péptidos CMV o la lisis viral. Estos métodos incluyen la tinción intracelular, que proporciona información funcional y cuantitativa sobre la población de linfocitos CMV-T específicos, ya que permite la cuantificación del IFN cuantificación para combinarse con la expresión de marcadores de

## INTRODUCCIÓN

superficie. La técnica de ELISPOT cuantifica el número de células T individuales que liberan citoquinas específicas (por lo general IFN o TNF) después de la estimulación de estos, aunque que no distingue entre linfocito T CD4 + y CD8 +. La técnica de QuantiFERON-CMV se puede utilizar para estimar el número de linfocitos T en comparación con un número limitado de epítomos inmunogénicos de CMV presentados por un amplio espectro de especificidades HLA, a través de la cuantificación de IFN cuantificación. Ninguna de estas pruebas está estandarizada, con la excepción de la QuantiFERONCMV recientemente comercializado [134](#). Las estrategias de vigilancia inmunológica por monitorización inmunológica de los linfocitos T específicos de CMV en la respuesta virológica y la vigilancia de la infección por CMV podrían utilizarse para individualizar y optimizar el tratamiento antiviral en los pacientes trasplantados [135](#). En alto riesgo (D +/R - ) y de riesgo moderado (R +) pacientes, informándose de una relación inversa entre los niveles periféricos de ciertos linfocitos T específicos de CD4 + y CD8 + (productores de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y IL-2 contra CMV), con el consiguiente riesgo de desarrollar infección por CMV [95,114-126,134](#). La tipificación fenotípica de los linfocitos T CMV específicos también pueden proporcionar información sobre el riesgo de replicación por CMV la replicación y de enfermedad. En este sentido, la expresión de la PD- 1 (muerte programada-1) marcador en la superficie de los linfocitos CD4 + y CD8 + CMV específicos se ha relacionado con un riesgo elevado de replicación en el desarrollo, del síndrome viral y de la enfermedad [64,136,137,214](#).

En un estudio reciente de 2016, Blanco-Lobo et al. estudian en una cohorte de receptores de trasplantes de órganos sólidos de alto riesgo, la respuesta celular T específica para CMV utilizando tinción intracelular de citocinas tras la estimulación con pp65 y péptidos IE-1, y niveles de anticuerpos específicos anti CMV en fibroblastos (MRC-5) y células epiteliales (ARPE-19) utilizando ensayos de microneutralización. Observaron que, aunque los pacientes con una respuesta de células T positiva ( $\geq 0.25\%$  CD8+ CD69+ IFN- $\gamma$ +) fueron 6.4 más protegidos (OR 6.4, IC 95% 1.6-25.3;  $p < 0.001$ ) de la infección por CMV que los pacientes sin respuesta, aun así, el 4,2% de los pacientes desarrollaron enfermedad. Por lo que se definió un título de corte para anticuerpos neutralizantes de células epiteliales de  $> 480$ , que se correlacionó con la protección de 14.2 veces para la infección por CMV (OR 14.2, IC 95% 5-40.2;  $p < 0.001$ ) y además no tuvieron episodios de enfermedad por CMV [234](#).

Otro método estudiado recientemente por Banas et al, el T-Track<sup>®</sup> CMV, que mide el deterioro funcional de la inmunidad mediada por células en el curso de la inmunosupresión, en un estudio en pacientes en hemodiálisis previo al trasplante renal, parece que también podría ser una herramienta para identificar a los candidatos a trasplante que tienen un mayor riesgo de complicaciones clínicas relacionadas con el CMV [235](#).

Actualmente, con los estudios hasta ahora publicados, no se puede hacer recomendaciones de ningún tipo sobre la monitorización inmunológica [27, 243](#).

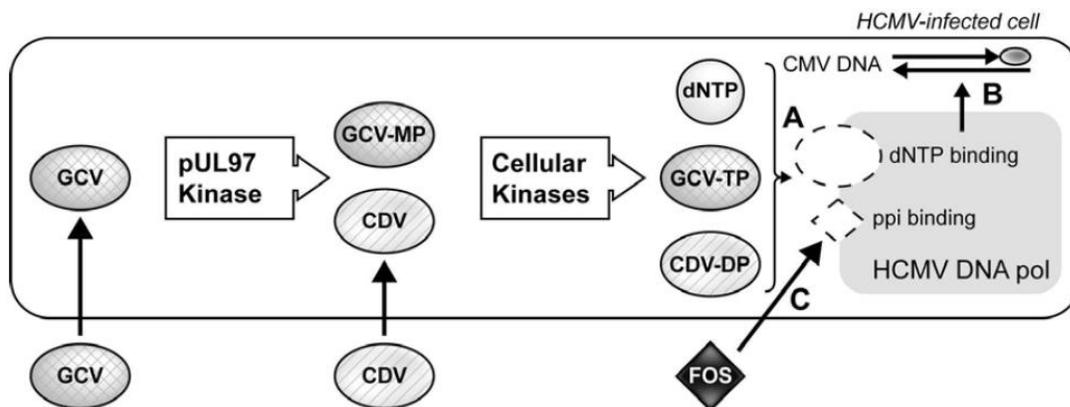
## 1.4 Estrategias de prevención

### 1.4.1 Fármacos antivirales

Diferentes ensayos clínicos han abordado la comparación de la eficacia y la seguridad de los fármacos antivirales utilizados en la prevención de la infección CMV. En la revisión de Hodson et al. [14](#) el ganciclovir fue más eficaz que el aciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV, sin otras diferencias clínicas relevantes [RR (IC 95%) 0,37 (0,23-0,60)]. Reischig et al. [15](#) comparan la eficacia de ganciclovir y valaciclovir, estudio con 83 pacientes reclutados, no mostró diferencias en la incidencia de infección y enfermedad por CMV, sí que el grupo con valaciclovir presentó una menor incidencia de rechazos agudos confirmados con biopsia.

Por último, apareció el valganciclovir que es un éster valina prodroga del ganciclovir que fue desarrollado para superar las limitaciones del ganciclovir oral y endovenoso. Paya et al. [17](#) compara 245 pacientes con trasplante renal de órgano sólido tratados con el valganciclovir oral y 127 con ganciclovir oral durante 100 días, todos ellos D+/R-. Los resultados clínicos obtenidos fueron similares en ambos grupos en todas las variables analizadas. Un 17% de los pacientes tratados con valganciclovir y un 18% del grupo ganciclovir presentaron enfermedad por CMV al año del trasplante.

Pero a pesar de la no superioridad de uno y otro, la biodisponibilidad del valganciclovir es aproximadamente del 60%, entre 8 y 10 veces superior a la del ganciclovir oral. Dicha biodisponibilidad contribuye a disminuir los casos de resistencia al ganciclovir que pueden ocurrir cuando hay una baja exposición a la droga [24-26](#). Por tanto, el ganciclovir oral ya no se comercializa en la actualidad, la mejor biodisponibilidad y comodidad de administración de valganciclovir ha hecho que este fármaco sea el más frecuentemente utilizado en los centros de trasplante.

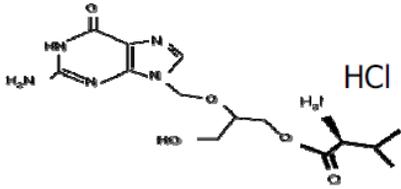
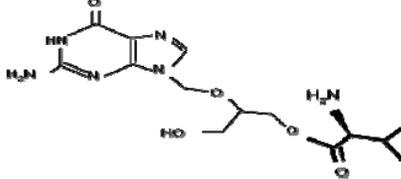


**Figura 1.** Mecanismo de acción de los diferentes fármacos antivirales [199](#). GCV ganciclovir, CDV cidofovir.

## INTRODUCCIÓN

### 1.4.2 Valganciclovir

El valganciclovir es el clorhidrato de L-valil ester del ganciclovir [242](#). **Tabla 6.**

Formulación	Formulación estructural	Formula molecular	Peso molecular
Clorhidrato		$C_{14}H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$	390.83 Daltons
Valganciclovir		$C_{14}H_{22}N_6O_5$	354.3 Daltons

**Tabla 6.** Estructura química del valganciclovir [242](#).

#### 1.4.2.1 Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a valganciclovir, ganciclovir o a alguno de los excipientes. Debido a la semejanza en la estructura química al aciclovir y valaciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos, por lo tanto, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir. Está contraindicado también durante la lactancia [242](#).

#### 1.4.2.2 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento de valganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratógeno, carcinógeno, supresor de la fertilidad femenina del ganciclovir, y es probable que inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad de procrear que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento, y se debe recomendar a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada. Por todo esto, no debe emplearse en el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el niño, y también debe interrumpirse la lactancia.

## INTRODUCCIÓN

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielosupresión y anemia aplásica en pacientes tratados con VGC (y con GCV). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento de neutrófilos es  $< 500$  células/ $\mu\text{l}$ , o de plaquetas  $< 25.000$ / $\mu\text{l}$ , o el nivel de hemoglobina  $< 8$  g/dl. Debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia preexistente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que estén recibiendo radioterapia.

Se recomienda vigilar el hemograma completo y las plaquetas durante el tratamiento, y en pacientes con alteración renal se debe garantizar un aumento de la monitorización. Además, considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave [242](#). El ajuste posológico para los pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina como podemos ver en las **tablas 7 y 8**.

<b>Aclaramiento creatinina</b>	<b>Dosis tratamiento o inducción</b>	<b>Dosis profilaxis o mantenimiento</b>
>70 mL/min	5 mg/kg cada 12h	5 mg/kg cada día
50-69 mL/min	2.5 mg/kg cada 12h	2.5 mg/kg cada día
25-49 mL/min	2.5 mg/kg cada día	1.25 mg/kg cada día
10-24 mL/min	1.25 mg/kg cada día	0.625 mg/kg cada día
< 10 mL/min	1.25 mg/kg 3 veces por semana tras la HDI	0.625 mg/kg 3 veces por semana tras la HDI

**Tabla 7.** Ajuste posológico del ganciclovir intravenoso según función renal [242](#).

<b>Aclaramiento creatinina</b>	<b>Dosis tratamiento o inducción</b>	<b>Dosis profilaxis o mantenimiento</b>
≥60 mL/min	900 mg/12h	900 mg/día
40-59 mL/min	450 mg/12h	450 mg/día
25-39 mL/min	450 mg/día	450 mg cada 2 días
10-24 mL/min	450 mg cada 2 días	450 mg 2 veces a la semana
< 10 mL/min	Ganciclovir iv: 2.5mg/kg cada 2 días	-

**Tabla 8.** Ajuste posológico del valganciclovir según función renal [242](#).

#### 1.4.2.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios *in vivo* de interacción farmacológica, debido a que se metaboliza a ganciclovir, cabe esperar para valganciclovir las mismas interacciones farmacológicas.

Vigilar efectos secundarios del VGC con el imipenem-cilastatina y ganciclovir, probenecid, zidovudina, didanosina, micofenolato mofetilo, zalcitabina, Estavudina, trimetoprim, otros antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, y con los análogos de nucleósidos e hidroxurea.

La toxicidad también puede verse aumentada cuando VGC se administra junto con fármacos nefrotóxicos, y por inhibición competitiva de la secreción tubular activa en el riñón como otros análogos de nucleósidos [242](#).

#### 1.4.2.4 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes comunicadas tras la administración de valganciclovir son neutropenia, anemia y diarrea. La alteración de la función hepática es algo menos frecuente, pero puede ser grave.

En la siguiente tabla (**Tabla 9**) se detalla la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con valganciclovir, ganciclovir oral, o ganciclovir intravenoso. El término (grave) que aparece en paréntesis en la tabla indica que la reacción adversa se ha comunicado tanto de intensidad grave/amenazante para la vida en esa frecuencia específica [242](#).

## INTRODUCCIÓN

Sistema corporal	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100, < 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raras $\geq 1/10.000 < 1/1.000$
Exploraciones complementarias		Aumento de Cr en sangre Pérdida de peso		
Trastornos cardíacos			Arritmias	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia grave Anemia	Pancitopenia (grave) leucopenia (grave), anemia (grave), trombocitopenia (grave)	Mielosupresión	Anemia aplásica
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones, neuropatía periférica, insomnio, hipoestesia, parestesias, mareos (sin vértigo), disgeusia, dolor de cabeza	Temblores	
Trastornos oculares		Desprendimiento de retina, edema macular, dolor ocular, moscas flotantes	Visión anormal, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos	Sordera	
Trastornos respiratorios	Disnea	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, disfagia, dispepsia, flatulencia	Pancreatitis, distensión abdominal, ulceraciones orales	
Trastornos renales y urinarios	Disfunción renal	Insuficiencia renal, hematuria		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, sudores nocturnos, prurito	Alopecia, urticaria, sequedad de la piel	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Anorexia, pérdida del apetito		
Infecciones e infestaciones		Sepsis (bacteriemia, viremia), celulitis, infección urinaria, candidiasis oral		
Trastornos vasculares			Hipotensión	
Trastornos generales		Fatiga, fiebre, rigidez, dolor, dolor torácico, malestar, astenia		
Trastornos inmunológicos			Reacción anafiláctica	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal (grave), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento del aspartato aminotransferasa	Aumento de la alanina aminotransferasa	
Trastornos del aparato reproductor			Infertilidad masculina	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad, confusión, pensamientos perturbados	Alteración psicótica, agitación, alucinaciones	

Tabla 9. Reacciones adversas 242.

## INTRODUCCIÓN

### 1.4.2.5 Propiedades farmacodinámicas

El grupo farmacoterapéutico al que pertenece es el de los nucleósidos y nucleótidos, excl. inhibidores de la transcriptasa reversa, código ATC: J05A B14.

El mecanismo de acción del valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) del ganciclovir que tras su administración oral, se absorbe bien en el tubo digestivo, y se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro e in vivo*. Los virus humanos sensibles a este medicamento son el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el virus del herpes humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB).

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila en principio a monofosfato de ganciclovir por la proteinquinasa vírica pUL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinasas celulares que producen trifosfato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo del trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6-24 horas respectivamente, después de eliminar el ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa vírica, el ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

La actividad virostática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del ADN vírico a través de: (a) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN a través de la ADN-polimerasa vírica, y (b) incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico originando la terminación del ADN o limitando muchísimo la elongación posterior del ADN vírico.

La actividad *in vitro* antivírica, medida como CI50 del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08  $\mu\text{M}$  (0,02  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) a 14  $\mu\text{M}$  (3,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). El efecto clínico antiviral se ha demostrado en el tratamiento de los pacientes de SIDA con retinitis por CMV recién diagnosticada. La eliminación de CMV disminuyó en orina desde el 46% (32/69) de los pacientes al comienzo del estudio hasta el 7% (4/55) de los pacientes después de cuatro semanas de tratamiento [242](#).

### 1.4.2.6 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad absoluta del ganciclovir, a partir del valganciclovir, es aproximadamente del 60% y el resultado de la exposición a ganciclovir es similar a la obtenida tras su administración intravenosa. Después de la administración oral diaria de ganciclovir y valganciclovir en pacientes con trasplante de órgano sólido, se consiguen exposiciones sistémicas estables [242](#). **Tabla 10.**

## INTRODUCCIÓN

Parámetros	Ganciclovir (1000 mg tres veces al día) <i>n</i> = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) <i>n</i> = 161
		Ganciclovir
AUC(0-24h) (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

**Tabla 10.** Características farmacocinéticas [242](#).

Por otro lado, recordar que hay una relación cuando se administra valganciclovir con alimentos, se observaron valores mayores que en ayunas, tanto la media de AUC (aprox. 30%) como los valores medios de C<sub>max</sub> (aprox. 14%) de ganciclovir. Así pues, se recomienda administrar con las comidas.

También que el ganciclovir, en concentraciones de 0,5 a 51 µg/ml, tiene una escasa unión a proteínas del plasma, en un 1-2%. Por tanto, el volumen de distribución del ganciclovir en el equilibrio alcanza 0,680 ± 0,161 l/kg (*n*= 114) después de su administración intravenosa.

La vía principal de eliminación del valganciclovir es renal, a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. El aclaramiento renal es del 81,5% ± 22% (*n*= 70) del aclaramiento sistémico del ganciclovir. La semivida de ganciclovir a partir de valganciclovir es 4,1 ± 0,9 horas [242](#).

### 1.4.2.7 Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

La disminución de la función renal reduce el aclaramiento de ganciclovir a partir de valganciclovir con el correspondiente aumento de la semivida terminal. Así pues, es necesario ajustar la dosis de los enfermos con insuficiencia renal [242](#).

### 1.4.3 Resistencia a los medicamentos antivirales

Aunque la mayoría de estudios mencionan resistencia al ganciclovir, las resistencias también han sido descritas en cualquier fármaco antiviral utilizado para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad por CMV [103](#).

#### 1.4.3.1 Mutaciones en el genoma del CMV.

La resistencia al CMV de los agentes antivirales se debe principalmente a mutaciones en el gen que codifica la proteína quinasa viral responsable de la fosforilación inicial del ganciclovir (gen UL97), y con menor frecuencia de las mutaciones en el gen que codifica la polimerasa de ADN viral (UL54 gen). Si las mutaciones

## INTRODUCCIÓN

sólo aparecen en el gen UL97, los virus no son sensibles a ganciclovir, pero son sensibles a cidofovir y foscarnet. Si las mutaciones aparecen en el gen UL54, puede haber resistencia a uno o a todos los agentes antivirales (ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Las **Tablas 10 y 11** muestran las mutaciones de resistencia más frecuentes a ganciclovir, así como su interpretación y el enfoque recomendado para cada tipo de mutación [139](#).

Main mutations associated with the resistance of cytomegalovirus to antiviral agents.		
Gene studied	Antiviral agent	Codons associated with resistance
UL54	FOS	495, 700, 715, 756, 838
	GCV, CDV	301, 408, 410, 412, 413, 501, 503, 513, 516, 521, 522, 545, 987
	GCV, FOS	776, 781, 787, 802, 809, 821
	GCV, FOS, CDV	588, 812, 813, 834, 841, 981
	CDV	805
UL97	GCV	405, 460, 466, 520, 590–607 <sup>a</sup>
	MARIBAVIR	353, 397, 409, 411

FOS: foscarnet, GCV: ganciclovir, CDV: cidofovir.  
<sup>a</sup> Not all changes in the sequences between 590 and 607 are associated with resistance (1).

**Tabla 11.** Principales mutaciones asociadas a la resistencia del CMV a los fármacos antivirales [27](#).

Different levels of resistance to GCV in mutations in the UL97 gene.			
Mutations	IC <sub>50</sub> GCV <sup>a</sup> ratio	Interpretation	Response
M460V/I, H520Q, A594V, L595S, C603W C592G, A594T, L405P	5–10 2–3	High grade resistance Low grade resistance	Change to FOS Increase dose of GCV. Study mutations in UL54; if a mutation is detected that confers resistance to GCV, change to FOS
N597D, L600I Q449K, H469Y, D605E	<2 <1.5	Insignificant resistance No resistance to GCV	Continue with GCV Continue with GCV

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub> viral strain of patient/IC<sub>50</sub> wild-type viral strain of reference (number of times the IC<sub>50</sub> of the patient strain increases with respect to the IC<sub>50</sub> of the wild-type strain, necessary to inhibit viral growth); GCV: ganciclovir, FOS: foscarnet.

**Tabla 12.** Diferentes grados de resistencia al ganciclovir según la mutación existente en el gen UL97 [243](#).

### 1.4.3.2 La ausencia de inmunidad del receptor, el uso prolongado de antivirales y otros factores

La ausencia de inmunidad pre-existente al CMV del receptor (D +/R -), es uno de los factores más importantes relacionados con la aparición de resistencias. La exposición prolongada a antivirales, el uso continuado de la medicación antiviral, especialmente en concentraciones subóptimas, tratamientos

## INTRODUCCIÓN

intermitentes, la presencia de alta cargas virales e inmunosupresión intensa están relacionados con la aparición de resistencias [104,105,138](#).

### 1.4.3.3 *Consecuencias de la aparición de resistencias*

Aunque no todos los hallazgos clínicos durante el tratamiento pueden ser atribuidos a la resistencia viral, la presencia de cepas resistentes a menudo asociada con la enfermedad invasiva, disfunción progresiva o el rechazo del órgano trasplantado, con una alta mortalidad, que pueden afectar hasta 65% de los pacientes [104,105,138](#).

### 1.4.3.4 *Directrices del estudio de la resistencia clínica viral*

Los métodos disponibles de monitorización, la antigenemia y la viremia, durante las 2 primeras semanas de tratamiento pueden aumentar en más de dos tercios de los pacientes, aunque esto no es necesariamente indicativo de resistencia. Por esta razón, los estudios de resistencia no se recomiendan en estos casos. La resistencia a los medicamentos antivirales debe sospecharse en presencia de cargas virales progresivas o estables (resistencia virológica). Si persisten los síntomas clínicos 2 semanas después del inicio del tratamiento antiviral (resistencia clínica). La resistencia clínica no está necesariamente acompañada por la resistencia virológica ya que puede ser debido a la presencia de factores relacionados con la respuesta inmune del receptor [59](#), o porque los niveles adecuados de la droga antiviral no se alcanzan en plasma o a nivel de los tejidos.

Por lo tanto, en pacientes en los que se presenta una lenta respuesta al tratamiento sería aconsejable (en centros en los que sea posible) determinar los niveles plasmáticos de ganciclovir y el estudio de la inmunidad-CMV específica [139](#).

### 1.4.3.5 *Métodos fenotípicos*

Los métodos fenotípicos miden la concentración de la medicación antiviral necesaria para inhibir el 50% del crecimiento viral (CI50). Estos métodos requieren que el virus tenga que ser aislado de antemano; por lo tanto, el tiempo requerido para obtener resultados es una limitación. Además, la falta de estandarización en los métodos en tales condiciones, produce una alta variabilidad de los resultados. Estos métodos sólo se pueden utilizar para estudiar la sensibilidad in vitro a la medicación antiviral con el fin de caracterizar las mutaciones que no se hayan descrito previamente, o para determinar el efecto combinado de varios medicamentos antivirales [139](#).

## INTRODUCCIÓN

### 1.4.3.6 *Métodos genotípicos*

Los métodos genotípicos son los más frecuentemente utilizados y consisten en la detección de las mutaciones genéticas asociadas con la resistencia. Los métodos de selección consisten en la amplificación de regiones específicas del genoma viral, seguido por secuenciación. Esta técnica se puede realizar utilizando una cepa aislada de CMV en cultivo o, más fácil aún, directamente a partir de muestras clínicas, ya que de esta manera se pueden obtener resultados en 2-3 días. Para obtener resultados, la carga viral debe ser al menos 1.000 copias/ml. Las principales limitaciones de los métodos genotípicos son que no proporcionan resultados cuantitativos, y que los resultados son difíciles de interpretar, ya se pueden detectar mutaciones irrelevantes que no ofrecen resistencia al ganciclovir [139](#).

Según las guías de consenso del GESITRA-SEIMC publicadas en 2011 y revisadas en 2016, enumeramos a continuación las recomendaciones propuestas según el grado de evidencia de los estudios realizados hasta ahora (**ANEXO I Y II**), sobre el manejo de las resistencias al ganciclovir en el tratamiento de la ECMV [27, 243](#):

1. Las mutaciones en el gen de la quinasa UL97 y UL54 el gen de la polimerasa puede conferir resistencia a ganciclovir (BII).
2. Las mutaciones en el gen de la polimerasa UL54 pueden ser aisladas o se pueden producir en combinación con mutaciones en el gen de la quinasa UL97, y pueden conferir resistencia al cidofovir y/o al foscarnet o resistencias cruzadas resistencia a ganciclovir, foscarnet y cidofovir (BIII).
3. Los factores de riesgo para el desarrollo de la resistencia son: los receptores seronegativos que reciben órganos de donantes seropositivos para CMV, los receptores de trasplante de páncreas y de pulmón, los pacientes con niveles altos de replicación viral, niveles elevados de tratamiento inmunosupresor concomitante, y la exposición prolongada o niveles subóptimos de ganciclovir (BII).
4. Se debe sospechar resistencia del CMV a los medicamentos antivirales en presencia de cargas virales progresivas o estables o si persisten los síntomas clínicos a pesar del tratamiento antiviral adecuado durante 2 semanas (fuerte, alto).
5. En los pacientes que responden lentamente al tratamiento, se puede recomendar medir niveles en plasma de ganciclovir (en los centros en los que sea posible) y también el estudio de la inmunidad específica al CMV (CIII).
6. La presencia de resistencia a la medicación antiviral debe ser confirmada por métodos genotípicos (fuertes, moderados).
7. Las pruebas genotípicas se han convertido en el medio habitual para detectar la resistencia a los medicamentos y la base para la selección de terapias alternativas, siendo el plasma la muestra de elección (fuerte, moderada).
8. La interpretación de los resultados de las pruebas genotípicas (como nuevas mutaciones, discriminación entre mutaciones asociadas a naturales, polimorfismos relacionados con la resistencia a fármacos) requiere confirmación por métodos fenotípicos (fuerte, alto).

## INTRODUCCIÓN

### 1.4.4 *Prevención de la infección por citomegalovirus en trasplantes de órganos sólidos*

#### 1.4.4.1 *Consideraciones Generales*

Las dos estrategias principales para prevenir la enfermedad por CMV son la profilaxis universal y el tratamiento anticipado. La profilaxis universal consiste en la administración de la medicación antiviral eficaz a todos pacientes de riesgo, incluso en ausencia de sospecha clínica y datos microbiológicos de la infección. El tratamiento anticipado consiste en iniciar el tratamiento antiviral en pacientes asintomáticos que muestran la replicación del CMV, detectada por el control periódico de la amplificación de los ácidos nucleicos o antigenemia viral en la sangre. Cada una de estas estrategias tiene ventajas y desventajas [17,212](#).

La profilaxis universal tiene la ventaja de evitar potencialmente la reactivación del virus y su enfermedad, y también de otros virus herpes, así como la prevención de efectos indirectos, y la necesidad de obtener muestras repetidas con el fin de cuantificar la carga viral o antigenemia. Sin embargo, la exposición prolongada a los medicamentos antivirales puede aumentar el riesgo de la resistencia y la toxicidad relacionada con el tratamiento antiviral. La profilaxis universal también se ha relacionado con la enfermedad tardía por CMV, probablemente debido al desarrollo defectuoso de la inmunidad celular del virus. El tratamiento anticipado puede reducir el coste y la toxicidad de la medicación antiviral, sin embargo, esta estrategia depende de la disponibilidad de la logística de cada centro [17,212](#).

#### 1.4.4.2 *La profilaxis universal*

Las ventajas de la profilaxis universal se han demostrado en ensayos clínicos comparando esta estrategia con no profilaxis o placebo. En estos ensayos, la administración de profilaxis se ha asociado con una reducción del 58-80% en la incidencia de enfermedad por CMV [21,19,141](#). Los fármacos evaluados para esta estrategia fueron aciclovir oral, valaciclovir oral y ganciclovir oral o intravenoso y valganciclovir oral. En los primeros estudios, el aciclovir fue inferior a ganciclovir [143,144,198](#). En otro ensayo controlado realizado con receptores de trasplante renal, el valaciclovir administrado durante 90 días fue asociado con una disminución en la incidencia de la enfermedad por CMV y también con un retraso en la aparición de esta [15](#). Más tarde un ensayo, aleatorizado, controlado y multicéntrico con trasplante de riñón, hígado, páncreas y corazón los receptores de trasplante compararon ganciclovir oral y valganciclovir e informó de una eficacia comparable en la prevención de la enfermedad por CMV en los pacientes D +/R – [17](#). Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos, a pesar de que se observó una mayor incidencia de la enfermedad por CMV invasiva en el subgrupo de pacientes con trasplante de hígado con profilaxis con valganciclovir [17](#). El ganciclovir oral no está actualmente disponible en el mercado, a pesar de lograr buenos resultados y su uso generalizado en los últimos años, por lo tanto, aunque diferentes estudios han analizado el papel del ganciclovir oral, este medicamento no está incluido en ninguna de las recomendaciones finales del panel de consenso.

## INTRODUCCIÓN

### 1.4.4.3 *Tratamiento anticipado*

Diferentes estudios comparativos han contrastado la eficacia de la terapia anticipada con el no tratamiento o placebo. Estos enfoques se han analizado con juntamente en tres metaanálisis [21](#), [19](#), [141](#). En estos estudios, la incidencia de la enfermedad por CMV fue reducida a una media del 70%; tratamiento anticipado fue tan eficaz como profilaxis universal y su coste similar [141](#).

### 1.4.4.4 *Comparación entre la profilaxis universal y el tratamiento anticipado*

En los estudios que comparaban profilaxis y el tratamiento anticipado, no hay diferencias observadas en la eficacia. Los autores de un meta-análisis de 17 estudios aleatorizados llevados a cabo con anterioridad al 2006 en trasplante renal y de hígado con receptores de alto riesgo concluyeron que, en comparación con el placebo, ambas estrategias redujeron la frecuencia de la enfermedad por CMV en un 80% y un 72%, respectivamente, así como la frecuencia de rechazo. Sin embargo, sólo la profilaxis ha reducido la frecuencia de infecciones por bacterias y por hongos (51%) y la mortalidad (38%), prefiriéndose la profilaxis por los autores [21](#), a pesar de que la mayor parte de los estudios incluidos en el metaanálisis fueron pequeños y abiertos, y de forma individual ninguno ha reportado beneficio en la mortalidad. Por el contrario, una mayor frecuencia de leucopenia se ha reportado en pacientes que reciben profilaxis en comparación con aquellos sometidos a tratamiento anticipado [20](#). Small et al. realizó otro meta-análisis, que incluyó 17 estudios con profilaxis y 9 con tratamiento anticipado, pero no se observó ninguna diferencia en la eficacia para la prevención de la enfermedad por CMV [19](#). El estudio comparativo más completo con profilaxis y tratamiento anticipado se ha llevado a cabo en receptores de trasplante renal [23](#). En este estudio, no se observaron diferencias en términos de eficacia de ambas estrategias, incluyendo el subgrupo de alto riesgo pacientes (D+/R-), sin diferencias tampoco en cuanto a coste. Otro estudio comparativo, que también se realizó en pacientes con trasplante renal, la profilaxis con valganciclovir y tratamiento anticipado con ganciclovir intravenoso en 148 receptores, informó de una mayor frecuencia de infección por CMV en el grupo de tratamiento anticipado (51% vs. 18%). La supervivencia del aloinjerto después de 4 años fue menor en el grupo de los pacientes que presentan infección por CMV y que reciben tratamiento anticipado, sin observar diferencias en la mortalidad [24,208,210,211](#).

### 1.4.4.5 *La profilaxis durante el tratamiento con anti-linfocitos y /o anticuerpos monoclonales*

El uso de anticuerpos anti-linfocitos en el tratamiento de inducción o como terapia anti-rechazo se asocia con un aumento en el riesgo de enfermedad por CMV [38,48,50](#). El efecto de la profilaxis antiviral en pacientes receptores de TOS se ha demostrado en diferentes ensayos. Dos de estos ensayos, que compararon la administración de ganciclovir intravenoso con ningún tratamiento en receptores de trasplante renal que reciben los anticuerpos anti-linfocitos, informaron el efecto protector de ganciclovir [145,146](#).

Las recomendaciones según el grado de evidencia (**ANEXO I**) en pacientes que reciben anticuerpos anti-linfocitos o monoclonales tales como OKT3 o alemtuzumab según la GESITRA-SEIMC [27](#), la profilaxis se debe

## INTRODUCCIÓN

utilizar con medicamentos antivirales (AI). En los resultados disponibles, en cuanto a la duración no hay datos concluyentes, en cuanto a la dosis óptima y el fármaco que debe utilizarse, pueden variar de acuerdo con las características individuales de los pacientes (por ejemplo, el estado serológico) y el tipo de órgano trasplantado. En estos, se utilizaron tanto ganciclovir intravenoso como valganciclovir. Esta estrategia también puede ser considerada para aquellos pacientes en los que se trate el rechazo con altas dosis de corticoides (CIII).

### 1.4.5 *Prevención en el trasplante renal*

#### 1.4.5.1 *La profilaxis universal*

La profilaxis universal con aciclovir, valaciclovir 147,15 ganciclovir vía oral 24 o valganciclovir 17 en D+/R- pueden ser utilizados para reducir eficazmente la incidencia de enfermedad por CMV, al menos durante el período en que se administra (normalmente 100 días) 213. Todos estos fármacos antivirales reducen la frecuencia de la enfermedad por debajo de 15% en esta población. El valganciclovir es actualmente el más frecuentemente utilizado debido a su mejor biodisponibilidad y facilidad de la administración.

En los ensayos de eficacia, en pacientes D+/R- en tratamiento con profilaxis, más de un 25% ha desarrollado la enfermedad por CMV al finalizar los 12 meses después de la suspensión de la profilaxis administrada durante 100 días 17. Más tarde, y a pesar de la controversia en torno a su metodología, los resultados 142,148 del estudio de IMPACT han demostrado que la prolongación de la profilaxis anti-CMV durante 200 días en pacientes con trasplante renal D+/R- pueden reducir la incidencia de la enfermedad por CMV tardío en un 16% 149. Esta reducción correspondió principalmente a una disminución en la incidencia del síndrome viral (en este estudio, 83 de los 85 pacientes [96,7%] diagnosticados de enfermedad por CMV correspondieron a síndrome viral. La profilaxis universal durante 200 días se asoció con una disminución en la incidencia de la infección oportunista, pero no del rechazo, en estos pacientes. En los receptores seropositivos para CMV hay mucha menos evidencia de la eficacia de la profilaxis universal, aunque algunos estudios han informado de una reducción significativa en la infección por CMV y la enfermedad tanto con ganciclovir oral como con valganciclovir 24,150. Además, se ha demostrado que en pacientes que requieren la administración de anticuerpos anti-linfocitos (ATG/ALG/OKT3), tanto la profilaxis universal con ganciclovir intravenoso como con valganciclovir reduce significativamente la frecuencia de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal 146,151.

#### 1.4.5.2 *El tratamiento anticipado*

Se ha demostrado que la antigenemia o monitorización de la PCR para el tratamiento anticipado con ganciclovir oral o valganciclovir oral es eficaz en pacientes con trasplante renal 151, 152, 153. Sin embargo, se ha sugerido que los pacientes que reciben tratamiento anticipado pueden asociarse a un mayor riesgo de rechazo agudo en los 12 meses después del trasplante 22. Este efecto podría estar relacionado con el mayor

## INTRODUCCIÓN

grado de viremia observado en los pacientes que reciben el tratamiento anticipado en comparación con aquellos que reciben profilaxis universal [154](#).

Diferentes estudios publicados en los últimos años han demostrado que tanto el tratamiento anticipado como la profilaxis universal, incluso a dosis profilácticas estándar (900 mg al día) o bajas (450 mg al día), pueden reducir la incidencia de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante renal [24](#), [150](#), [221](#), [222](#), [223](#), [224](#). Varios meta-análisis han informado de que la profilaxis universal, también puede reducir la incidencia de rechazo, infecciones oportunistas y la muerte en esta población [21](#).

A continuación, se enumeran las recomendaciones generales de las guías de consenso publicadas por la GESITRA-SEIMC en 2011 y revisadas en 2016 según los grados de evidencia de los estudios hasta entonces publicados (**ANEXO II**) [27](#), [243](#):

1. Tanto la profilaxis universal como la terapia anticipada son estrategias útiles para la prevención de la enfermedad por CMV (AI, fuerte alta).
2. Para los receptores de trasplante renal e hígado D+/R-, es preferible la profilaxis universal a la terapia anticipada (fuerte, moderada). En centros capaces de cumplir con los estrictos requisitos logísticos para realizar un tratamiento anticipado, se podría utilizar la terapia anticipada o la profilaxis universal con el objetivo exclusivo de prevenir la enfermedad por CMV (fuerte, bajo). Para los receptores de corazón y pulmón D+/R-, el uso de profilaxis es preferible a la terapia anticipada basada en los datos disponibles que sugieren mejor supervivencia del injerto y mejores resultados clínicos (fuerte, moderado). La terapia anticipada no ha sido bien estudiada en el trasplante de páncreas e intestino, por lo que se recomienda la profilaxis hasta que haya más datos disponibles (fuerte, bajo).
3. Para receptores seropositivos con trasplante de riñón, hígado o corazón, cualquiera de las dos estrategias es aceptable (fuerte, alta). La profilaxis puede ser preferible en el trasplante pulmonar e intestinal, puesto que la terapia preventiva no ha sido bien estudiada en estos pacientes (fuertes, bajas).
4. Se prefiere la profilaxis en los pacientes de alto riesgo por haber recibido terapia anti-linfocitaria reciente, inmunosupresión que incluyan protocolos de desensibilización en paciente ABO incompatibles (incluidos el tratamiento con bortezomib, eculizumab y plasmaféresis/inmunoadsorción), y en aquellos con infección por VIH (fuerte, moderado).
5. El valganciclovir oral es el antiviral preferido en el trasplante de riñón (fuerte, alto), hígado (fuerte, bajo), corazón (fuerte, alto), pulmón (fuerte, moderado), intestino delgado y páncreas (fuerte, bajo).
6. Alternativamente, el ganciclovir intravenoso podría usarse en el trasplante de riñón, pulmón (fuerte, moderado), hígado, corazón, páncreas e intestino delgado (fuerte, baja), en aquellos receptores con intolerancia oral al valganciclovir.
7. En pacientes con leucopenia grave, el aciclovir o valaciclovir oral son una alternativa al valganciclovir en receptores de trasplante de riñón (fuerte, moderado).
8. El valganciclovir oral (fuerte, moderado-bajo) o el ganciclovir intravenoso (fuerte, moderado-bajo) se recomienda en receptores de trasplante de órganos sólidos que hayan recibido tratamientos anti-linfocitos.

## INTRODUCCIÓN

9. Con función renal normal, las dosis recomendadas para profilaxis en los receptores de TOS son 800 mg/6 h para el aciclovir oral (fuerte, moderado), 2 g/6 h para valaciclovir oral (fuerte, moderado), 900 mg/día para valganciclovir oral (fuerte, alto) y 5 mg/kg/día para ganciclovir intravenoso (fuerte, alto).
10. Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la tasa de filtración glomerular, para ganciclovir o valganciclovir (fuerte, moderado-bajo).
11. No se recomienda el uso de dosis más bajas de valganciclovir o valaciclovir debido a la escasa evidencia con respecto a su eficacia y al riesgo potencial de aparición de resistencia al CMV. (fuerte, bajo).
12. Se recomiendan seis meses para el trasplante renal D+/R- (fuerte, alto), corazón y páncreas (fuertes, bajos). Para los receptores de trasplante hepático D+/R-, la duración de la profilaxis generalmente debe estar entre 3 (fuerte, moderado) y 6 meses cuando la inmunosupresión potente (terapia de agotamiento de linfocitos, protocolos de desensibilización) (fuerte, bajo). Entre 6 y 12 meses de profilaxis se recomienda en los receptores de trasplante de pulmón para D+/R- (fuerte, moderado) y R + (fuerte, moderado-bajo). Para los receptores de trasplante intestinal (D+/R- o R+), se recomiendan un mínimo de 6 meses de profilaxis (fuerte, bajo).
13. Cuando se utiliza una estrategia de profilaxis para la prevención de CMV en pacientes con R+ (con D+ o D-), se recomiendan 3 meses de medicación antiviral para los receptores de trasplante de riñón, páncreas, hígado y corazón (fuerte, alto-moderado).
14. La terapia anticipada con valganciclovir oral a dosis de 900 mg/12h o ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12h) debe administrarse en receptores de trasplante de órgano sólido con función renal normal (fuerte, moderado).
15. En pacientes con tolerancia oral adecuada, el valganciclovir oral es preferible al ganciclovir intravenoso (fuerte, bajo). Las dosis deben ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, ya sea para ganciclovir o valganciclovir (fuerte, moderado-bajo).
16. Iniciar terapia con cualquier replicación viral en pacientes de alto riesgo (D+/R-, tratamientos anti linfocitarios) (fuerte, moderado-bajo).
17. Iniciar terapia en R + con altas cargas virales de acuerdo con los cortes de cada centro y / o cinética creciente (fuerte, moderado-bajo).
18. Mantener la terapia durante al menos dos semanas y al menos una determinación negativa de carga viral (fuerte, baja).
19. No hay evidencia para recomendar la monitorización de CMV generalizado después de profilaxis en receptores de trasplante de bajo riesgo (débil, bajo).
20. En receptores de trasplantes de alto riesgo, incluyendo D+/R-, pulmón, páncreas y receptores de intestino delgado, y / o aquellos que están recibiendo tratamiento anti- linfocitario, el panel recomienda continuar la monitorización de CMV para dirigir la terapia preventiva después de completar la profilaxis de CMV (fuertes, bajos). La cantidad de tiempo que la monitorización debe mantenerse no se ha determinado (débil, bajo).

## INTRODUCCIÓN

21. Los destinatarios de D-/R-, en general, constituyen una población con bajo riesgo de enfermedad por CMV. El uso rutinario de profilaxis o terapia anticipada para el CMV no se recomienda en esta población (fuerte, moderada).

22. Se recomienda el uso de hemoderivados con filtro leucocitario en pacientes seronegativos para CMV. (fuerte, moderada).

### 1.5 Tratamiento de la enfermedad por CMV

#### 1.5.1 Generalidades

El ganciclovir ha sido el tratamiento estándar recomendado para la enfermedad por CMV en receptores de TOS durante más de 15 años. Posteriormente, se demostró que el valganciclovir oral tiene una eficacia similar al ganciclovir intravenoso [155,156,157](#).

El estudio VICTOR, un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, mostró que el valganciclovir fue tan eficaz y seguro como el ganciclovir intravenoso en el tratamiento de la enfermedad por CMV en una población de receptores de TOS [25](#). Aunque este estudio tiene algunas limitaciones (La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran trasplantados renales y no incluía pacientes con enfermedad grave por CMV o pacientes pediátricos), sus resultados apoyan la recomendación de valganciclovir para el tratamiento de la enfermedad por CMV, al menos en pacientes seleccionados, ya que durante el seguimiento a largo plazo no se observaron diferencias significativas en la recurrencia clínica y virológica entre el grupo del valganciclovir y del ganciclovir por vía intravenosa [26](#). El ganciclovir oral no se puede utilizar para tratar a pacientes con la enfermedad por CMV porque ya no está disponible comercialmente. Otros medicamentos antivirales que se pueden tomar por vía oral, tales como aciclovir o valaciclovir, no se deben tampoco utilizar para tratar la infección por CMV [12](#).

En la enfermedad por CMV leve o moderada, el fármaco recomendado para el tratamiento de primera línea es el valganciclovir (dosis orales de 900 mg/12h) o ganciclovir intravenoso (dosis de 5 mg/kg/12h) [25](#). El ganciclovir intravenoso debe ser utilizado en pacientes con enfermedad grave o cuando el valganciclovir no se tolera o cuando es inadecuadamente absorbido ya que la información actual sobre la eficacia del tratamiento oral en estos pacientes es limitada [25](#).

Otra estrategia terapéutica potencial es la terapia secuencial, iniciando el tratamiento con ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir una vez que los pacientes comienzan a mejorar. En un estudio español piloto, esta estrategia proporciona un tratamiento eficaz con una adecuada exposición a las drogas, la reducción de los costes de tratamiento y evita la hospitalización prolongada, lo que conlleva una mayor comodidad para los pacientes [158](#). Debe asegurarse la administración de dosis adecuadas del valganciclovir y del ganciclovir, puesto que dosis por debajo de los niveles terapéuticos pueden conducir al fracaso terapéutico y promover el desarrollo de resistencias, mientras que dosis superiores a los niveles terapéuticos pueden conducir a la aparición de efectos tóxicos [105,159,160](#). Durante el tratamiento, la función renal debe ser monitorizada midiendo frecuentemente la tasa de filtración glomerular por cualquiera de los intervalos de cuantificación o estimación. Las dosis deben ser ajustadas de acuerdo a los valores de aclaramiento de creatinina [161](#).

La reducción de las dosis de ganciclovir o valganciclovir basado en los efectos secundarios, tales como la leucopenia deben evitarse siempre que sea posible. Antes de reducir estas dosis, se debe prestar atención a la reducción de las dosis de otros fármacos como los derivados del ácido micofenólico (micofenolato mofetilo y micofenolato sódico), los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus), la azatioprina y el trimetoprim/sulfametoxazol. En la leucopenia grave, en particular cuando los recuentos de neutrófilos absolutos son menores de 1000, el uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF) puede ser considerado

## INTRODUCCIÓN

12. La duración óptima del tratamiento de la enfermedad por CMV debe ser determinado sobre una base individual y guiado por la monitorización clínica y la vigilancia virológica. La antigenemia o PCR cuantitativa debe ser determinado semanalmente con el fin de monitorizar la respuesta al tratamiento y el desarrollo de cualquier resistencia a ganciclovir 156,162. el tratamiento debe mantenerse hasta que la carga viral o la antigenemia sea negativa. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo lo recomendable sería obtener dos resultados negativos consecutivos a intervalos de 1 semana para asegurar la eliminación del virus. En cualquier caso, la duración mínima del tratamiento no debe ser inferior a 2 semanas 156,26,162. Esta estrategia terapéutica reduce al mínimo los riesgos de desarrollo de resistencias y la recurrencia de la enfermedad por CMV 26,164,163. A veces, ciertas formas de enfermedad de tejido invasivo no se acompañan de viremia detectable. Estas son las llamadas formas de "enfermedad compartimentada" en el que la PCR seriada no se puede usar como una herramienta para guiar tratamiento 8. Esto es especialmente evidente en las formas de reactivación local en el tejido linfoide intestinal o en diferentes formas de enfermedad del sistema nervioso central. En algunos centros de trasplante, se utiliza la profilaxis secundaria con valganciclovir a dosis de 900 mg/día después de que el tratamiento haya sido completado, entre uno y tres meses de duración 26,162 según la presencia de factores de riesgo de recurrencia de infección por CMV (infección por CMV primaria, carga viral basal alta, persistencia de viremia en el comienzo de la profilaxis secundaria, enfermedad multiorgánica, órganos de alto riesgo y el recibir una alto grado de inmunosupresión) 26,41,164. Durante la profilaxis secundaria, la carga viral también debe controlarse a intervalos especificados, aunque las pruebas deben ser realizadas con claridad con mayor frecuencia en los pacientes con un mayor riesgo de recaída. En los casos de enfermedad grave y compartimentada, se recomienda un tratamiento más prolongado con monitorización clínica centrada en la detección de expresiones específicas de la enfermedad. Aquellos pacientes que sufren enfermedad por CMV recurrente, la profilaxis secundaria debe ser prolongada 12.

Según las guías de consenso de la SEIMC-GESITRA publicadas en 2011 y revisadas en 2016, las recomendaciones según el grado de evidencia (**ANEXO II**) con los estudios publicados hasta entonces son 27, 243:

1. La enfermedad por CMV debe tratarse con valganciclovir oral a dosis de 900 mg/12h, o ganciclovir intravenoso a dosis de 5 mg/kg/12h (fuerte, alto).
2. Se recomienda la elección de ganciclovir intravenoso como tratamiento inicial para pacientes en los que la enfermedad se presenta con sintomatología grave, que amenace la vida, y en aquellos con que puedan tener algún problema con la absorción gastrointestinal (fuerte, alta).
3. La dosis de ganciclovir o valganciclovir se debe ajustar de acuerdo con el filtrado glomerular (fuerte, alta).
4. Se recomienda el valganciclovir oral como tratamiento inicial para pacientes con enfermedad por CMV leve o moderada (fuerte, moderada).
5. Pacientes con enfermedad por CMV que inicialmente habían recibido tratamiento con ganciclovir intravenoso deben recibir terapia secuencial con valganciclovir oral cuando alcancen la mejoría clínica y virológica (fuerte, moderado).

## INTRODUCCIÓN

6. El tratamiento debe mantenerse hasta la resolución de los síntomas clínicos y la erradicación viral (carga viral o antigenemia negativas) en uno o dos controles consecutivos después de un mínimo de dos semanas de tratamiento (fuerte, moderado).
7. Se debe indicar un curso de profilaxis secundaria con valganciclovir oral a una dosis de 900 mg una vez al día de 1 a 3 meses para alto riesgo, una vez completado el tratamiento antiviral inicial. (débil, bajo).
8. El tratamiento de pacientes con enfermedad recurrente por CMV después de un período libre de enfermedad, debe ser el mismo que el aplicado durante el primer episodio. (fuerte, moderado).

### *1.5.2 Tratamiento con inmunoglobulinas anti-CMV*

Las terapias basadas en la administración de inmunoglobulinas anti CMV específica CMV, [171](#) se ha utilizado en un intento de mejorar el estado inmune del huésped contra el virus.

Se recomienda el uso inmunoglobulinas anti-CMV específicas siempre como terapia adyuvante al tratamiento antiviral en casos de la enfermedad por CMV potencialmente mortal, particularmente en la neumonitis severa, aunque falta evidencia para apoyar este uso en receptores de TOS [253](#). (débil, muy baja)

### *1.5.3 Tratamientos alternativos a la resistencia a ganciclovir*

No hay ensayos clínicos controlados actualmente que indiquen la mejor alternativa para el tratamiento del CMV en la resistencia al ganciclovir. Las decisiones terapéuticas deben basarse en el análisis del genotipo de los genes UL97 y UL54, el estado inmunológico del paciente y la gravedad de la enfermedad. La reducción de la terapia inmunosupresora puede ser eficaz en algunos pacientes, particularmente en aquellos que no están sujetos a la exposición prolongada a los agentes antivirales. Sin embargo, dependiendo de la gravedad de la enfermedad por CMV, puede ser necesario el tratamiento empírico hasta que los resultados del análisis de genotipo estén disponibles. Estos tratamientos empíricos alternativos incluyen el aumento de la dosis de ganciclovir (a más de 10 mg/kg dos veces al día para una función renal normal) en los pacientes con enfermedad leve, la combinación de ganciclovir y foscarnet [165](#) o la administración de foscarnet por separado a los pacientes con enfermedad grave por CMV. Si el análisis del genotipo revela la presencia de una mutación en el UL97 gen relacionado con un alto grado de resistencia (M460V/I, A594V, H520Q, L595S, C603W), el enfoque más adecuado es cambiar al foscarnet. Sin embargo, si esto está relacionado con un bajo grado de resistencia, el tratamiento puede continuar con altas dosis de ganciclovir, a condición de que la función renal se mantenga estable.

Los pacientes que presentan mutación en el gen UL54, generalmente asociados con la resistencia a ganciclovir y a cidofovir, deben cambiar a foscarnet ya que la resistencia cruzada a este medicamento es rara [166](#). Las mutaciones responsables de la resistencia al foscarnet por lo general sólo aparecen en los pacientes que toman foscarnet.

## INTRODUCCIÓN

A continuación, se enumeran las recomendaciones según el grado de evidencia (**ANEXO I Y II**) de las guías de consenso de la GESITRA-SEIMC publicadas en el 2011 y revisadas en 2016 [27,243](#):

1. Cuando la resistencia a ganciclovir se demuestra, el tratamiento inmunosupresor debe reducirse tanto como sea posible (BIII).
2. En presencia de la enfermedad o factores de riesgo grave de resistencia, el tratamiento empírico debe iniciarse hasta que se obtenga los resultados del genotipo resistente (BIII).
3. La decisión de tratamiento para el CMV resistente a ganciclovir debe tomarse de acuerdo con los resultados del análisis genotípico de los genes UL97 y UL54 (fuerte, alto). Dosis altas (hasta 10 mg/kg/12h con función renal normal) o ganciclovir de dosis intermedia se debe utilizar como tratamiento alternativo en pacientes no graves sin neutropenia, o para quienes no se recomienda el uso de foscarnet (por ejemplo, insuficiencia renal) (fuerte, bajo).
4. El tratamiento antiviral alternativo, en presencia de enfermedad grave y los factores de riesgo de resistencia a ganciclovir, consistirán en la sustitución de ganciclovir por foscarnet (60 mg/kg cada 8 h o 90 mg/kg cada 12 h).
5. Si las pruebas de genotipo revelan una mutación de alta resistencia en el gen quinasa UL97 (M460V/I, A594V, L595S, C603W, H520Q), el ganciclovir debe ser reemplazado con foscarnet (60 mg/kg cada 8 h o 90 mg/kg cada 12 h), siempre que éste no se haya puesto de antemano empíricamente (BIII). En el caso de mutaciones que confieren resistencia inferior, el tratamiento puede continuar con ganciclovir a dosis de hasta 10 mg/kg cada 12 h, siempre que la función renal se mantenga dentro de los límites normales (BIII). El alcance del estudio genético debe ampliarse en el caso de mutaciones en el gen pol UL54. Si la mutación en este gen se confirma, el tratamiento debe ser cambiado a foscarnet (BIII).
6. El uso de cidofovir como una alternativa al ganciclovir no se recomienda a menos que se confirme la ausencia de mutaciones en el UL54 pol gen y la enfermedad no sea clínicamente grave (BIII).

### *1.5.4 Terapias alternativas*

Actualmente no hay pruebas suficientes con respecto al funcionamiento de los tratamientos alternativos para la enfermedad por CMV. Una serie de fármacos han sido utilizados como agentes potencialmente eficaces para el tratamiento de CMV. Éstas incluyen la leflunomida [8](#) y artesunato, [167](#) que han demostrado tener efectos anti-CMV, probablemente asociados con una alteración en la fisiología de las células huésped que impiden la replicación viral. Sin embargo, los datos que justifican el uso de estos fármacos son todavía escasos. Diferentes estudios con sirolimus [168](#) y everolimus han reportado una incidencia más baja de la enfermedad por CMV con el uso de estos medicamentos, [29, 53, 73](#) provocando propuestas para su uso en pacientes con infección por CMV resistentes a ganciclovir. El maribavir, una reciente droga antiviral, es una buena alternativa frente a cepas resistentes al ganciclovir. Este medicamento tiene buena biodisponibilidad oral y no muestra toxicidad hematológica, renal o hepática. Ya que inhibe el UL97 (quinasa viral), que puede interferir en la fosforilación del ganciclovir, y por consiguiente no debe utilizarse en combinación con este fármaco. Sin embargo, no afecta a la actividad del foscarnet o del cidofovir y se pueden administrar en combinación con estos fármacos. Un ensayo de fase II realizado en pacientes sometidos a trasplante de

## INTRODUCCIÓN

progenitores hematopoyéticos demostró la eficacia de maribavir en la profilaxis anti-CMV. Sin embargo, los ensayos de fase II que se han llevado a cabo para confirmar este efecto se interrumpieron después de que se determinara que los resultados con maribavir eran similares a los obtenidos con placebo [12](#). A pesar de estos resultados, maribavir se ha utilizado en casos aislados como rescate en la terapia en pacientes con infección por CMV multirresistentes. A pesar de que la existencia de resistencia cruzada con el maribavir y la medicación existente, en la actualidad no ha sido reportado, [169](#) la resistencia con este fármaco se ha descrito [170](#). Además de estos fármacos disponibles en el mercado, otro antiviral se encuentra actualmente en fase de investigación, el CMX-001, un derivado esterificado del cidofovir que comparte un mecanismo de acción similar a la de cidofovir, aunque con menor toxicidad [8](#); por lo tanto, puede ser una alternativa terapéutica en el futuro

Las recomendaciones publicadas sobre las terapias alternativas por las guías de consenso de la SEIMC-GESITRA revisadas en el 2016 según los grados de recomendación (**ANEXO II**), son [27,243](#):

1. El cambio de inmunosupresión, de los inhibidores de la calcineurina a un régimen basado en inhibidores de la (mTOR) como la rapamicina, debe ser utilizado en casos de enfermedad por CMV recurrente o resistente a ganciclovir (débil, bajo).
2. Maribavir, leflunomida, artesunato, letermovir y brincidofovir son alternativas que deben ser utilizadas como terapia de rescate para el manejo de la enfermedad por CMV resistente a ganciclovir solo cuando otras opciones no están disponibles (débil, bajo).

### *1.5.5 La inmunoterapia adoptiva*

La terapia adoptiva consiste en la administración de células T específicas (CD4 + y CD8 +) para tratar infecciones refractarias causadas por un microorganismo, en este caso, el CMV. Tales procedimientos han sido generalmente realizados en individuos que reciben células madre hematopoyéticas de D+ [254](#). El principal riesgo es que está asociada a la aparición de enfermedad de injerto contra huésped [255,256](#). Por tanto, la aplicación en el TOS está generalmente limitada por la existencia de incompatibilidades HLA entre donante y receptor.

Esta terapia se ha evaluado tanto en la prevención de la replicación viral como en el tratamiento de la enfermedad por CMV, con buenos resultados [172,173](#). El reciente uso exitoso de la terapia adoptiva de un donante no relacionado en un receptor de trasplante renal con resistencia inducida por CMV, con afectación renal y la colitis, alientan para nuevas formas de tratamiento en este tipo de pacientes [256](#). En consecuencia, esta terapia está siendo evaluada actualmente en ensayos clínicos, tanto para la prevención como para el tratamiento de la enfermedad por CMV resistente [174-180](#).

Aunque los datos disponibles al respecto en pacientes sometidos a TOS son todavía escasos [181,182](#).

## INTRODUCCIÓN

### *1.5.6 La vacunación profiláctica*

En las últimas décadas, se han desarrollado vacunas contra el CMV. Estas vacunas han demostrado ser seguras e inmunogénicas en la primera fase preclínica en ensayos clínicos, aunque, sin embargo, en ninguno se ha evaluado en fase II [108](#), [183](#). La "cepa Towne" atenuada de virus vivos, ha demostrado reducir al mínimo la gravedad de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos que reciben trasplantes de riñón de donantes seropositivos para CMV, aunque no impiden la infección [184](#),[185](#). Se están utilizando prototipos primarios que utilizan virus recombinantes o vectores de replicación como inmunógenos para generar respuestas B y T de magnitud variable [186-193](#), aunque los datos no están actualmente disponibles sobre su eficacia para la prevención de la infección por CMV. La vacuna de subunidad recombinante gB, administrado con el adyuvante MF59, genera una respuesta en cuanto a anticuerpos comparable a la observada después de la infección natural. Se ha demostrado que esta vacuna proporciona protección contra infección primaria en el 50% de los vacunados [189](#),[190](#). La vacuna bivalente de ADN (VCL-CB01) que se ha desarrollado recientemente que contiene twogB y plásmidos pp65 codificados, respectivamente, ha demostrado ya su inocuidad y la inducción de inmunogenicidad en ensayos en fase I. Obtenida en sujetos sanos seropositivos para CMV para ser utilizada en paciente seronegativos.

No existen vacunas anti-CMV con licencia para su uso clínico, por tanto, no hay recomendaciones que se pueden hacer al respecto [27](#),[243](#).

### 1.6 Puntos de controversia

Tras revisar todos los trabajos publicados hasta el momento de terminar este estudio, se puede ver que los puntos de controversia existentes en el momento de iniciar el mismo siguen estando vigentes:

1. ¿Tratamiento anticipado o profilaxis universal en receptores IgG + para CMV (riesgo moderado)?
2. ¿Cuándo considerar que la viremia es positiva?
3. Cuando se detecta viremia + sin signos de enfermedad, ¿qué dosis de valganciclovir es necesaria, terapéutica o profiláctica?

#### 1.6.1 *¿Tratamiento anticipado o profilaxis en pacientes de riesgo moderado?*

En el trasplante renal, así como en los pacientes de alto riesgo la inmensa mayoría de los autores postulan la necesidad de profilaxis universal, en los pacientes de riesgo moderado, actualmente existen dos estrategias válidas para la prevención de la enfermedad por CMV, la profilaxis universal y el tratamiento anticipado. Seguidamente se exponen los principales estudios en los que se aborda este apartado.

##### 1.6.1.1 *En lo referente a la incidencia y gravedad de la infección/enfermedad por CMV:*

- *Estudios que inicialmente no diferencian a los pacientes según el riesgo:*

Encontramos en primer lugar el estudio de **Khoury et al 2006 23**, con un año de seguimiento utiliza VGC para la profilaxis y para el tratamiento anticipado, realizando asignación aleatoria a tratamiento anticipado (50, 33 R+), tratamiento profiláctico (49, 36 R+) con tratamiento anticipado que se monitoriza por PCR semanal durante las 12 primeras semanas de tratamiento, definiendo la infección e iniciando tratamiento con VGC con PCR > 2000 copias. A la hora de analizar resultados, separan grupos de riesgo, pero ambos reciben inducción con ATG un 98% y un 94% respectivamente, se observa que la incidencia ICMV es del 18% en los pacientes D+/R+ que reciben profilaxis y del 54% en los que reciben tratamiento anticipado. En cuanto a los pacientes de alto riesgo D+/R- la ICMV fue de un 44% y un 54% respectivamente. Diferencian resultados tras los 100 primeros días postrasplante, apareciendo un aumento significativo de la ICMV de un 6% a un 29% en pacientes con profilaxis, no habiendo diferencias con los 100 primeros días en cuanto al tratamiento anticipado. También indican que las recurrencias son significativamente mayores en la profilaxis que en el tratamiento anticipado, sobre todo en pacientes de alto riesgo D+/R-, de un 57%, y de un 4% en pacientes de riesgo moderado D+/R+. Solo 5 pacientes (5%) de 98 desarrollaron ECMV, 4 (8%) en el grupo profiláctico (3 D+/R- y 1 D+/R+) y 1 (2%) en el grupo del tratamiento anticipado (D+/R-), un 2% de los pacientes con tratamiento anticipado los síntomas precedieron a la positivización de la viremia en 3-4 días, con una demora del tratamiento de 7-8 días que se asoció a mayor número de copias. Concluyen que tanto la profilaxis como el tratamiento anticipado son efectivos, pero que en el grupo de alto riesgo se ha visto que la profilaxis es efectiva para evitar la ICMV, pero no es tan efectiva para evitar la ECMV.

## INTRODUCCIÓN

Después encontramos el estudio de **Kliem et al 2008 24** con 148 trasplantados renales seguidos durante 2-4 años, con aleatorización con profilaxis oral con GCV o 3 meses (74, 52 R+) y con tratamiento anticipado, iniciando GCV iv si ICMV definida por PCR > 400 copias/ml, (74, 52 R+), con características demográficas similares, no separa los tratados con antitimocíticos que son el 11% y el 10% respectivamente. La ICMV fue significativamente mayor en los pacientes con tratamiento anticipado, 17% vs 50%, con una recurrencia también mayor 6,8% vs 18,5%, con un tiempo de aparición de la ICMV significativamente mayor en los pacientes con profilaxis. En cuanto a la ECMV fue menor en el grupo de la profilaxis 6,8% vs 18,5%, y también fue menor la aparición de ECMV moderada-grave 5% vs 18%.

También encontramos el de **Reisching et al 2008 141** con un total 70 pacientes seguidos durante 3 años, incluidos de riesgo alto e moderado, con asignación aleatoria tratamiento anticipado (36, 30 R+), definiendo la infección iniciando tratamiento con VGC con PCR > 2000 copias/ml, y tratamiento profiláctico con valaciclovir (34, 30 R+), como siempre con similares características demográficas, sin separar los que han recibido ATG, 4 y 5% respectivamente. En este trabajo 5 pacientes presentaron ECMV, 2 con tratamiento anticipado D+/R-, y 3 al suspender la profilaxis, 2 en el contexto de tratamiento con ATG, porcentaje similar en ambos grupos, 6% vs 9%, todos con buena respuesta a tratamiento. La ICMV fue mayor en grupo de tratamiento anticipado, 92 vs 59%, y en el grupo de la profilaxis la ICMV fue significativamente mayor al suspenderla de un 3% a un 47%.

Estudio de **Spinner et al 2010 195** con 95 pacientes con similares características demográficas con un seguimiento a 4 años, pacientes de todos los grupos de riesgo, casi todos habían recibido timoglobulina como tratamiento de inducción, asignación aleatoria con profilaxis-anticipado con valganciclovir, pacientes de riesgo moderado con tratamiento profilaxis 31 y con anticipado 34. No indica la incidencia de ICMV o ECMV, solo concluyen que son igual de eficaces.

- *Estudios que sí diferencian según riesgo, pero no hay aleatorización anticipado y profilaxis*

También se realizó un estudio español, **L. Guirado et al 2008 194** con 150 pacientes trasplantados renales, utiliza la profilaxis o el tratamiento anticipado según los grupos de riesgo. 66 pacientes de alto riesgo (D+/R- o pacientes que recibieron tratamiento con ATG) reciben profilaxis con valganciclovir, 84 pacientes de riesgo inmoderado reciben tratamiento anticipado. Concluye que la profilaxis con valganciclovir sólo es necesaria en los pacientes de alto riesgo, estableciendo el tratamiento anticipado como mejor opción en los pacientes de riesgo moderado. Estas conclusiones las establece en grupo de riesgo moderado, al observar que la ICMV sólo aparece en un bajo porcentaje de pacientes (14%), y responde rápidamente al tratamiento con valganciclovir, y que la ECMV solo aparece en el 4,7%, de estos pacientes, siendo en todos los casos leve-moderada, y encontrado también una respuesta muy rápida y eficaz al tratamiento con valganciclovir oral. Por último, destacan el alto porcentaje, 81,3% de los pacientes con riesgo moderado que no precisan de ningún tratamiento.

**En 2015 se publica el estudio OPERA Fdez-Ruiz et al 227** estudio multicéntrico observacional con periodo de seguimiento de 1 año, en el que participaron 25 centros de España, en el que se incluyeron 387 pacientes, 185 había recibido profilaxis, 190 terapia anticipada con importante heterogenicidad entre centros puesto que algunos utilizaron Ag pp65 y otros PCR con diferentes puntos de corte para definir la infección e iniciar tratamiento. Todos los pacientes eran R+, pero los que habían recibido profilaxis era porque se les había

## INTRODUCCIÓN

asociado tratamiento con ATG o Basiliximab. Describen un porcentaje de ECMV e ICMV del 3,6% e 39,3 % respectivamente. Concluye que la profilaxis reduce el riesgo de ICMV y de ECMV, pero la incidencia global es muy baja, por lo que se necesitan más estudios.

**Hasegawa 2017 217**, 118 pacientes con seguimiento durante 3 años, todos reciben tratamiento anticipado, no diferencian grupos de riesgo, utilizan el Ag pp65, se hace semanal las primeras 12 semanas, y quincenal 13-48 meses, si positivo inician profilaxis VGC. En los resultados si diferencia entre grupos de riesgo, apareciendo diferencias significativas en cuanto a ICMV, con un porcentaje del 38,1% en el grupo de alto riesgo y un 16,5% en el grupo de riesgo moderado. En cuanto a la enfermedad también hubo diferencias significativas, 28,6% vs 3,2%, concluyen que en el grupo de alto riesgo es mejor la profilaxis.

- *Estudios que sí diferencian según el riesgo, pero sin incluir tratamiento ATG, y separan los que reciben anticipado y profilaxis*

El estudio de **Witzke et al 2012 196** con 296 pacientes, todos receptores positivos, con similares características demográficas, utilizando ATG en el 5% de los pacientes con tratamiento anticipado y en el 8% con profilaxis. Aleatorización 146 con profilaxis y 150 con anticipado, con definición de ICMV e inicio de VGC a partir de una PCR > 400 copias/ml. La incidencia de ICMV fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento anticipado con un 53% y un 15% respectivamente. En la ECMV también aparecieron resultados similares un 19% respecto a un 4,4% también con una diferencia estadísticamente significativa. Se describe una incidencia de ECMV invasiva, diagnosticada por biopsia, mayor con respecto al tratamiento profiláctico, pero sin significación estadística. Estos resultados se corroboran a los 7 años de seguimiento, **Witzke et al 2018 218**.

El de **Couzi et al 2012 228**, con seguimiento a 1 año, todos R+ pero había recibido inducción con ATG iv, 96 pacientes aleatorizados, 24 tratamiento anticipado, con definición de ICMV a partir de las 2000 copias/ml con inicio de VGC, 72 profilaxis con VGC. Mayor ICMV de manera significativa en los pacientes con tratamiento anticipado 78% vs Px 38%. En cuanto a la ECMV, no diferencias significativas, 8% vs 7%, respectivamente. Se describe la aparición de CMV tardío con diferencias significativas, siendo en el tratamiento anticipado de 0% con respecto a un 25% en el grupo de profilaxis.

También **Weclawiak et al 2010 226**, a 2 años de seguimiento, también todos de riesgo moderado, recibiendo tratamiento con ATG en el 25% y en el 30,7% respectivamente. Aleatorización, 132 pacientes con tratamiento anticipado, definiéndose ICMV si DNA mayor de 3 log10 copias/ml iniciándose tratamiento con ganciclovir iv., y 150 pacientes con tratamiento profiláctico con VGC 3 meses. La aparición de ICMV fue de mayor en el grupo de tratamiento anticipado de manera significativa, 68,9% vs 33,3% respectivamente. En cuanto a la ECMV también hubo significativamente una mayor aparición de enfermedad en los pacientes con tratamiento anticipado, 9,8% vs 2,68%. Concluyen que la profilaxis también es mejor para los pacientes de riesgo moderado.

## INTRODUCCIÓN

- *Estudios que diferencian según el riesgo incluyendo tratamiento ATG, y separan los que reciben anticipado y profilaxis*

**Luna et al, 2016 225** realiza un estudio en pacientes mayores de 55 años, en total 233 pacientes todos D+/R+, algunos recibieron inducción con Basiliximab, 167 con profilaxis con VGC 200 días y 66 reciben tratamiento anticipado con seguimiento de 6 meses, definiendo la ICMV por viremia > 20 Lf x 100000 leucos o PCR > 2000 copias/ml iniciándose tratamiento con VGC a dosis terapéuticas 4 semanas. La aparición de ICMV fue significativamente menor en el grupo de la profilaxis, 36% vs 6% respectivamente. En cuanto a la ECMV no hubo diferencias significativas 6,3% vs 2,7 %. Concluye que, en este grupo de pacientes, no hay diferencias significativas en cuanto a aparición de enfermedad por CMV.

Y por último, de los estudios que han aparecido en los últimos años, el estudio el de **Werzowa J 2015 197**, 187 pacientes con seguimiento de 3 años, todos R+ pero en el grupo de la profilaxis había un 21% de pacientes que recibieron ATG por ser pacientes hiperinmunizados. 109 pacientes recibieron profilaxis VGC 3 meses, y en 78 se realizó tratamiento anticipado, definiendo la ICMV e iniciando tratamiento con VGC si PCR > 200 copias/ml. La incidencia de ICMV fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento anticipado, un 36,8% frente a 1%. La ECMV también fue mayor un 5% frente a un 1%, pero indican que no aparece ECMV invasiva, que la definen como aquella enfermedad que se diagnostica con PCR en biopsia del tejido, no diferencian entre enfermedad grave, moderada. Se describe que el tiempo de aparición de la infección es significativamente mayor en la profilaxis que en el tratamiento anticipado. Concluyen, que la viremia-infección es menor con la profilaxis, que no hubo diferencias en cuanto a enfermedad.

### 1.6.1.1 *En lo referente a los efectos indirectos*

- *Diferencias en la aparición de rechazo agudo*

Algunos de estos estudios han observado que la profilaxis se asocia con un descenso de los episodios de rechazo agudo, [141](#), [194](#), [217](#), sin embargo, otros no han encontrado esta diferencia [24](#), [227](#), [195](#), [196](#), [228](#), [226](#), [197](#).

- *Diferencias en la supervivencia del injerto/paciente*

En cuanto a la supervivencia, algunos de estos estudios encuentran diferencias apareciendo una mayor supervivencia del injerto asociada a la profilaxis [24](#),[225](#), con respecto a otros que no encuentran esta asociación [24](#), [227](#), [195](#), [196](#), [228](#), [226](#), [197](#). Y también se describe en algunos trabajos tasas más bajas de mortalidad en los pacientes con profilaxis [140](#),[142](#),[225](#), con respecto a otros que no [24](#), [227](#), [195](#), [196](#), [228](#), [226](#), [197](#).

## INTRODUCCIÓN

- *Diferencias en cuanto a la aparición de otros efectos indirectos*

En cuanto a la aparición de infecciones oportunistas, hay estudios que asocian un menor número al tratamiento con profilaxis, pero en los estudios mostrados en esta controversia solo Witzke et al [218](#) describe que no observa ninguna diferencia. En cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares asociados, sólo Spinner et al [195](#) hace referencia, sin encontrar diferencias. Ninguno de estos estudios hace mención a la aparición de tumores o enfermedad linfoproliferativa asociada a una u otra estrategia.

- *Aparición de enfermedad tardía*

Se ha descrito que la enfermedad tardía está más asociada a la utilización de profilaxis, pero con respecto a los estudios que estamos analizando sólo Witzke observa mayor aparición de ICMV al suspender la profilaxis con respecto al tratamiento anticipado sin encontrar mayor aparición de enfermedad tardía con un seguimiento a 7 años. Kliem si describe que no encuentra mayor porcentaje de enfermedad tardía.

### 1.6.1.2 *En lo referente a los efectos secundarios con valganciclovir*

- **Riesgo de aparición de resistencias:** en cuanto a la aparición de resistencias al valganciclovir, en principio cualquiera de las dos estrategias de prevención que no se realice de forma adecuada podría favorecer la aparición de resistencias virales. Por tanto, en la profilaxis universal es necesario establecer estrategias que faciliten el cumplimiento terapéutico y asegurar una adecuada exposición al fármaco mediante reajustes de dosis si se producen cambios en la función renal, etc. y lo mismo en cuanto al tratamiento anticipado. En ninguno de los estudios analizados en esta controversia se describe la mayor aparición de resistencias en cuanto al tratamiento con profilaxis.
- **Duración de la profilaxis:** en el estudio de Hasegawa et al y en el estudio OPERA de Fernández-Ruiz se diferencia el tratamiento profiláctico con valganciclovir durante > 100 días frente a 100 días, sin encontrar diferencias en la tasa de aparición de rechazo agudo, o en la mortalidad.
- **Toxicidad:** También es de suponer que la profilaxis universal con respecto al tratamiento anticipado, incrementaría inevitablemente el riesgo de toxicidad, como la aparición de leucopenia que sería lo más destacable. En cuanto a esto sí que el estudio de Witzke encuentra mayor número de leucopenias en el grupo de tratamiento anticipado, pero sin diferencias significativas. En cuanto a otros estudios Werzowa y Khoury indican que no hubo diferencias al respecto. En el estudio de Reisching sí que encuentran mayor aparición de efectos secundarios en el grupo tratado con profilaxis, sobre todo psiquiátricos y aparición de leucopenias, pero esto asociado a que se utilizó VAL para la profilaxis y GCV en el tratamiento anticipado.

## INTRODUCCIÓN

### 1.6.1.3 *En lo referente a los costes*

En cuanto al coste, como ya se ha dicho previamente, la terapia anticipada permite reducir el coste de la terapia antiviral, aunque al depender de una determinada logística para su realización, haría que por otro lado aumentara los costes. El estudio Khoury describe que el coste fue similar, Reisching indica que al final el coste del seguimiento en el tratamiento anticipado fue mayor al del tratamiento profiláctico.

### 1.6.2 *Punto de corte de la PCR en el tratamiento anticipado*

Es muy importante para un adecuado manejo del tratamiento anticipado, establecer cuál debe de ser la monitorización de la ICMV para detectar la replicación temprana antes del desarrollo de los síntomas para prevenir la progresión a la clínica enfermedad. Al mismo tiempo es igual de importante establecer un punto de corte en cuanto al número de copias desde el que iniciar tratamiento, pero como ya se ha explicado anteriormente existen una serie de características y de problemática en relación a la determinación de la carga viral, que nos lleva a que actualmente siga siendo, este punto de corte, objeto de controversia.

#### 1.6.2.1 *Número de copias, sensibilidad, y rapidez de la técnica*

En primer lugar, tener en cuenta que los ensayos con PCR a tiempo real muestran una asociación directa entre los valores de la carga viral y la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad activa. Como ya se ha explicado anteriormente, la PCR a tiempo real (RT-PCR) ha demostrado ser útil para el diagnóstico de la infección por CMV y la monitorización de la respuesta al tratamiento antiviral, con una sensibilidad y rapidez muy superior en cuanto a otras técnicas [102](#). Por este motivo y dado que para guiar el tratamiento anticipado es recomendable el uso de una técnica muy sensible, especialmente en las poblaciones de alto riesgo, parece razonable recomendar el empleo de estos métodos moleculares [103](#).

#### 1.6.2.2 *Tasa de aumento de la carga viral y valor predictivo*

Por otra parte, la tasa de aumento de las cargas virales es también un predictor de desarrollo de la enfermedad [138](#). Sin embargo, como ya hemos dicho es esencial identificar el umbral de la carga viral con alto valor predictivo positivo para la enfermedad por CMV. Varios estudios han definido los valores límite de carga viral, pero con algunas limitaciones como la estandarización de la carga viral, estratificación de los pacientes según riesgo para el desarrollo de infección por CMV y validación de datos obtenidos con cohortes más grandes [59](#), [139](#), [107](#), [105](#).

Esta situación se ha debido a que durante muchos años no existía ninguna referencia para calibrar los resultados de las diferentes técnicas de RT-PCR. La primera estandarización internacional de la Organización Mundial de la Salud para las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, NIBSC código 09/162, fue divulgada en 2010 para unificar las técnicas de RT-PCR. Debido a la variabilidad de los resultados entre los

## INTRODUCCIÓN

laboratorios de los diferentes centros, deben realizarse estudios por los laboratorios para establecer sus propios puntos de corte y con ello se deben crear guías uniformes con puntos de corte claros para el diagnóstico y el manejo de la infección y la enfermedad por CMV [104](#), [110](#).

Con respecto a esto, un estudio recientemente publicado de receptores seropositivos de TOS (riñón, corazón y hígado) de riesgo moderado para desarrollar infección por CMV, ha sido definido un valor de corte y validado para iniciar la terapia anticipada, normalizando los resultados utilizando la Norma Internacional de la OMS, este valor de corte se estableció en 3983 UI/ml en el plasma, con un alto valor predictivo negativo. Esto indica que la gran mayoría de los pacientes de riesgo moderado no desarrollarán enfermedad por CMV con viremias por debajo de ese rango [109](#).

### 1.6.2.3 Frecuencia de monitorización

Por otro lado, la frecuencia óptima de monitorización no está establecida y depende del riesgo de enfermedad por CMV que tenga el paciente. En general, en pacientes de alto riesgo la periodicidad será semanal durante los primeros 100 días y quincenal de los 100-280 días. En pacientes de riesgo moderado la periodicidad de la determinación se indica que sea bisemanal hasta la semana 14 y posteriormente mensual hasta el sexto mes.

### 1.6.2.4 Estado de inmunosupresión del paciente

Por otro lado, la decisión de iniciar el tratamiento dependerá de la valoración del riesgo de progresión a enfermedad de cada paciente basado en la valoración de su estado neto de inmunosupresión (tratamiento con pulsos de corticoides por rechazo, inmunosupresión basada en anticalcineurínicos o mTOR, presencia de infecciones concomitantes) [105](#).

### 1.6.2.5 Puntos de corte y técnicas utilizadas en los principales estudios analizados en esta controversia

En el de **Khoury et al 2006**, el punto de corte de la PCR para la detección de infección fue de > 2000 copias/ml usando MagNA Pure LC automated extractor (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA); en el de **Kliem 2008**, utiliza la detección de viremia por CMV usando Cobas® Amplicor® CMV-Monitor (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany); en el de **Reisching 2008**, también utilizan como punto de corte de la PCR en > 2000 copias/ml utilizando el kit (RealArt (tm) CMV RG PCR Kit, Artus, Alemania) de acuerdo con instrucciones de los fabricantes en un sistema Rotor-Gene™ 2000/3000 (Corbett Research, Australia). (NucleoSpin®Blood, Macherey-Nagel, Alemania); en el de **L. Guirado et al 2008**, utiliza como punto de corte > 1000 PCR-CMV cuantitativa en tiempo real usando el Cobas Amplicor CMV Monitor® Test (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA); en el de **Spinner et al 2010**, punto de corte también utilizado PCR > 2000 copias; **Weclawiak 2010** utilizan detección ADN por el método Light Cycler system (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, USA), siendo positivo, cuando alcanza > 3 log<sub>10</sub> copias/ml; **Couzi 2012** PCR > 2000

## INTRODUCCIÓN

copias/ml; **Fernandez-Ruiz 2015**, ESTUDIO OPERA, hubo importante heterogenicidad, algunos utilizaron Ag pp65 y otros PCR; en el de **Witzke et al 2012 y 2018**, punto de corte para la infección en el tratamiento anticipado fue de PCR > 400 copias utilizando (Cobas Amplicor CMV Monitor (Roche DiagnosticsGmbH, Mannheim, Germany); y el de **Werzowa J 2015**, la PCR de CMV se cuantificó usando the Roche Cobas Amplicor CMV Monitor (Roche Diagnostics, Pleasanton, CA, USA) hasta Enero 2009, después se utilizó el Roche Light Cycler CMV Quantitative Kit (Roche Diagnostics), como punto de corte para iniciar tratamiento anticipado fueron 1000 copias/ml; **Luna 2016** utiliza viremia medida por > 30 Linfocitos x 100000 leucos o PCR > 20000; **Hasegawa 2017**, utiliza el Ag pp65.

Los métodos utilizados por nosotros han sido desde el año 2010 al 2013: PCR a tiempo real (Simplexa CMV-Focus Diagnostics), con límite detección:  $180 - 10^8$  copias/ml; y del año 2014 al 2016: PCR a tiempo real (CMV R-gene - Biomèrieux), límite de detección es:  $500 - 10^7$  copias /ml. Siempre como punto de corte utilizado > 1000 copias /ml.

Por otro lado, el precio por determinación de la PCR del CMV es aproximadamente de 25€, sin contar el tiempo de realización del personal técnico y coste asociado al procedimiento.

### *1.6.3 Dosis recomendada de valganciclovir en el tratamiento anticipado*

Por otro lado, tampoco está definida la dosis de valganciclovir a utilizar cuando se detecta infección por CMV, aceptándose en los consensos como válidos tanto las dosis terapéuticas como profilácticas [19-23,27](#).

Las dosis utilizadas en los estudios más importantes antes comentados, fueron en el de **Khoury et al 2006**, fueron dosis terapéuticas al menos durante 21 días comprobando viremias negativas; en el de **Kliem et al 2008**, se utilizó ganciclovir iv 5 mg/Kg/12 horas al menos 10 días hasta que la PCR < 100, continuando con la dosis de 1000mg 3 veces al día al menos 14 días más, **Weclawiak 2010**, si DNA positivo, también se trata con ganciclovir iv igual, luego profilaxis con valganciclovir; en el de **Reisching et al 2008**, utilizaron dosis terapéuticas con valganciclovir al menos 14 días con viremias negativas; **L. Guirado et al 2008**, se utilizaron dosis profilácticas si viremia positiva, y si en el tratamiento anticipado aparece enfermedad tratan con ganciclovir iv durante al menos 14 días completando 3 meses con dosis profilácticas de valganciclovir, e incluso concluyen que parece que tratar las infecciones con dosis profilácticas es suficiente por los buenos resultados en la negativización de las viremias; en el de **Spinner 2010, Couzi 2012, Luna 2016 et al**, al parecer utilizan dosis iguales al trabajo Khoury, terapéuticas; y en los últimos; en el de **Witzke 2012 y 2018**, la utilización es de dosis terapéuticas durante al menos 14 días, y con una semana de CMV negativo, seguidos de dosis profiláctica 28 días; Y en los más actuales, **Werzowa J 2015**, se utilizó el valganciclovir a dosis terapéuticas, al menos 3 semanas con una semana de PCR negativa se baja dosis profilácticas hasta completar 28 días, pero se dieron cuenta que muchos pacientes con tratamiento anticipado quedaban con dosis bajas con buenos resultados, indicando que estas dosis bajas en el tratamiento anticipado podría ser suficiente para controlar la infección. **Hasegawa 2017**, utilizan el Ag pp65, se hace semanal las primeras 12 semanas, y quincenal 13-48 meses, si positivo inician profilaxis VGC 3 meses, si enfermedad valganciclovir a dosis terapéuticas, y mantienen dos semanas al menos después de negativizar viremia.

La dosis utilizada por nosotros en pacientes con tratamiento anticipado ha sido al superar viremia de  $10^3$  se inicia tratamiento con Valganciclovir a dosis profilácticas 900 mg/al día, ajustado a filtrado glomerular. Se

## INTRODUCCIÓN

realizarán viremias cada semana, estableciéndose una duración mínima de tratamiento de tres semanas y prolongar el tratamiento hasta que no haya evidencia de replicación viral, PCR negativa, suspendiendo tratamiento al menos una semana después de confirmar viremias negativas.

Con todo esto se podría concluir que ambas estrategias reducen la incidencia de enfermedad por CMV, cada una con sus fortalezas y debilidades. Todos estos son aspectos a tener en cuenta a la hora de decidir la elección de una de las dos terapias [199](#).

### 1.7 Nuestra experiencia

En estos más de 30 años de experiencia en nuestro hospital, con 1284 pacientes trasplantados, y en el contexto del tratamiento inmunosupresor estandarizado en los últimos años con corticoides, micofenolato e inhibidores de la calcineurina, pensamos que muchos de los pacientes con riesgo moderado, R+, podrían evitarse el tratamiento profiláctico con valganciclovir sin que esto supusiera un aumento del riesgo de enfermedad por CMV. Para ello, teníamos que disponer de un método de detección de la infección a tiempo real, que llegó con la aparición de la PCR, asociado, claro está, a un protocolo de trabajo que nos asegurara la detección de cualquier PCR que se hiciera positiva.

Tras un tiempo de experiencia con la detección de la viremia con PCR, comenzamos a trabajar con el tratamiento anticipado en estos pacientes, utilizando la PCR  $\geq 1000$  copias/ml como punto de corte para indicar infección, e iniciando tratamiento con valganciclovir, en principio utilizando solamente dosis profilácticas, teniendo la impresión que en la mayoría de los pacientes conseguíamos una rápida negativización de la viremia que ya no se volvía a reactivar, evitando así el riesgo de enfermedad, reduciendo de manera muy importante la dosis total de valganciclovir que acababan recibiendo estos pacientes con la profilaxis, reduciendo de igual manera el más problemático, para nosotros, de sus efectos secundarios, la leucopenia, que suponía muchas veces la disminución de la inmunosupresión con el aumento del riesgo de rechazo que conllevaba, aumento del número de infecciones, etc.

Ya en la literatura y las reuniones más importantes sobre el trasplante renal, cada vez eran más las experiencias en este sentido, pero con los estudios realizados, todos con sus deficiencias, los diferentes consensos no terminan por decantarse claramente por una de las dos opciones, si tratamiento anticipado o profiláctico en este tipo de pacientes.

Así pues, con el objetivo de ver exactamente los resultados que estábamos teniendo con el tratamiento anticipado en nuestro hospital, en 2010 se inició un protocolo de seguimiento y manejo para recoger los datos más importantes en este sentido, y que además complementamos con una segunda parte iniciada en septiembre 2014, dividiendo a estos pacientes en dos grupos, uno recibiendo profilaxis universal con valganciclovir, y otro recibiendo tratamiento anticipado continuando nuestro protocolo.

Los resultados de estos años de trabajo concluyen finalmente en esta tesis.

## 2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

## HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Como hipótesis de trabajo nos planteamos:

1. Con el tratamiento anticipado, siguiendo el protocolo establecido en nuestro hospital y con los medios que tenemos, no hay un aumento de incidencia en relación a lo publicado en lo referente a la ECMV, aunque si aparece un aumento de la incidencia de viremia sin enfermedad.
2. El tratamiento anticipado evita complicaciones y toxicidad en relación al tratamiento profiláctico al recibir menor dosis de valganciclovir.

Como objetivos secundarios:

1. Efectividad y tolerancia de la dosis profiláctica en el tratamiento anticipado.
2. Idoneidad del número de copias (> 1000) en la detección de infección por CMV.
3. Influencia de la inmunosupresión recibida y de los episodios de rechazo en la detección de infección por CMV.
4. Aparición de infecciones concomitantes.
5. Porcentaje de resistencias.
6. Estudio de costes comparando tratamiento anticipado/profilaxis.

### 3 MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1 Población estudiada

Se ha realizado un estudio no experimental, analítico, observacional, con dos cohortes prospectivas incluyendo en la muestra:

**Cohorte 1:** pacientes trasplantados entre febrero de 2010 hasta agosto de 2014. Todos con terapia de prevención anticipada y seguimiento mínimo de dos años.

**Cohorte 2:** pacientes trasplantados entre septiembre de 2014 y junio de 2016 con un seguimiento mínimo de un año. Aleatoriamente incluidos en 2 grupos:

- Grupo 1: Terapia de prevención con tratamiento anticipado.
- Grupo 2: Terapia de prevención con profilaxis universal con VGC durante 3 meses.

Los criterios de inclusión y exclusión, las variables analizadas y el protocolo de seguimiento fueron iguales en ambas cohortes, por lo que vamos a describirlos conjuntamente y, posteriormente especificaremos las diferencias entre ambas.

#### *3.1.1 Criterios de inclusión*

Todos los pacientes mayores de 18 años en este periodo de tiempo, siendo receptores serológicamente positivos para CMV.

### *3.1.2 Criterios de exclusión*

Pérdida del injerto o fallecimiento del paciente dentro de los tres primeros meses postrasplante, excepto aquellos en los que la causa fuera por ECMV. Pacientes de alto riesgo D+/R- o con tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios que recibieron profilaxis. Pacientes con doble trasplante (hepato-renal o pancreato-renal).

## **3.2 Descripción de las variables (ANEXO III)**

### *3.2.1 Variables epidemiológicas*

Se indicó la edad, el sexo, la raza, si presentaban diabetes pretrasplante, el grupo sanguíneo, y la causa inicial de enfermedad renal primaria.

### *3.2.2 Variables en relación con el trasplante*

Se recogieron todas las variables en relación al trasplante: el número de trasplantes, las características del donante si era vivo o cadáver, el tipo de donante si óptimo o subóptimo, definido por aquel donante mayor de 60 años o menor de 60 años pero con 2 o más factores de riesgo cardiovascular; el número de incompatibilidades HLA entre el donante y el receptor; el tiempo de isquemia fría, medido en horas del trasplante; la situación de hiperinmunidad del receptor, medido por porcentaje de respuesta frente al panel de reactividad antigénica (PRA) > 85%; y la inmunosupresión de inducción utilizada previa al trasplante si se había utilizado ALG/ATG, o Baxilisimab.

También se describieron en cada paciente todas las variables que podrían ser significativas en el postrasplante: si habían presentado un retraso en la función del injerto, definida como la necesidad de diálisis en la 1ª semana postrasplante, si habían necesitado ser trasfundidos en el período postrasplante.

### *3.2.3 Variables relacionadas con la inmunosupresión y el rechazo*

Se recogió si había presentado un rechazo agudo humoral o celular, indicando los días de la aparición del rechazo desde la fecha del trasplante, el tratamiento inmunosupresor que recibieron para controlar el rechazo, indicando si el tratamiento había sido con pulsos de metilprednisolona y si se le había asociado tratamiento con Rituximab, plasmaféresis o ALG/ATG. El rechazo agudo se definió por biopsia o por respuesta completa a bolos de metilprednisolona. La respuesta al tratamiento se definió como ninguna, si no hubo mejoría de la función renal, parcial, si la mejoría fue  $\leq 50\%$  y total si la mejoría fue  $> 50\%$ .

Además, también se indicó si había habido un cambio en la inmunosupresión en los primeros tres meses con respecto a la triple terapia habitual con corticoides, micofenolato y tacrólimus, por la asociación o sustitución de micofenolato o anticalcineurínico con un mTOR.

### *3.2.4 Variables con respecto al CMV*

Indicamos en todos los pacientes de nuestro estudio la situación del donante si serológicamente eran CMV positivos o no. También se indicó cuáles de estos pacientes había recibido tratamiento anticipado y cuáles tratamiento profiláctico, por lo que en la población de nuestra cohorte 1 del estudio todos los pacientes recibieron tratamiento anticipado, y sin embargo con la cohorte 2 se dividieron los pacientes en dos grupos en los que aleatoriamente la mitad recibieron tratamiento profiláctico iniciándose al 15º día postrasplante durante 3 meses con valganciclovir ajustado a función renal, grupo 2, y la otra mitad se realizó tratamiento anticipado, grupo 1.

En la **Tabla 15** podemos ver las dosis de valganciclovir ajustadas a función renal.

Después describimos aquellos pacientes que habían presentado infección por CMV, definida como aquella viremia en sangre mayor o igual a 1000 copias/ml sin datos de enfermedad. Indicamos el tiempo en días en los que se objetivó la infección con respecto a la fecha del trasplante, se indicó la cantidad de copias, qué dosis de tratamiento con valganciclovir se puso y cuántos días de tratamiento recibieron, y en cuántos días se había negativizado la viremia en estos pacientes.

También describimos aquellos pacientes que han presentado enfermedad, definiéndola como aquellos pacientes que han presentado signos o síntomas compatibles con enfermedad por CMV además de una

viremia positiva o al menos haber detectado el virus en el tejido u órgano afectado. Se indicó el tipo de afectación si ésta había sido caracterizada como un síndrome mononucleósido, definido por enfermedad leve con sintomatología poco relevante con malestar, fiebre baja o febrícula, leucopenia leve; o enfermedad cuando indicaba la afectación de un órgano, describiendo si la afectación había sido moderada cuando la sintomatología era gastrointestinal con sintomatología no muy relevante, y grave cuando la afectación era una afectación gastrointestinal grave, con colitis, esofagitis, etc. o afectación pulmonar (neumonitis), etc.

Con respecto al CMV se registraron todas las viremias detectadas fueran superiores a 1000 copias o no para ver su evolución. Por problemas logísticos del laboratorio, algunos valores positivos superiores o no a 1000 copias fueron detectados con varios días de retraso y ya se había extraído una nueva muestra. Si la 2ª muestra era negativa se denominaban viremias transitorias y no se incluían como casos de infección ni se trataban. Si se mantenía una viremia de bajo grado (menores de 1000 copias), se aumentaba el nº de controles para ver si desarrollaban infección o enfermedad. En el caso de desarrollar infección o enfermedad se denominarían viremias escapadas.

Como otro dato relevante en cuanto a la afectación por CMV, en la cohorte 1, cuyo seguimiento fue de dos años, se describieron también los casos de enfermedad tardía por CMV.

Y por último también se recogieron las recidivas, definidas como la reaparición de la infección o enfermedad después de 4 semanas de haber controlado el episodio anterior. Indicamos el número de recidivas que había presentado cada paciente, si eran infección o enfermedad, y en el caso de enfermedad el grado de gravedad de las mismas, la dosis y el tiempo de tratamiento que recibieron, el tiempo de aparición con respecto a la fecha de trasplante, y el tiempo en el que se negativizaron de nuevo las viremias.

### *3.2.5 Variables relacionadas con el tratamiento con valganciclovir*

Se registró la duración del tratamiento, el tiempo de negativización de la viremia según la dosis usada, los efectos secundarios que pudieran estar relacionados con el tratamiento con valganciclovir, sobre todo las leucopenias relacionadas con éste, definiendo leucopenia todos aquellos pacientes que presentaron leucocitos < 4000, indicando si estaban asociados solo al tratamiento con valganciclovir o se asociaba también a otras causas, y la gravedad de la leucopenia medida por la necesidad de recibir tratamiento con estimuladores de colonias. Se vigiló también la aparición de resistencias al valganciclovir.

### 3.2.6 *Variables relacionadas con los efectos indirectos*

Relacionado con los efectos indirectos se recogió la evolución de la función renal que habían llevado los pacientes del estudio, indicando en el **grupo 1** la función renal medida en niveles de creatinina a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses del trasplante, y en el **grupo 2** del estudio la creatinina medida a los 3 y a los 6 meses. Se describió también, en relación a esto, si había habido un deterioro de la función renal, definido como el aumento en más 30% la creatinina en menos de 3 meses, indicando si había una causa clara que lo explicara para intentar diferenciarlos, incluso si se había realizado biopsia renal y cuál era el resultado. También vigilamos los episodios de rechazo agudo celular y humoral que tuvieron durante los dos años de seguimiento en los pacientes de la cohorte 1 del estudio. Y por supuesto se contabilizaron todos aquellos pacientes que perdieron el injerto durante el seguimiento, y cuál fue la causa.

También en relación a otros efectos indirectos menos estudiados, se describieron aquellos pacientes que desarrollaron diabetes postrasplante (“de novo”) y si se había asociado a infecciones relacionadas directamente con la inmunosupresión como el desarrollo de nefropatía por BK, con infección por VH 6,7, o infecciones por Pneumocistis.

## 3.3 Protocolos de seguimiento y actuación

### 3.3.1 *Protocolo de tratamiento inmunosupresor (Tabla 13)*

Según nuestra práctica habitual, se inicia tratamiento con inmunosupresión estándar con esteroides, micofenolato y tacrolimus. En los pacientes con riesgo de desarrollar diabetes mellitus postrasplante (obesidad, hiperglucemia en ayunas, antecedentes familiares de diabetes tipo 2) se inicia tratamiento con ciclosporina en lugar de tacrolimus. Las dosis que mantendremos serán:

- Metilprednisolona: 500 mg iv el día del trasplante, 250 mg iv el día 1 y 125 mg iv el día 2.
- Prednisona: 30 mg/día oral a partir del día 3 con descenso progresivo como se puede ver en la Tabla 14. Posteriormente se evalúa individualmente la suspensión de corticoides según las características del paciente.
- Micofenolato mofetil: 1 gramo cada 12 horas si utilizamos ciclosporina durante el primer año postrasplante reduciendo en caso de riesgo de desarrollo de nefropatía por BK a 500 mg cada 12 horas, y 500 mg cada 12 horas a partir del 2º mes si utilizamos tacrólimus.

- Tacrólimus: niveles en sangre de 10-12 ng/dl en el primer mes, 8-10 ng/ml en el 2º-3º mes postrasplante, 6-8 ng/ml en el 4º-6º mes postrasplante, 6-7 ng/dl del 6º-12º mes postrasplante y a partir del 12º mes se mantiene niveles entre 5-6 ng/ml.
- Ciclosporina (niveles a las 2 horas): 1700 ng/ml en el primer mes, 1500 ng/ml durante el segundo, 1300 ng/ml durante el tercer mes postrasplante, 1100 ng/ml entre el cuarto-sexto mes postrasplante, 900 ng/ml entre el 7º-12 mes postrasplante, a partir del primer año menores de 800 ng/ml y menores o iguales de 500 a partir del tercer año.

El cambio de tratamiento inmunosupresor con mTOR, generalmente por aparición de efectos secundarios en relación a tacrólimus, sobre todo por nefrotoxicidad, o por micofenolato, la dosis según nuestros protocolos según la asociación de inmunosupresión mantenida se encuentra en la **Tabla 14**.

	Pre	1º día	2º día	3º día	15º día	30º día
<b>Esteroides</b>	500mg	250 mg	125 mg	30 mg	25 mg	20 mg
<b>MMF</b>	1 gr	1 gr /12 h				
<b>FK</b>	0,15/Kg/día /12 h	10-12*	10-12*	10-12*	10-12*	10.12*
<b>CsA</b>	4-6 mg/kg/día	1700*	"	"	"	"

	45º día	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	>1 año
<b>Esteroides</b>	15 mg	10 mg	5 mg	5 mg	5 mg			
<b>MMF</b>								
<b>FK</b>	8-10*	8-10*	8-10*	7-8*	7-8	7-8	5-8	
<b>CsA</b>	1500*	1500 *	1300*	1100*	1100*	900	800	≤ 800

**Tabla 13:** Protocolo de tratamiento inmunosupresor. \*Notas:

1. Los valores de tacrolimus (FK) y ciclosporina (CsA) son niveles sanguíneos, FK basal y CsA a las 2 horas.
2. Los niveles de MMF se mantenían entre 1,5-3,5 aunque los niveles tienen menos valor al ser muy variables.
3. Las dosis podían verse modificadas en caso de rechazo agudo o efectos secundarios de la medicación, por ejemplo: Leucopenia, infección grave, etc.

<b>Prednisona</b>	5
<b>Tacrolimus</b>	4-6
<b>CsA 2h</b>	600
<b>MMF</b>	1-2
<b>Rapamicina</b>	5-7
<b>Everolimus</b>	2-6

**Tabla 14:** Inmunosupresión de mantenimiento a partir del primer año. \*Niveles sanguíneos, excepto la Prednisona que se refiere a dosis diaria en mg.

### 3.3.2 *Protocolo de monitorización de PCR*

En la cohorte 1 de nuestro estudio, en la que todos los pacientes recibieron tratamiento anticipado, la monitorización de la replicación viral mediante PCR CMV se realizó al primer mes, después cada dos semanas hasta el sexto mes y después mensual hasta el cumplir el año postrasplante. En la cohorte 2 de nuestro estudio, en la que los pacientes recibieron aleatoriamente tratamiento anticipado y profilaxis durante tres meses, se realizó la misma monitorización que en los pacientes de la cohorte 1.

### 3.3.3 *Protocolo de manejo de la infección y la enfermedad por CMV*

El protocolo en el caso de presentar infección, es iniciar tratamiento con valganciclovir oral a dosis profilácticas, ajustado a filtrado glomerular (**Tabla 15**), monitorizando viremias cada semana, en principio estableciéndose una duración mínima de tratamiento de tres semanas, pero prolongando el tratamiento hasta que la carga viral sea negativa, suspendiéndolo al menos una semana después de confirmar viremias negativas. Una vez finalizado el tratamiento, se controlará la replicación viral cada semana al menos en dos ocasiones.

ClCr (mil /min)	Dosis terapéuticas	Dosis profilácticas
> 60	900 mg c/12 horas	900 mg c/24 horas
40-59	450 mg c/12 horas	450 mg c/24 horas
25-39	450 mg c/24 horas	225 mg c/24 horas
10-24	225 mg c/24 horas	125 mg c/24 horas
< 10	200 mg 3 veces a la semana, post-HD	100 mg 3 veces a la semana, post-HD

**Tabla 15.** Dosis de Valganciclovir según función renal.

En el caso de presentar enfermedad por CMV se iniciará tratamiento terapéutico con valganciclovir ajustado a función renal (**Tabla 15**), con la misma duración y controles que en la infección asintomática, duración mínima del tratamiento de tres semanas y prolongar el tratamiento hasta que la carga viral sea negativa, suspendiendo el tratamiento al menos una semana después de confirmar viremias negativas. Una vez finalizado el tratamiento, se controla la replicación viral cada semana al menos en dos ocasiones. En algunos pacientes con alto riesgo de recurrencia, aquellos con alta carga viral al inicio del tratamiento, enfermedad grave o aquellos que han requerido un aumento de la inmunosupresión por rechazo, se prolonga el tratamiento de 1-3 meses más como profilaxis secundaria.

En pacientes adultos con enfermedad por CMV grave, se administra inicialmente ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 horas, ajustado a filtrado glomerular.

Durante el tratamiento antiviral debe monitorizarse la función renal, ajustando las dosis de ganciclovir o valganciclovir en función del aclaramiento de creatinina. Además, debe evitarse la reducción de los fármacos antivirales ante la presencia de leucopenia (definida < 4000 leucocitos) durante el tratamiento, aconsejándose inicialmente reducir la dosis de otras drogas potencialmente mielotóxicas como los derivados del ácido micofenólico, los inhibidores de la mTOR (sirolimus y everolimus), azatrioprina y cotrimoxazol. En los casos de leucopenia grave con recuento de neutrófilos inferior a 1000 cels/ml puede considerarse el empleo de factores estimulantes de colonias de granulocitos. También se valora conversión a m-TOR en pacientes con ECMV recurrente. En la siguiente tabla se indica el tiempo en el que se monitoriza la PCR.

Fecha Tx	1	1,5	2	2,5	3	4	6	7	8	9	10	11	12
PCR CMV	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M

**Tabla 16.** Protocolo de monitorización de la PCR, tiempo desde el trasplante (**Tx**). **M:** meses.

### 3.4 Metodología para el estudio estadístico

Para mostrar las variables categóricas se ha utilizado tablas de frecuencias y tablas de contingencia, para las variables numéricas se han mostrado en tablas resumen especificando media, desviación típica, mediana, etc. en algunos casos se ha hecho un gráfico de boxplot.

Se han realizado contrastes de normalidad, Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, cuando los valores atípicos de las variables numéricas no respondían a una distribución normal, o test de Fligner-Killeen o contraste de Levene para ver la homogeneidad de los datos. En el caso de haber ligaduras se realiza el test de Anderson-Darling.

En los casos en los que se contrastan dos variables categóricas, en las que alguno de los valores es muy bajo, se ha utilizado una Prueba exacta de Fisher. En los demás casos para el contraste entre dos variables categóricas se ha utilizado  $\chi^2$  de Pearson, un contraste t de Student, o un t de Student sin corrección de Welch según la homogeneidad de las varianzas. Para el cálculo de la fuerza de asociación entre ambas variables se ha utilizado el coeficiente Phi, de contingencia y V de Cramer. Para el tamaño del efecto se ha utilizado la D de Cohen.

El contraste entre una variable categórica y una variable numérica para ver si hay diferencias entre las distribuciones en ambos niveles se ha utilizado un t-test, o una prueba U de Mann-Whitney si no tenemos normalidad.

## 4 RESULTADOS

## COHORTE 1

### 4.1 Población estudiada

253 pacientes trasplantados en este periodo cumplían los criterios de inclusión. La situación serológica respecto al CMV era la siguiente:

De un total de 253 pacientes trasplantados, 216 habían estado en contacto con el CMV y eran positivos para la serología IgG del CMV (85,37%) y 37 (14,62%) eran CMV negativos. En la **Tabla 17** se pueden ver estos datos con más detalle.

Receptor CMV		
Positivo	Negativo	Total
216	37	253

**Tabla17:** Serología IgG de la población trasplantada.

10 pacientes de los 216 que eran CMV positivos, recibieron profilaxis por recibir tratamiento con globulinas antilinfocitarias (ALG/ATG), por lo que también fueron excluidos del estudio.

Por tanto, tras excluir los negativos para CMV y los tratados con ALG/ATG, 206 pacientes fueron incluidos (81,42%).

De los 37 receptores CMV negativos, 29 recibieron profilaxis por tener un donante CMV positivo, un total de un 11,46% de nuestra población, y 8, un 3,16% de los pacientes, no recibieron ningún tratamiento por ser de bajo riesgo al ser los donantes también negativos para el CMV (**tabla 18**).

Receptor CMV	Anticipado	Profilaxis	ningún tratamiento	Total
Positivo	206	10	0	216
Negativo	0	29	8	37
Total	206	39	8	253
	(81,42%)	(15,41%)	(3,16%)	(100%)

**Tabla 18:** Población trasplantada según estado serológico del receptor y el tipo de estrategia de prevención recibida frente al CMV.

A continuación, se describen las variables relativas a los 206 pacientes que recibieron terapia anticipada.

## 4.2 Variables epidemiológicas

### 4.2.1 Edad

La edad media era de  $52,66 \pm 12,64$  años (19-85) (**tabla 19**).

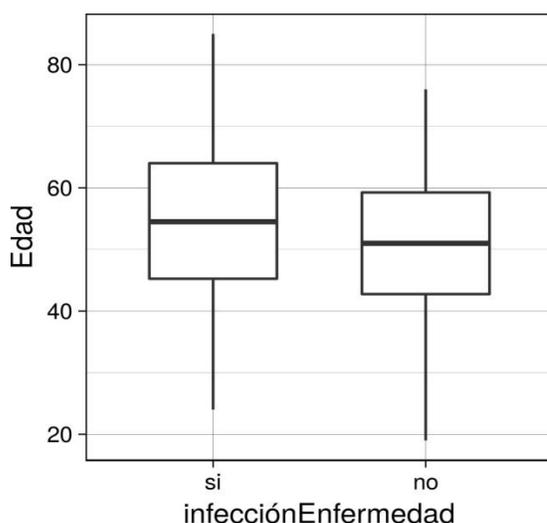
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Edad	19	44	53.5	52.66	12.64	64	85	0

**Tabla 19:** Edad de los receptores.

En el estudio realizado para ver si había asociación entre la edad del receptor y la aparición de infección o enfermedad observamos que los pacientes con infección/enfermedad eran de mayor edad (54,54 v 50,51 años) y esta diferencia era significativa ( $p = 0,0222$ ), aunque no de manera muy importante (**Tabla 20 y Fig 2**).

Infección/Enfermedad	Edad							
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Si	24	45.25	54.5	54.54	11.82	64.00	85	0
No	19	42.75	51.0	50.51	13.26	59.25	76	0

**Tabla 20:** Resumen variable Edad según infección/enfermedad. **NA:** No apuntados.



**Figura 2:** Relación entre la edad del receptor y la aparición de infección/enfermedad.

## RESULTADOS COHORTE 1

$p > 0.05$ , contraste de Kolmogorov-Smirnov normalidad, homocedasticidad contraste de Levene.

$p = 0.02222$ ,  $t$  de Student sin corrección de Welch. D de Cohen: [1] 0.3218116.

### 4.2.2 Sexo

139 hombres (67,47%) y 67 mujeres (32,52%). No hubo diferencias en la incidencia de infección/enfermedad según el sexo.

Sexo			
Mujer	Hombre		Total
67	139		206

**Tabla 21:** Sexo de los receptores.

### 4.2.3 Raza

La mayoría son de raza blanca (**tabla 22**).

Raza			
Blanca	Negra	Asiática	Total
204	2	0	206

**Tabla 22:** Raza de los receptores.

### 4.2.4 Diabetes mellitus pretrasplante

Como otra característica epidemiológica, se determinó si tenían diabetes mellitus previo al trasplante, con un total de 18 pacientes (8,7%).

## RESULTADOS COHORTE 1

Diabetes mellitus pretrasplante			
Si	No	NA	n
18	188	0	206

**Tabla 23:** Diabetes mellitus pretrasplante.

### 4.2.5 Grupo Sanguíneo

También se determinó el grupo sanguíneo. 198 pacientes, un 96,2% con grupo sanguíneo idéntico, y 8 pacientes, un 3,72% con un grupo sanguíneo compatible. No diferencia significativas en cuanto a I/ECMV.

Grupo sanguíneo					
0	A	B	AB	NA	n
88	80	25	13	0	206

**Tabla 24:** Grupo sanguíneo de los receptores.

### 4.2.6 Causa enfermedad renal

Como vemos en la tabla 25, las enfermedades glomerulares eran las más frecuentes. Sin diferencias significativas entre I/ECMV.

Enfermedad renal							
HTA	DM	Glomerulopatía	Intersticial	Enf. poliquística	Otros	NA	n
14	6	81	6	19	80	0	206

**Tabla 25:** Enfermedad renal de base.

### 4.3 Variables relacionadas con el trasplante

#### 4.3.1 N° trasplante

También se determinaron los pacientes que habían recibido previamente un trasplante: 24 pacientes habían recibido un trasplante previo, (11,65%). En el resto era su primer trasplante. Sin diferencias significativas entre I/ECMV.

N° de trasplante		NA	n
1º	2º		
182	24	0	206

**Tabla 26:** Número de trasplante.

#### 4.3.2 Características de los donantes

De los 206 trasplantes, 18 fueron de donante vivo y 188 de cadáver (**tabla 27**). 110 fueron óptimos y 96 subóptimos (**tabla 28**).

Donante		NA	n
Vivo	Cadáver		
18	188	0	206

**Tabla 27:** Tipo de donante.

Tipo Donante		NA	n
Óptimo	Subóptimo		
110	96	0	206

**Tabla 28:** Donante óptimo/subóptimo.

También se comparó la aparición de infección o enfermedad con el tipo de donante óptimo/subóptimo. No hubo diferencias significativas ( $p=0,1626$ ). En la **Tabla 29** podemos observar la tabla de frecuencias.

## RESULTADOS COHORTE 1

Tipo Donante	Infección/Enfermedad		Total
	Si	No	
Óptimo	63	65	128
Subóptimo	47	31	78
Total	110	96	206

**Tabla 29:** Tabla de frecuencias entre Tipo de donante e infección/enfermedad.

$p = 0.1626$ ,  $\chi^2$  de Pearson.

### 4.3.3 Nº incompatibilidades HLA

También se recogió el número de incompatibilidades HLA entre donante y receptor. Como se puede apreciar, la mayoría (171 pacientes, el 83%) presentaba 3 o más incompatibilidades con su donante. La media era de 3,63 incompatibilidades.

Nº Incompatibilidades								
0	1	2	3	4	5	6	NA	n
2	6	27	53	68	42	8	0	206

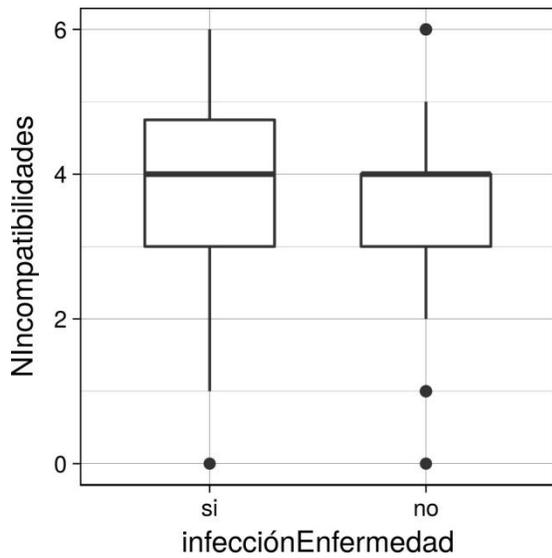
**Tabla 30:** Número de incompatibilidades HLA entre donante y receptor.

Tampoco existía una relación estadísticamente significativa ( $p=0.2543$ ) entre el Nº de incompatibilidades y la incidencia de Infección o enfermedad (**Tabla 31 y Fig 3**).

Infección/Enfermedad	Nº Incompatibilidades							
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Si	0	3	4	3.736	1.202	4.75	6	0
No	0	3	4	3.552	1.213	4.00	6	0

**Tabla 31:** Resumen variable Nº incompatibilidades según infección/enfermedad.

RESULTADOS COHORTE 1



**Figura 3:** Boxplot de Nº Incompatibilidades según infección/enfermedad.

No normalidad, Kolmogorov-Smirnov.  $p=0.2543$ , contraste U de Mann-Whitney

4.3.4 *Tiempo de isquemia fría*

También se calculó el tiempo de isquemia fría en horas. Como se puede observar la media es de  $9,02 \pm 4,85$  horas.

Tiempo de isquemia fría								
Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA	
0.3	5.00	8.00	9.02	4.85	12	22	0	

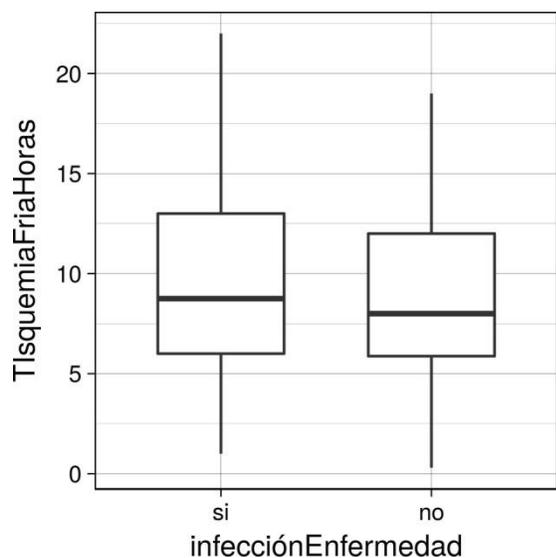
**Tabla 32:** Tiempo de isquemia fría en horas.

También se relacionó el tiempo de isquemia con la aparición de infección o enfermedad, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.31$ ).

## RESULTADOS COHORTE 1

Tiempo Isquemia Fría Horas								
Infección/Enfermedad	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Si	1.0	6.000	8.75	9.508	4.583	13	22	0
No	0.3	5.875	8.00	8.845	4.935	12	19	0

**Tabla 33:** Resumen variable Tiempo isquemia fría en horas según infección/enfermedad.



**Figura 4:** Boxplot de Tiempo Isquemia Fría según infección/Enfermedad.

$p = 0.1345$ ,  $p = 0.5186$ , prueba de Levene.

$p = 0.3189$ , t de Student.

### 4.3.5 %PRA

Sólo en 13 pacientes se detectó PRA positivo previo al trasplante. No había ningún hiperinmunizado. En la

**Tabla 34** se puede apreciar que el porcentaje medio en los 13 pacientes era del 20% (5-35%).

	Min	Q1	Q2	Media	SD	Q3	Max
%PRA	5.00	5	12	20	8.50	21	35.00

**Tabla 34:** PRA previo al trasplante (en porcentaje).

## RESULTADOS COHORTE 1

### 4.3.6 IS inducción

En relación con la medicación de inducción, ninguno evidentemente llevo ATG/ALG (criterio de exclusión). 30 llevaron Baxilisimab.

Medicación Inducción					
ALG	Baxilisimab	Otros	No	NA	n
0	30	0	176	0	206

**Tabla 35:** Medicación de inducción.

### 4.3.7 Retraso en la función inicial del injerto

60 pacientes (28,8%) presentaron retraso inicial. No hubo relación estadísticamente significativa con infección/enfermedad ( $p=0,8873$ ) (**Tabla 36**).

Infección/Enfermedad			
Retraso Función Injerto	Si	no	Total
Si	33	27	60
No	77	69	146
Total	110	96	206

**Tabla 36:** Tabla de frecuencias entre Retraso de la función del injerto e infección/enfermedad.

$p = 0.8873$ ,  $\chi^2$  de Pearson.

### 4.3.8 Trasfusiones postrasplante

77 pacientes habían recibido alguna transfusión después del trasplante.

Trasfusión PosTx			
Si	No	NA	n
77	129	0	206

**Tabla 37:** Trasfusiones postrasplante.

## RESULTADOS COHORTE 1

También comparamos la infección y la enfermedad con haber necesitado transfusión en el postrasplante. No están relacionadas ( $p = 0,3287$ ).

Trasfusiones postrasplante			
Infección/Enfermedad	Si	No	Total
Si	45	65	110
No	32	64	96
Total	77	129	206

**Tabla 38:** Tabla de frecuencias entre infección/enfermedad y Transfusión postTx.

$p = 0.3287$ ,  $\chi^2$  de Pearson.

### 4.4 Variables relacionadas con la inmunosupresión y el rechazo

#### 4.4.1 Rechazo agudo

32 (15,5%) pacientes presentaron rechazo agudo (**Tabla 39**). 29 fueron rechazos celulares y 3 humorales (**Tabla 40**).

Rechazo agudo			
si	no	NA	n
32	174	0	206

**Tabla 39:** Incidencia de rechazo agudo.

Tipo de rechazo					
No	Celular	Humoral	mixto	NA	n
174	29	3	0	0	206

**Tabla 40:** Tipo de rechazo agudo.

No se encontró relación entre las viremias de bajo grado y el rechazo agudo ( $p = 0,33$ ) (**Tabla 41**).

## RESULTADOS COHORTE 1

Viremia	Rechazo agudo		
	Si	No	Total
Si	2	25	27
No	30	149	179
Total	32	174	206

**Tabla 41:** tabla de frecuencias entre viremia de bajo grado y rechazo agudo.

$p = 0.3342$ ,  $\chi^2$  de Pearson.

Tampoco se encontró relación entre el rechazo y la aparición de infección o enfermedad ( $p=0,87$ ) (**Tabla 42**).

Infección/Enfermedad	Rechazo agudo		
	Si	No	Total
Si	18	92	110
No	14	82	96
Total	32	174	206

**Tabla 42:** Tabla de frecuencias entre infección/enfermedad y rechazo.

$p = 0.8736$ ,  $\chi^2$  de Pearson.

Tampoco se encontró relación entre los rechazos agudos aparecidos > 180 días postrasplante y la Infección/enfermedad, aunque eran solo 4 casos. Media de 46,88 días.

	Min	Q1	Q2	Media	SD	Q3	Max
Tiempo Rechazo	4.00	7	10	46.88	102.40	18.75	547.00

**Tabla 43:** Tiempo de aparición del rechazo (días).

## RESULTADOS COHORTE 1

### 4.4.2 Tratamiento del Rechazo agudo

4 pacientes recibieron plasmaféresis, 3 Rituximab, ninguno llevó ATG. 32 pacientes se trataron con pulsos de metilprednisolona, con el correspondiente aumento de la dosis de corticoides.

Respuesta al tratamiento del rechazo: 18 tuvieron respuesta completa, 1 rechazo humoral con PMF, CE y RTX, resto celulares con CE y 9 respuesta parcial al tratamiento, 1 con un rechazo humoral que recibió PMF, CE y RTX, otro con rechazo celular que recibió PMF y CE, los otros 7 sólo CE. 5 no respondieron, 2 perdieron el injerto, 1 rechazo humoral que recibieron PMF, CE, RTX, resto con rechazo celular tratados con corticoides. (**Tabla 44**).

Respuesta Tratamiento				
total	No	parcial	NA	n
18	5	9	174	206

**Tabla 44:** Respuesta al tratamiento del rechazo.

### 4.4.3 Tratamiento inmunosupresor

Como se puede apreciar en la **Tabla 45** prácticamente la totalidad de los pacientes recibieron inicialmente triple terapia de mantenimiento con esteroides, micofenolato-mofetil y tacrolimus.

Inmunosupresión	
Micofenolato+tacrolimus+corticoides	199
Ciclosporina+micofenolato+corticoides	7
Everolimus	0
Sirolimus	0
Ciclosporina-everolimus	0
Ciclosporina+sirolimus	0
Otros	0
NA	0
N	206

**Tabla 45:** Inmunosupresión inicial de mantenimiento.

## RESULTADOS COHORTE 1

### 4.4.4 Cambio de inmunosupresión

En la **Tabla 46** se puede apreciar que esta terapia inicial se mantuvo en la mayoría de los pacientes, siendo preciso un cambio en 16 de ellos. Tampoco existe una relación estadísticamente significativa entre cambio de inmunosupresión e infección/enfermedad ( $p=0,789$ ) (**Tabla 47**).

<u>Cambio Inmunosupresión</u>	
No	190
Micofenolato-MTOR	2
Tacrolimus-MTOR	7
Tacrolimus-ciclosporina	0
Cuadruple terapia	3
Micofenolato-ciclosporina	4
NA	0
N	206

**Tabla 46:** Cambio de inmunosupresión de mantenimiento.

<u>Cambio Inmunosupresor</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>Total</u>
No	103	87	190
Micofenolato-MTOR	1	1	2
Tacrolimus-MTOR	4	3	7
Tacrolimus-ciclosporina	0	0	0
Cuadruple terapia	1	2	3
Micofenolato-ciclosporina	1	3	4
Total	110	96	206

**Tabla 47:** Tabla de frecuencias entre cambio inmunosupresor e infección/enfermedad.

$p = 0.789$ , test exacto de Fisher.

## 4.5 Variables respecto al CMV

### 4.5.1 Incidencia de Infección/Enfermedad

110 pacientes de nuestra población tuvieron infección o enfermedad por CMV (53,39%), de los cuales 76 tuvieron infección, un total del 36,89% de nuestra población, y 34 pacientes tuvieron enfermedad con una incidencia del 16,5%.

Infección/Enfermedad		
si	no	Total
110	96	206

**Tabla 48:** Pacientes con infección o enfermedad por CMV.

### 4.5.2 Tiempo de aparición

En cuanto al tiempo que tardaron en aparecer las infecciones y enfermedades con respecto al momento del trasplante fue de una media de 64,19 días, con un máximo de 150 días y un mínimo de 19.

### 4.5.3 Importancia de que el Donante sea serológicamente positivo o negativo para el CMV

En la **Tabla 49** podemos apreciar la relación existente entre la aparición de infección y enfermedad y la seropositividad del donante como se verá posteriormente en el estudio estadístico.

Donante CMV	Infección/Enfermedad		Total
	Si	No	
Positivo	102	76	178
Negativo	8	20	28
Total	110	96	206

**Tabla 49:** Serología para CMV del donante e infección/enfermedad.

## RESULTADOS COHORTE 1

En relación con las variables que se pueden relacionar con la infección por CMV, se comparó la relación de que el donante fuera positivo con la aparición de infección o enfermedad, apareciendo una relación estadísticamente significativa con una  $p = 0,008556$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

### 4.5.4 Infección por Citomegalovirus: N° de copias

En la **Tabla 50** se puede observar que la media del número de copias era de 16.400 con una alta variabilidad (895-548.000).

Nº Copias							
Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
895	1830	3010	16400	68589	6772	548000	0

**Tabla 50:** Número de copias en la infección.

### 4.5.5 Enfermedad por CMV: afectación y N° de copias

34 pacientes tuvieron enfermedad con una incidencia del 16,5%.

Enfermedad		
si	no	Total
34	172	206

**Tabla 51:** Enfermedad por CMV.

De los 34 pacientes con enfermedad, 14 tuvieron síndrome mononucleósido, con síntomas leves (41,17%) y 20 (68,82%) presentaron enfermedad invasiva, 15 pacientes con sintomatología gastrointestinal moderada y 5 pacientes cuadros graves, 2 con afectación esofágica, 2 con colitis, y 1 neumonitis. Ningún paciente falleció por ECMV.

## RESULTADOS COHORTE 1

Enfermedad por CMV				
No	Síndrome mononucleósido	Enfermedad	invasiva	Total
172	14		20	206

**Tabla 52:** Gravedad de la enfermedad por CMV.

Órgano afectado	Enfermedad CMV = Enfermedad invasiva
Esofágica	2
Colitis	2
Neumonitis	1
gastro-intestinal	15
Pancreática	0
Renal	0
N	20

**Tabla 53:** Órgano afectado ('Enfermedad invasiva').

Sintomatología por CMV				
No	Leve	Moderada	Grave	Total
172	14	15	5	206

**Tabla 54:** Gravedad de la Enfermedad por CMV.

Se cuantificó también el número de copias del CMV.

Nº Copias							
Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
0	1562	7172	310657	1712238	17722	10000000	0

**Tabla 55:** Número de copias en la ECMV.

3 de estos pacientes presentaron viremias menores de 1000 copias, incluso negativas, por lo que el diagnóstico se hizo con la detección de PCR positiva para CMV en el órgano afectado, los 2 pacientes con la afectación esofágica por biopsia de mucosa y el paciente de la neumonitis por lavado broncoalveolar.

#### 4.5.6 Viremias “transitorias”

58 pacientes presentaron viremias “transitorias”, 52 de bajo grado (<1000 copias) y 6 pacientes ≥1000 copias. Estos últimos 6 casos, por problemas logísticos, no se detectaron hasta el siguiente control. Como este último control fue negativo no se trataron y no están incluidos como infecciones. Los 52 de bajo grado se negativizaron espontáneamente. En la **Tabla 56** podemos verlo con más detalle. 25 de las 52 viremias de bajo grado que inicialmente se habían negativizado llegaron a positivizarse posteriormente desarrollando infección. Por este motivo solo se consideraron viremias de bajo grado, las 27 que nunca fueron superiores a 1000 copias a lo largo de los 2 años de seguimiento (**Tabla 57**).

Viremia Transitoria <1000	Viremia Transitoria ≥1000	Total
52	6	206

**Tabla 56:** viremias “transitorias”.

Viremia		NA	n
si	no		
27	179	0	206

**Tabla 57:** Viremias de bajo grado.

#### 4.5.7 Viremias “escapadas”

34 pacientes presentaron viremias positivas de bajo grado (<1000 copias), que evolucionaron posteriormente a infección o enfermedad. Otros 20 pacientes presentaron viremias ≥ 1000 copias que fueron detectadas tardíamente y que siguieron evolucionando, precisando tratamiento por infección o enfermedad. En la **Tabla 58** podemos apreciarlo con más detalle.

## RESULTADOS COHORTE 1

Viremia escapada < 1000	Viremia Escapada $\geq$ 1000	Total
34	20	206

**Tabla 58:** “Viremias escapadas”.

Es decir, de las 26 viremias  $\geq$  1000 copias que se detectaron tardíamente, 6 (23%) se habían negativizado espontáneamente en el siguiente control y 20 (77%) continuaron evolucionando precisando tratamiento.

Por otro lado, de las 86 viremias de bajo grado detectadas, 52 (60%) no evolucionaron a infección o enfermedad y 34 (40%) sí lo hicieron. De las 52 que se negativizaron inicialmente, 27 no evolucionaron nunca a infección y 25 volvieron a positivizarse posteriormente produciendo infección.

### 4.5.8 Casos de enfermedad tardía

Por otro lado, también se han recogido los pacientes que tuvieron una ECMV tardía, 6 pacientes en total, un 2,9%, todos fueron recidivas, todos con enfermedad gastrointestinal.

ECMV Tardía		Total
sí	no	
6	200	206

**Tabla 59:** ECMV tardía.

### 4.5.9 Recidivas

En cuanto a las recidivas, hubo 20 pacientes que recidivaron, un total de 18% de los 110 pacientes que tuvieron infección o enfermedad. La positivización en las recidivas se produjo con una media de 143,04 días con un máximo de 300 días (6 casos con más de 180 días denominándose enfermedades tardías) y un mínimo de 70 días. Con una diferencia media de tiempo entre la primera infección y la recidiva de 86,56 días con un máximo de 210 y un mínimo de 30 días.

## RESULTADOS COHORTE 1

	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Tiempo Positivizacion	19	45	60	64.19	27.47	74	150	96
Positivización Recidiva	70	120	140	143.04	50.01	150	300	181
positvRecid – TiempoPosit	30	60	86	86.56	43.30	90	210	181

**Tabla 60:** Tiempo de positivización en el primer episodio y tiempo de positivización en las recidivas y diferencia.

De los 20 pacientes que recidivaron, 17 presentaron infección (85%) y 3 presentaron enfermedad (15%). De los que presentaron enfermedad, los tres pacientes presentaron afectación gastrointestinal con sintomatología moderada/grave. En 2 de ellos la primera infección se había presentado como enfermedad (1 había presentado un Sd. mononucleósido, y el otro una afectación gastrointestinal).

Recidivas		
si	no	Total
20	186	206

**Tabla 61:** Recidivas.

Recidivas	Infección	Enfermedad	Total
Si	17	3	20
No	0	0	186
Total	17	3	206

**Tabla 62:** ICMV o ECMV en las recidivas.

Por otro lado, de las 20 recidivas que hubieron, 18 tuvieron sólo un episodio, un paciente tuvo dos episodios, y otro paciente tuvo tres episodios.

Nº Recidivas				
1	2	3	No	n
18	1	1	186	206

**Tabla 63:** Variable Nº recidivas.

En ningún paciente se detectó el CMV en mucosa digestiva (en las recidivas). Todos los casos de infección se trataron con dosis profiláctica de valganciclovir.

## 4.6 Variables relacionadas con el tratamiento con valganciclovir

### 4.6.1 Duración del tratamiento

58 pacientes recibieron tratamiento a dosis profilácticas, todos fueron infección, y 52 recibieron tratamiento a dosis terapéuticas, los 34 que presentaron enfermedad y 18 con infección que recibieron dosis profilácticas también. La duración media de tratamiento fue de 33,69 días, con un máximo de 63, el paciente con neumonitis, y un mínimo de 20 días. También se midió el tiempo de tratamiento que recibieron las recidivas que fue 29,7 días, con un máximo de 40 días, un paciente con enfermedad digestiva grave, y un mínimo de 27 días.

	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Duración	20	28	31	33.69	9.590	38.00	63	96

**Tabla 64:** Duración del tratamiento del primer episodio de infección/enfermedad.

	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Duración Recidiva	27	28	28	29.71	3.196	30.25	40	182

**Tabla 65:** Duración del tratamiento en las recidivas.

### 4.6.2 Tiempo de negativización de la viremia

También se midió el tiempo que tardó en negativizar la viremia en el primer episodio que fue una media de 14,81 días con un máximo de 30 días, y un mínimo de 5 días. También se midió en las recidivas con una media de 15,76 días con un máximo de 28 y un mínimo de 6 días. En la **Tabla 66** podemos verlo en detalle.

## RESULTADOS COHORTE 1

	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Tº negativización recidiva	6	12	15	15.76	6.267	20	28	181
Tº negativización 1º episodio	5	9	15	14.81	9.541	17	32	97

**Tabla 66:** Tiempo (Tº) de negativización de las viremias, tanto en el primer episodio como en las recidivas.

### 4.6.3 Tiempo de negativización según la dosis usada para el control de la infección

De los 76 pacientes que presentaron infección por CMV, 58 fueron tratados con dosis profilácticas y 18 con dosis de tratamiento por error o por no tener un consenso claro sobre la dosis a utilizar. Se valoró si la dosis influía en el tiempo de negativización de la viremia. Los resultados fueron los siguientes: el tiempo medio de negativización con dosis terapéuticas fue de 10,31 días, con un mínimo de 6 y un máximo de 30, y con dosis profilácticas fue de 14,8 días, con un mínimo de 5 y un máximo de 30.

### 4.6.4 Efectos secundarios

Por último, se describieron los efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Principalmente el número de leucopenias, con un total de 77 pacientes, y sus causas en relación a la ECMV, inmunosupresión, otros fármacos, o asociadas. También se describieron las que necesitaron estimuladores (G-CFS), con un total de 15. No se encontraron otros efectos secundarios claramente asociados al tratamiento con Valganciclovir.

Leucopenia		n
Si	No	
77	129	206

**Tabla 67:** Incidencia de leucopenia.

## RESULTADOS COHORTE 1

Causa Leucopenia	Tratamiento	Profilaxis	No	Total
CMV	5	1	0	6
fármacos IS	5	7	19	31
IS + VGC	16	16	0	32
Infección	0	1	2	3
CMV+VGC+IS	1	0	0	1
VGV	0	2	0	2
CMV+IS	0	0	0	0
Otros	0	0	2	2
Total	52	58	96	206

**Tabla 68:** Dosis de valganciclovir usada e incidencia de leucopenia.

$p = 3.808e-08$ , test exacto de Fisher.

27 leucopenias de 52 tratamientos (51,9%) y 27 de 58 profilaxis (46,55%), en ambos casos más del 50% en relación con VGC (64,8%), y 23 de 96 (23,95%) en el grupo que nunca ha recibido VGC. En el análisis estadístico se confirma una relación entre leucopenia y los grupos de pacientes que han recibido en algún momento valganciclovir ( $p < 0.05$ ) y además son más frecuentes y más graves cuando se comparan dosis terapéuticas con dosis profilácticas ( $p = 0,0003$ ).

En la **Tabla 69** se puede observar cómo de los 15 pacientes que precisaron factores estimuladores de colonias, 12 (80%) estaban con dosis terapéuticas.

G-CFS	Dosis de valganciclovir			Total
	Tratamiento	Profilaxis	No	
Si	12	1	2	15
No	15	26	21	62
Total	52	58	96	206

**Tabla 69:** Tabla de frecuencias entre G-CFS y dosis de Tratamiento/profilaxis.

$p = 0.0003299$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

### 4.6.5 Aparición de resistencias

Todos los pacientes respondieron al valganciclovir, no detectándose resistencias.

## 4.7 Variables relacionadas con los efectos indirectos

### 4.7.1 Función renal

En la **Tabla 70** se observa la evolución de las cifras de creatinina a lo largo de los 2 años de seguimiento.

Resumen variables Creatininas								
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	N
Creatinina3Meses	0.60	1.300	1.6375	1.692	0.605	1.938	5.00	
Creatinina6Meses	0.55	1.287	1.617	1.689	0.6061	1,985	4.50	
Creatinina9Meses	0.60	1.640	1.517	1.597	0.5882	1.848	5.08	
Creatinina12Meses	0.65	1.200	1.495	1.624	0.7789	1.800	9.66	
Creatinina24Meses	0.60	1.178	1.457	1.602	0.7310	1.749	5.50	

206

**Tabla 70:** evolución de las cifras de creatinina a lo largo del seguimiento.

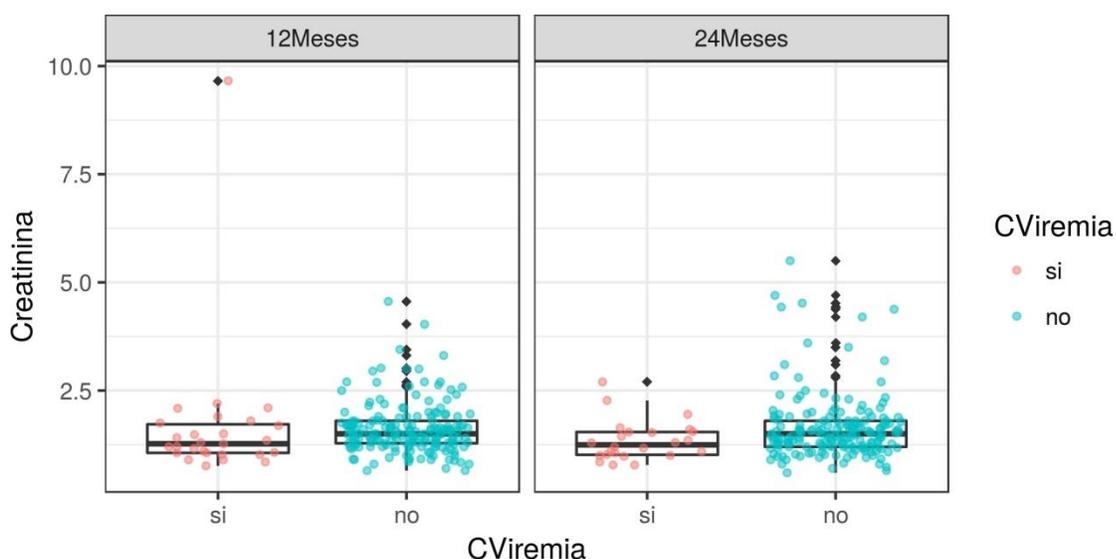
Se hizo un estudio estadístico para ver si había relación entre viremia de bajo grado y función renal y entre infección/enfermedad y función renal:

Como se puede observar en la **Tabla 71** y la **Fig 5**, la viremia de bajo grado se relaciona con cifras de creatinina **más bajas** a los 12 y los 24 meses y esta relación es estadísticamente significativa (**p= 0,015**).

	Viremia	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA	N
Creatinina12Meses	Si	0.76	1.060	1.270	1.659	1.6496	1.720	9.66	0	27
	No	0.65	1.282	1.500	1.622	0.5913	1.800	4.56	1	179
Creatinina24Meses	Si	0.78	1.015	1.245	1.341	0.4642	1.542	2.70	3	27
	No	0.60	1.200	1.500	1.645	0.7535	1.800	5.50	3	179

**Tabla 71:** Resumen Creatinina a los 12 y 24 meses según Viremia.

RESULTADOS COHORTE 1



**Figura 5:** Gráfico boxplot de Creatinina a los 12 y 24 meses según viremia.

$p = 0.01124$ ,  $p < 2.2e-16$ , en el caso de haber ligaduras, test de Anderson-Darling.

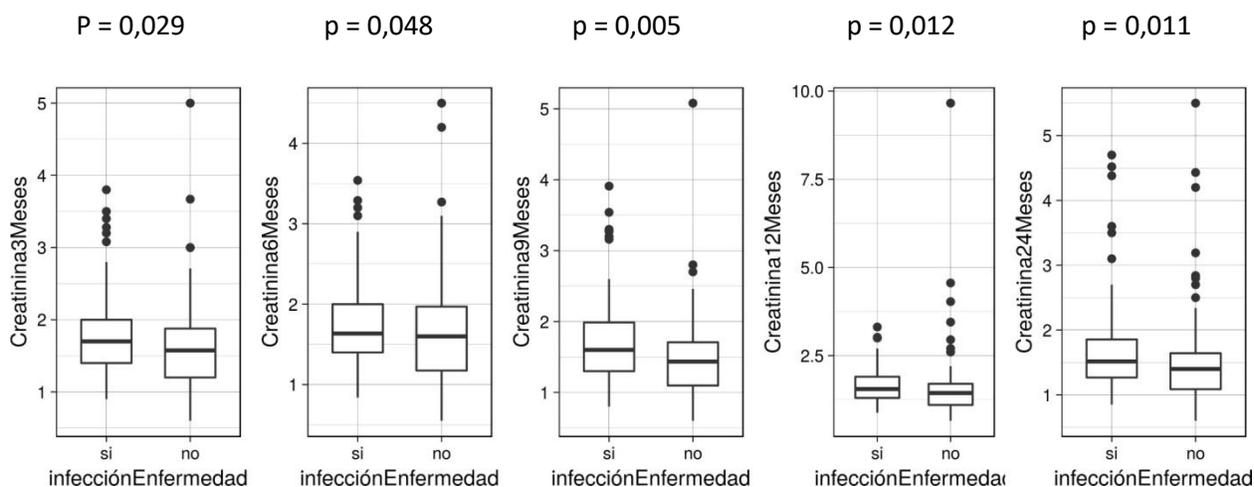
$p = 0.03618$   $p = 0.01554$ , como no hay normalidad, contraste U de Mann-Whitney.

En relación con la I/ECMV, como se puede apreciar en la **Tabla 72 y la Fig 6**, la función renal es peor en aquellos pacientes que han sufrido infección o enfermedad por CMV y es estadísticamente significativa en todos los puntos durante los 2 años de seguimiento.

	Infección/Enfermedad	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA	n
Creatinina 3 Meses	Si	0.90	1.400	1.700	1.768	0.5580	2.000	3.80	0	110
	No	0.60	1.200	1.575	1.616	0.6533	1.877	5.00	0	96
Creatinina 6 Meses	Si	0.84	1.400	1.635	1.744	0.5284	2.000	3.54	0	110
	No	0.55	1.175	1.600	1.634	0.6839	1.970	4.50	0	96
Creatinina 9 Meses	Si	0.80	1.300	1.600	1.703	0.5774	1.988	3.91	0	110
	No	0.60	1.098	1.435	1.492	0.5990	1.708	5.08	0	96
Creatinina 12 Meses	Si	0.88	1.300	1.550	1.661	0.5101	1.900	3.31	1	110
	No	0.65	1.100	1.440	1.588	1.0478	1.700	9.66	0	96
Creatinina 24 Meses	Si	0.85	1.268	1.515	1.677	0.6878	1.855	4.70	2	110
	No	0.60	1.088	1.400	1.528	0.7743	1.643	5.50	4	96

**Tabla 72:** Resumen variables Creatininas según Infección/Enfermedad.

## RESULTADOS COHORTE 1



**Figura 6:** Boxplot de Creatininas según infección/enfermedad.

Test Kolmogorov-Smirnov para la normalidad y de Fligner-Killeen para la homocedasticidad. Contrastes U de Mann-Whitney.

### 4.7.2 Deterioro agudo de la función renal y causa

85 pacientes presentaron deterioro de la función renal a lo largo de los 2 años de seguimiento. En la **Tabla 73** se describen las causas y cómo se diagnosticaron.

Causa Deterioro Función Renal	Total
Rechazo agudo celular	16
Rechazo agudo humoral	2
NTA	1
BK	8
Cidofovir	0
Infección	7
Nefrotoxicidad ICN	12
Otros	38
BK+rechazo	1
NA	121
N	206

**Tabla 73:** Causas de deterioro función renal.

## RESULTADOS COHORTE 1

Biopsia		n
Si	no	
41	165	206

**Tabla 74:** Biopsias realizadas para el diagnóstico.

Resultado Biopsia	Total
Rechazo agudo celular	15
rechazo agudo humoral	3
NTA	5
BK	5
CMV	0
Toxicidad ICN	4
Normal	8
rechazo mixto	0
Rechazo+toxicidad	0
Crónico	1
NA	165
N	206

**Tabla 75:** Resultado biopsia.

### 4.7.3 Pérdida del injerto y causa

12 pacientes de la población de trasplantados incluidos en esta cohorte perdieron el injerto durante los dos años de seguimiento que se les hizo, un 4,74 % del total de la población. Todos los pacientes habían recibido tratamiento anticipado excepto 1 paciente que había recibido profilaxis, y perdió el injerto por abandono de la medicación. La causa más frecuente fue por muerte en 7 (58,33%) de estos pacientes, 2 (16,66%) por rechazo agudo, 2 (16,66%) por abandono del tratamiento y en 1 caso por nefropatía por BK (8,33%). (**Tabla 76**).

	Causa Pérdida					Total
	BK	Rechazo agudo	Exitus	Otros	abandono de tratamiento	
Pérdida Injerto = "Si"	1	2	7	0	2	12

**Tabla 76.** Causas de pérdida del injerto durante los 2 años de seguimiento.

## RESULTADOS COHORTE 1

Se encontró una relación estadísticamente significativa ( $p=0.04076$ ) entre las viremias de bajo grado y la pérdida del injerto.

Pérdida del injerto			
Viremia	Si	No	Total
Si	4	23	27
No	7	172	179
Total	11	195	206

**Tabla 77:** Tabla de frecuencias entre viremia de bajo grado y pérdida del injerto

$p = 0.04076$ , Test exacto de Fisher.

Hacemos lo mismo con la aparición de infección y enfermedad, en este caso como tenemos frecuencias mayores de 5 podemos directamente realizar un contraste con la  $\chi^2$  de Pearson, apareciendo un valor de  $p = 0,3934$ , por lo que concluimos que no se relaciona la pérdida del injerto con la aparición de infección o enfermedad por CMV.

Pérdida del injerto			
Infección/Enfermedad	Si	No	Total
Si	4	106	110
No	7	89	96
Total	11	195	206

**Tabla 78:** Tabla de frecuencias entre infección/Enfermedad y Pérdida del injerto

$p = 0.3934$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

### 4.7.4 DM de novo

49 pacientes (23,78%), previamente no diabéticos, desarrollaron una diabetes postrasplante. No se encontró relación ni con viremias de bajo grado ni con infección/enfermedad. En las tablas 79 y 80 podemos ver las tablas de frecuencias entre DM postrasplante y viremias de bajo grado (**Tabla 79**) e infección/enfermedad (**Tabla 80**).

## RESULTADOS COHORTE 1

Viremia	Diabetes mellitus "de novo"		Total
	Si	No	
Si	7	20	27
No	42	137	179
Total	49	157	206

**Tabla 79:** Tabla de frecuencias entre viremia y diabetes mellitus postrasplante.

$p = 0.97$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

Infección/Enfermedad	Diabetes mellitus "de novo"		Total
	Si	No	
Si	28	82	110
No	21	75	96
Total	49	157	206

**Tabla 80:** Tabla de frecuencias entre infección enfermedad y diabetes mellitus postrasplante.

$p = 0.6615$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

### 4.7.5 Infecciones oportunistas

Y por último se describieron las infecciones relacionadas con la inmunosupresión, solo se encontró en relación con la presencia de viruria BK, no hubo en nuestra cohorte ni infecciones por virus herpes 6,7 ni por pneumocystis. Ni las viremias de bajo grado, ni la infección/enfermedad tuvieron relación con la viruria BK ( $p > 0,05$ ).

Viremia	Viruria BK		Total
	Positivo	Negativo	
Si	7	20	27
No	53	126	179
Total	60	146	206

**Tabla 81:** Tabla de frecuencias entre viremia de bajo grado y viruria BK.

$p = 0.8686$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

## RESULTADOS COHORTE 1

Infección/Enfermedad	Viruria BK		Total
	Positivo	negativo	
Si	32	78	110
No	28	68	96
Total	60	146	206

**Tabla 82:** Tabla de frecuencias entre infección/enfermedad y viruria BK.

$p = 1$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

## 4.8 En relación a la detección del CMV por viremia (PCR), punto de corte

### 4.8.1 Viremia según infección o enfermedad

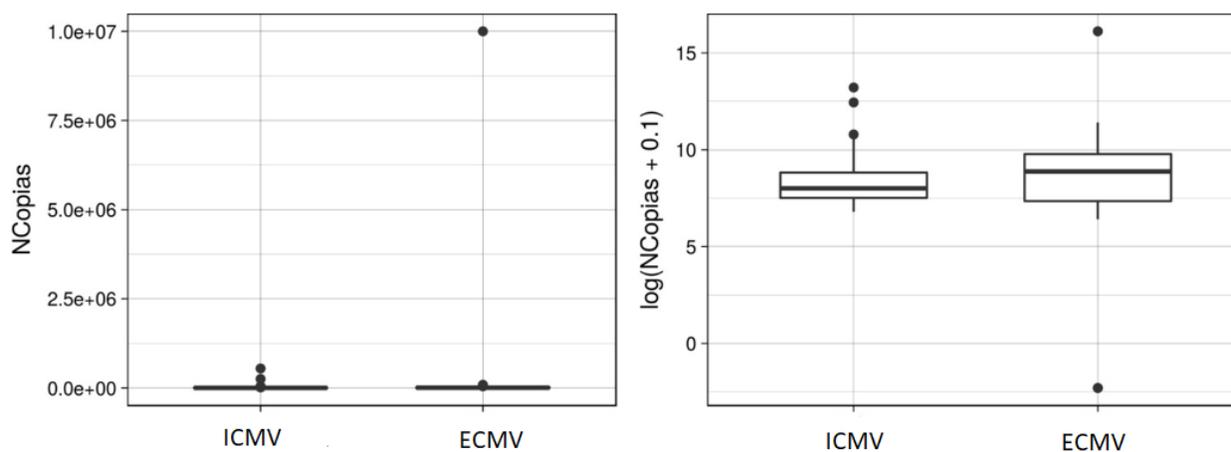
Se intenta comparar si las viremias en las enfermedades son más elevadas que en las infecciones, pero en las enfermedades llegamos a tener casos en la que la viremia es 0 o es muy baja y casos en los que la viremia es muy alta. Por lo que, aunque parece evidente que hay mayor número de copias en relación a la enfermedad, existe una alta variabilidad, de manera que al contrastar distribuciones con un test  $U$  de Mann-Whitney, se observa que no hay diferencias.

Se realiza un gráfico de boxplot (**fig 7**) donde se puede observar la gran variabilidad en el nº de copias, especialmente en la enfermedad

CMV	Número Copias						
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max
Infección	895	1830	3010	16400	68589	6772	548000
Enfermedad	0	1562	7172	310657	1712238	17722	10000000

**Tabla 83:** Resumen variable N ° copias según Infección CMV.

## RESULTADOS COHORTE 1



**Figura 7:** Boxplot de N<sup>o</sup> Copias según infección o enfermedad CMV. Escala logarítmica en el eje y en el gráfico derecha.

$p = 0.1795$ , test  $U$  de Mann-Whitney.

De los 34 pacientes con enfermedad, 3 presentaron viremias bajas, < 1000 copias. Las 2 afectaciones esofágicas y el caso de neumonitis se presentaron con viremias en sangre < 1000. Viremias de 0 y de 600 en las afectaciones esofágicas, y en la neumonitis fue una viremia de 0 también. En total el 1,45% de todos los pacientes, un 8,8% de aquellos pacientes con enfermedad. Los 3 fueron casos de enfermedad grave, y en los 3 se detectó la PCR del virus en tejido, como hemos explicado antes.

Órgano Afectado	N <sup>o</sup> Copias <1000		Total
	Si	No	
Esofágica	2	0	2
Colitis	0	2	2
Neumonitis	0	0	0
gastro-intestinal	0	15	15
Pancreática	0	0	0
Renal	0	0	0
neumonitis	1	0	1

**Tabla 84:** N<sup>o</sup> copias <1000 y enfermedad según órgano afectado.

4.8.2 Validación del punto de corte

Intentando describir si el punto de corte en el número de copias que hemos utilizado es el adecuado, contabilizamos el número de viremias escapadas y el número de viremias transitorias  $\geq 1000$ , y el número de viremias escapadas y transitorias  $< 1000$ .

	Infección/Enfermedad	
	Si	No
< 1000	34	52
$\geq 1000$	20	6

**Tabla 85:** Viremias escapadas y transitorias  $\geq 1000$  y  $< 1000$  según acaban produciendo infección o enfermedad.

	Infección/Enfermedad	
	Si	No
< 1000	41,46	44,53
$\geq 1000$	12,53	13,46

**Tabla 86:** Tabla de frecuencias esperadas, viremias escapadas y transitorias  $\geq 1000$  y  $< 1000$  según acaban produciendo infección o enfermedad.

$p = 0.00082533$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

## COHORTE 2

## 4.9 Población estudiada

81 pacientes trasplantados en este periodo cumplían los criterios de inclusión.

En la aleatorización 40 recibieron tratamiento preventivo (grupo 1), 41 en el grupo del tratamiento profiláctico (grupo 2).

## 4.10 Análisis comparativo con relación a variables epidemiológicas

Como se puede observar en la tabla., tanto las variables epidemiológicas como las relacionadas con el trasplante eran similares en ambos grupos.

Con respecto al grupo sanguíneo de los receptores, todos mantenían una proporción similar a la población general y la gran mayoría eran idénticos al donante.

	Variable	Tto Anticipado 40 pacientes	Tto Profiláctico 41 pacientes	P
<b>Edad</b>	Media	54,825 ± DS: 11,47	56,731 ± DS 11,87	ns
<b>Sexo</b>	Mujeres/Hombres	11 / 29	11 / 30	ns
<b>Raza</b>	B/N	40 / 0	40 / 1	ns
<b>DM preTx</b>	SI/%	6 (15%)	8 (19,51%)	ns
<b>GS</b>	Idéntico/compatible	2/38	1/40	ns
<b>Enf. Renal Base</b>	Otros	12	12	ns
	Poliquistosis	7	5	
	Glomerular	17	14	
	DM	2	2	
	HTA	1	2	
	Intersticial	1	6	

**Tabla 87:** Homogeneidad de la muestra. Variables epidemiológicas.

**Tto:** Tratamiento, **DM pretx:** Diabetes pretrasplante, **GS:** Grupo sanguíneo, **Enf.:** Enfermedad, **ns:** no significativo.

#### 4.11 Estudio comparativo en relación a variables relacionadas con el trasplante

En cuanto al número de trasplantes, sólo 1 paciente en el grupo anticipado, y 5 pacientes el grupo de la profilaxis había tenido un trasplante previo. Hubo la misma proporción en cuanto al tipo de donante óptimo/subóptimo, vivo/cadáver.

La mayoría (63), tenían un número de incompatibilidades  $\geq 3$ , un 90% en el grupo del tratamiento anticipado, y un 80,48% en el grupo del tratamiento profiláctico, con una media en 3,67. En cuanto al PRA previo al trasplante, sólo un paciente con profilaxis tenía un porcentaje de PRA del 77% previo al trasplante, otro de 20% y otro de 12%, con tratamiento anticipado un paciente tenía PRA de 25%, y 5 pacientes con PRA < 12%. Ninguno llevó otro tratamiento IS de inducción.

El tiempo de isquemia fría en horas fue similar en ambos grupos.

	Variable	Tto Anticipado 40 pacientes	Tto Profiláctico 41 pacientes	P
<b>Nº de Tx (<math>\geq 1</math>)</b>	n/%	1 (2,5%)	5 (12,1%)	ns
<b>Tipo de Donante</b>	Vivo/Cadáver	6 / 34	3 / 38	ns
<b>Tipo de Donante</b>	Óptimo/Sub	17 / 23	19 / 22	ns
<b><math>\geq 3</math> incomp.</b>	SI/%	36 (90%)	33 (80,48%)	ns
<b>TIF</b>	Media en horas	9,09 $\pm$ SD: 5,43	9,06 $\pm$ SD: 5,41	ns
<b>RFII</b>	SI/%	14 (35%)	13 (31,7%)	ns
<b>Trasfusión postTx</b>	SI/%	14 (35%)	16 (39%)	ns

**Tabla 88:** Homogeneidad de la muestra. Variables en relación al trasplante.

**Incomp.:** incompatibilidades, **Tto:** tratamiento, **Nº de Tx:** número de trasplante, **TIF:** Tiempo de isquemia fría, **RFII:** Retraso en la función inicial del injerto, **postTx:** postrasplante, **ns:** no significativo.

#### 4.12 Estudio comparativo de variables con relación a la inmunosupresión y al rechazo

En cuanto a la inmunosupresión, ningún paciente llevó inmunosupresión de inducción, y 5 pacientes con tratamiento anticipado y 4 pacientes con tratamiento profiláctico cambiaron la inmunosupresión estándar del inicio por regímenes que llevaran m-TOR.

En cuanto al rechazo, ambos grupos mantuvieron también prácticamente la misma proporción de rechazos, 12,5% de rechazo celular en el grupo de tratamiento anticipado, un 14,63% de rechazo celular en el grupo de la profilaxis, más un paciente con un rechazo humoral en este grupo.

	Variable	Tto Anticipado 40 pacientes	Tto Profiláctico 41 pacientes	P
<b>RA</b>	n/%	5 (12,5%)	7 (17,07%)	ns
<b>Tipo de RA</b>	Celular/Humoral	5 (12,5%) / 0	6 (14,63%) / 1 (2,43%)	ns
<b>Tratamiento RA</b>	Esteroides PMF RTX	5 1 1	7 1 1	ns
<b>Cambio IS</b>	Si/No	5/35	4/37	ns

**Tabla 89:** Homogeneidad de la muestra. Variables en relación a la inmunosupresión.

**RA:** rechazo agudo, **IS:** inmunosupresión, **Tto:** Tratamiento, **ns:** no significativo.

#### 4.13 Estudio comparativo con respecto al CMV

##### 4.13.1 Incidencia de Infección / Enfermedad

24 pacientes del total en estudio presentaron infección o enfermedad (un 29%), 5 de ellos presentaron enfermedad (6,1%) y 19 infección (23,4%). 20 de esos pacientes habían recibido tratamiento anticipado, por tanto, estos pacientes presentaron una incidencia del 50% de aparición de infección o enfermedad por CMV. Sólo 4 presentaron infección por CMV de los 41 pacientes que habían recibido profilaxis (9,75%), y ninguno de los pacientes que recibieron profilaxis presentó enfermedad.

## RESULTADOS COHORTE 2

Con estos resultados, se comparó la asociación del tratamiento anticipado y la profilaxis con respecto a la aparición de infección o enfermedad por CMV, asociándose de manera significativa (**p = 0.0001974**) a una mayor aparición de infección o enfermedad por CMV.

Infección/Enfermedad	Anticipado/Profilaxis		Total
	Anticipado	profilaxis	
Si	20	4	24
No	20	37	57
Total	40	41	81

**Tabla 90:** Anticipado/Profilaxis según infección/enfermedad.

Infección/Enfermedad	Anticipado	Profilaxis
si	11.85185	12.14815
no	28.14815	28.85185

**Tabla 91:** Tabla frecuencias esperadas Anticipado/Profilaxis según infección/enfermedad.

p = 0.0001974, contraste  $\chi^2$  de Pearson

Después comparamos la aparición solamente de infección, apareció una incidencia de infección por CMV del 37,5% en los pacientes con tratamiento anticipado. Siendo la incidencia de infección, como habíamos dicho anteriormente, del 9,75% en aquellos pacientes con profilaxis.

Apareciendo que el tratamiento anticipado está asociado de manera significativa (**p = 0.0007276**), a una mayor aparición de infección por CMV.

Infección CMV	Anticipado	profilaxis	Total
Si	15	4	19
No	25	37	62
Total	40	41	81

**Tabla 92:** Anticipado/Profilaxis según Infección CMV

Infección CMV	Anticipado	profilaxis
Si	9.382716	9.617284
No	30.617284	31.382716

**Tabla 93:** Tabla de frecuencias esperadas Anticipado/profilaxis según infección/enfermedad.

p = 0.007276, contraste  $\chi^2$  de Pearson.

## RESULTADOS COHORTE 2

En cuanto a la enfermedad por CMV, los 5 pacientes que presentaron enfermedad, todos llevaron tratamiento anticipado, con una incidencia de la enfermedad en estos pacientes de 12,5%. Ningún paciente con profilaxis presentó enfermedad (incidencia de enfermedad en pacientes con profilaxis 0%).

También se compara, encontrando que la asociación entre la enfermedad por CMV y los pacientes que reciben tratamiento anticipado es también estadísticamente significativa (**p = 0,02568**).

Enfermedad	Anticipado	Profilaxis	Total
	Anticipado	profilaxis	
Si	5	0	5
No	35	41	76
Total	40	41	81

**Tabla 94:** Anticipado/Profilaxis según enfermedad.

Enfermedad	Anticipado	profilaxis
sí	2.469136	2.530864
no	37.530864	38.469136

**Tabla 95:** Tabla de frecuencias esperadas Anticipado/Profilaxis según enfermedad.

p = 0.02568, test exacto de Fisher.

### 4.13.2 Tiempo de aparición

Se analizaron los tiempos en los que la infección y la enfermedad comenzaron a aparecer, con una media de 49 días en el caso del tratamiento anticipado, con un máximo de días de 100 y un mínimos de 30 días, y una media de 133 días en el caso de la profilaxis con un máximo de 146 días y un mínimo de 105 días.

Anticipado/Profilaxis	Tiempo Positivización							
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA
Anticipado	30	31.0	45	49.25	20.36	60.0	100	20
Profilaxis	105	127.5	140	133.75	20.16	146.2	150	37

**Tabla 96:** Tiempo de positivización según Anticipado/Profilaxis.

### 4.13.3 Número de copias

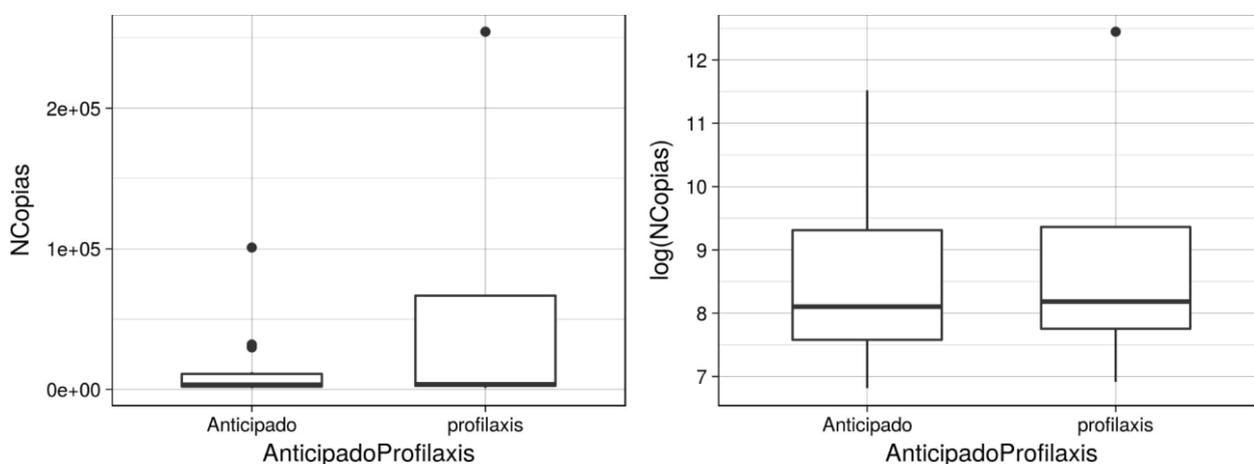
En cuanto al número de copias, observamos que el número de copias era mayor en la profilaxis que en los pacientes con tratamiento anticipado, con una media de copias en los pacientes con

## RESULTADOS COHORTE 2

anticipado de 11731, con un máximo de 100900 y un mínimo de 913, y una media de copias en los pacientes con profilaxis de 65666, con un máximo de 254400 y un mínimo de 1008, pero no encontramos significación,  $p = 0.5434$ .

	Nº Copias						
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max
Anticipado	913	1972	3306	11731	22794	11068	100900
Profilaxis	1008	2565	3627	65666	125830	66728	254400

**Tabla 97: Nº: Número de Copias según Anticipado/Profilaxis**



**Figura 8: Boxplot de N: número de copias según Anticipado/Profilaxis**

$p = 0.09532$ , test de normalidad Shapiro-Wilk,  $p = 0.2065$  test de homocedasticidad de Levene,  $p = 0.5434$ , contraste t-student.

### 4.13.4 Enfermedad por CMV: tipo de afectación y nº de copias

En cuanto a la gravedad de la presentación de la enfermedad por CMV, de los 5 pacientes que presentaron enfermedad, 2 presentaron un síndrome mononucleósido, con sintomatología leve, y 3 presentaron enfermedad invasiva con sintomatología moderada-grave. Por tanto, la incidencia de enfermedad moderada-grave en los pacientes que recibieron tratamiento anticipado se podría decir que es de un 7,5%, y el de la enfermedad leve fue de 5%. Ningún paciente presentó enfermedad en el grupo que recibieron profilaxis.

En cuanto a estos datos, realizamos una tabla de frecuencias esperadas y como todas aparecían con valores por debajo de 5, se realiza un contraste exacto de Fisher. Obteniendo un valor  $p=0,02568$ , indicado de manera estadísticamente significativa la relación entre la enfermedad ya sea leve o moderada-grave en cuanto al tratamiento anticipado.

## RESULTADOS COHORTE 2

Anticipado/Profilaxis	Enfermedad CMV		
	Sd mononucleósido	Enfermedad invasiva	Total
Anticipado	2	3	40
Profilaxis	0	0	41

**Tabla 98:** Enfermedad CMV según Anticipado/Profilaxis.

p = 0.02568, contraste exacto de Fisher.

Analizando la afectación que se produjo en aquellos pacientes con enfermedad invasiva encontramos que los 3 pacientes presentaron una afectación gastrointestinal, 2 de estos pacientes se podría considerar la afectación sintomatología moderada, pero en uno de ellos se diagnosticó de colitis con sintomatología más grave. En ninguno de los tres casos se realizó biopsia con detección de PCR del CMV en el tejido. La media del número de copias en los pacientes con ECMV fue  $25481,2 \pm 37950$ . Un paciente fue de 913, de nuevo un paciente con viremia < 1000, 10800, 11874 en los tres pacientes con afectación gastro-intestinal, y de 100900 y 2919 las de los dos pacientes con Sd. mononucleósido. Ningún paciente murió por ECMV.

Órgano Afectado	Enfermedad CMV
Esofágica	0
Colitis	0
Neumonitis	0
gastro-intestinal	3
Pancreática	0
Renal	0
neumonitis y G-I	0
N	3

**Tabla 99:** Órgano afectado.

### 4.13.5 Enfermedad tardía

Aunque el seguimiento se realizó mínimo durante un año, hubo 2 casos de enfermedad tardía ambos en el grupo de la profilaxis, un 4,78%. Un paciente hizo una ECMV a los 14 meses postrasplante, en el contexto del tratamiento con ATG en un rechazo celular, con afectación gastrointestinal moderada. En el caso del otro paciente, se presentó con leucopenia, en el contexto de una sepsis por infección de lesiones por calcifilaxis, falleciendo por este motivo.

### 4.13.6 Recidivas

En cuanto a las recidivas, sólo hubo 6, todas con tratamiento anticipado, con una incidencia de recidivas con tratamiento anticipado de un 15 %. Todas las recidivas se produjeron antes de los

## RESULTADOS COHORTE 2

6 meses postrasplante, con una media de diferencia entre el tiempo de positivización de la primera infección y la recidiva de 90,67 días, con un máximo de diferencia de 104 días y un mínimo de 60 días.

También comparamos la relación de las recidivas con el tratamiento anticipado, realizando un contraste exacto de Fisher puesto que las frecuencias esperadas eran menores de 5, apareciendo estadísticamente significativo con una **p=0,01183**.

Anticipado/Profilaxis	Diferencia del tiempo de aparición de la						
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max
Diferencia	60	90	95	90.67	16.08	100	104

**Tabla 100:** Diferencia entre Tiempo positivización y positivización según Anticipado/Profilaxis.

p = 0.01183, contraste exacto de Fisher

También decir en cuanto a las recidivas, dos casos fueron enfermedad, y uno de ellos tuvo enfermedad previamente.

### 4.14 Estudio comparativo con relación al tratamiento con valganciclovir

#### 4.14.1 Duración del tratamiento

En cuanto a la duración de tratamiento recibido, en aquellos pacientes con tratamiento anticipado la media fue de 32 días aproximadamente con un máximo de 45 días y un mínimo de 21. En los pacientes con profilaxis la media fue de unos 36 días con un máximo de 45 y un mínimo de 33 días.

Anticipado/Profilaxis	Duración								
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA	n
Anticipado	21	28.5	31	32.89	7.218	38.75	45	22	40
Profilaxis	29	33.5	35	36.00	6.633	37.50	45	37	41

**Tabla 101:** Duración según Anticipado/Profilaxis.

También medimos el tiempo de duración del tratamiento en las recidivas, con una media 38 días, con un máximo de 45 días, y un mínimo 31 días.

## RESULTADOS COHORTE 2

Anticipado/Profilaxis	Tratamiento						
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max
Anticipado	31	36.25	39	38.5	5.802	41.25	45

**Tabla 102:** Tratamiento según Anticipado/Profilaxis.

### 4.14.2 Tiempo de negativización

Además, se analizó el tiempo en el que se negativizó la viremia con el tratamiento con valganciclovir, apareciendo que más o menos tanto en los casos de infección o enfermedad por CMV llevaran tratamiento anticipado o profilaxis, el tiempo que tardó en negativizarse fue más o menos el mismo con una media en ambos de 22 días aproximadamente.

Anticipado/Profilaxis	Tiempo de negativización								
	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA	n
Anticipado	7	15.0	20.5	22.35	9.298	28.5	45	20	40
Profilaxis	15	16.5	22.5	22.50	7.594	28.5	30	37	41

**Tabla 103:** Tiempo de negativización según Anticipado/Profilaxis.

### 4.14.3 Efectos secundarios

En cuanto a los efectos secundarios con el valganciclovir ha sido la leucopenia el más destacable, sin poder encontrar otros efectos secundarios claros en cuanto al tratamiento con este fármaco. Encontramos el mismo número de leucopenias en ambos grupos, 11 casos con tratamiento anticipado y 11 casos con profilaxis, lo que supondría una incidencia aproximada de 26 % con los dos tratamientos. Se analizaron estos datos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Anticipado/Profilaxis	Leucopenia		
	Si	No	Total
Anticipado	11	29	40
Profilaxis	11	30	41

**Tabla 104:** Leucopenia según Anticipado/Profilaxis.

## RESULTADOS COHORTE 2

Leucopenia		
Anticipado/Profilaxis	si	no
Anticipado	10.864	29.1358
Profilaxis	11.1358	29.8642

**Tabla 105:** Tabla de frecuencias esperadas leucopenia según Anticipado/Profilaxis.

$p = 1$ , contraste  $\chi^2$  de Pearson.

Analizando las causas de leucopenia de los 11 pacientes que la presentaron en tratamiento anticipado, en 2 de ellos, el 18%, se relacionó con el tratamiento con valganciclovir y en 9 pacientes, el 82% restante no se relacionó con el tratamiento inmunosupresor. En cuanto a los pacientes con profilaxis, 9 de ellos, el 82 % estaba asociado al tratamiento con valganciclovir, y en 2 de ellos, el 18%, ya se les había suspendido la profilaxis. Finalmente 11 de las 22 leucopenias, el 50%, se relacionaron con el tratamiento con valganciclovir.

Anticipado/Profilaxis	Causa Leucopenia				
	cidofovir,	CMV	fármacos IS	VGC+IS	infección
Anticipado	0	0	9	2	0
Profilaxis	0	0	2	9	0

**Tabla 105:** Causa Leucopenia según Anticipado/Profilaxis.

En cuanto a la gravedad de la leucopenia, 1 paciente de los 11 pacientes con leucopenia en tratamiento anticipado necesitó tratamiento con estimuladores, en torno a un 9%, y 2 de los 11 pacientes con leucopenia con tratamiento profiláctico lo necesitaron, un 18%. En el contraste exacto de Fisher no se encontró relación significativa en cuanto a la necesidad de tratamiento estimulador en las leucopenias en ninguno de los dos tratamientos.

Anticipado/Profilaxis	G-CSF	
	Si	No
Anticipado	1	10
Profilaxis	2	9

**Tabla 106:** G-CFS según Anticipado/Profilaxis.

$p = 1$ , contraste exacto de Fisher.

4.14.4 Aparición de resistencias

No hubo resistencias en ningún caso en relación con el tratamiento con valganciclovir.

Sí que se detectaron viremias transitorias de 500 copias/ml durante el tratamiento con profilaxis, en dos casos en relación, probablemente con dosis bajas, al no ser ajustadas a la función renal que mejoraba progresivamente.

4.15 Estudio comparativo de las variables relacionadas con los efectos indirectos

4.15.1 Función renal

También comparamos la función renal, comparando las creatininas a los 3 y a los 6 meses, en aquellos pacientes con profilaxis y con tratamiento anticipado. En ninguno de los dos casos hubo diferencias significativas en cuanto a ambos tratamientos.

	Anticipado/Profilaxis	Min	Q1	Mediana	Media	SD	Q3	Max	NA	n
Creatinina 3 Meses	Anticipado	0.82	1.357	1.655	1.769	0.6306	1.955	3.92	0	40
	Profilaxis	0.63	1.400	1.660	1.873	0.8788	2.020	4.90	0	41
Creatinina 6 Meses	Anticipado	0.84	1.315	1.515	1.809	0.9047	1.958	6.14	0	40
	Profilaxis	0.75	1.330	1.580	1.813	0.8266	1.960	4.80	0	41

Tabla 107: Creatinina 3 meses y Creatinina 6 meses según Anticipado/Profilaxis.

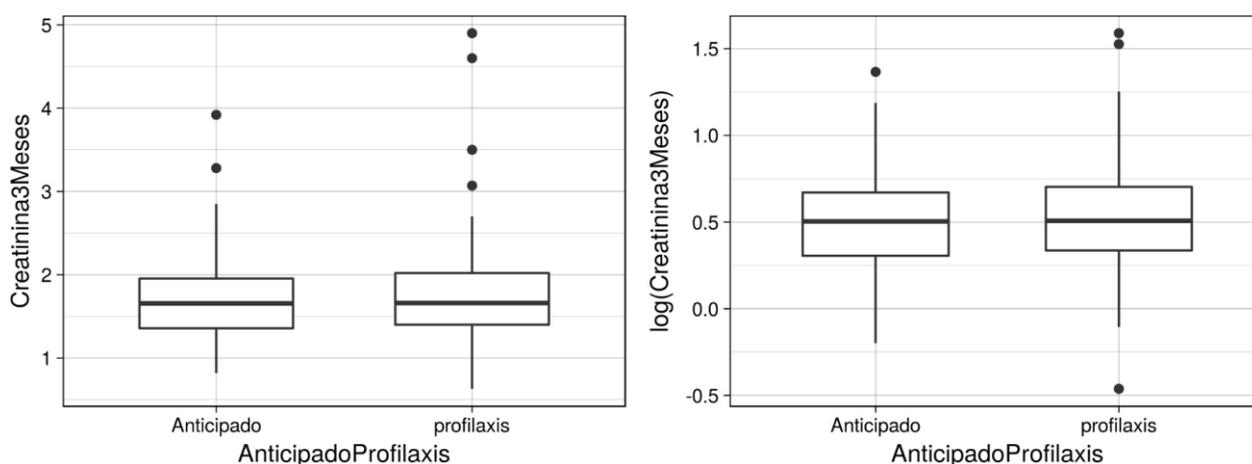
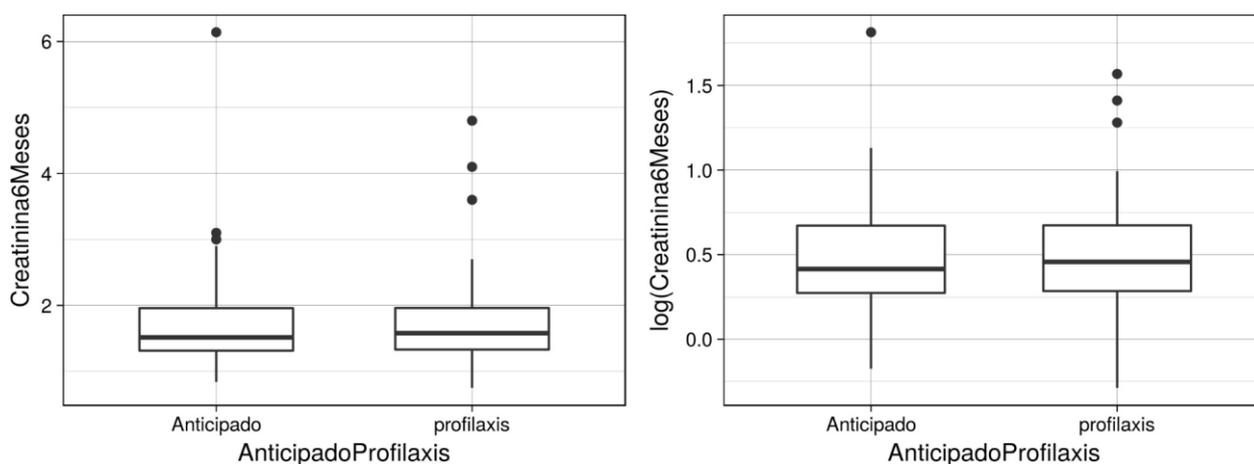


Figura 9: Boxplot de Creatinina 3 Meses según Anticipado/Profilaxis.

p = 0.323, p = 0.3467, Shapiro-Wilk. 0.9781 0.3257, Levene's Test. p = 0.7741, t-test.

## RESULTADOS COHORTE 2



**Figura 10:** Boxplot de Creatinina 6 Meses según Anticipado/Profilaxis

$p = 0.005793$ ,  $p = 0.2855$ , Shapiro-Wilk,  $p = 0.716$ , Fligner-Killeen test,  $p = 0.7732$ , un contraste U de Mann-Whitney.

### 4.15.2 Diabetes postrasplante

También comparamos la aparición de diabetes postrasplante en ambos grupos de tratamiento, sin encontrar diferencias significativas.

#### Diabetes Mellitus Postrasplante

Anticipado/Profilaxis	Si	No	Total
Anticipado	5	35	40
Profilaxis	5	36	41

**Tabla 108:** Diabetes Mellitus postrasplante según Anticipado/Profilaxis.

Anticipado/Profilaxis	Diabetes Mellitus Postrasplante	
	Si	No
Anticipado	4.938272	35.06173
Profilaxis	5.061728	35.93827

**Tabla 109:** Tabla de frecuencias esperadas de la diabetes postrasplante según Anticipado/Profilaxis.

$p = 1$ , contraste exacto de Fisher.

## RESULTADOS COHORTE 2

### 4.15.3 Deterioro agudo de la función renal

También analizamos los casos de deterioro agudo de la función renal y sus causas, y comparamos ambos tratamientos, sin encontrar diferencias.

Anticipado/Profilaxis	Deterioro FR		Total
	si	No	
Anticipado	12	28	40
Profilaxis	6	35	41

**Tabla 110:** Deterioro de la función renal (**FR**) con relación al tratamiento anticipado/profilaxis.

p = 0.1628, contraste  $\chi^2$  de Pearson.

Causas	
Rechazo agudo celular	0
Rechazo agudo humoral	1
NTA	0
BK	1
Cidofovir	0
Infección	7
nefrotoxicidad ICN	3
Otros	6

**Tabla 111:** Deterioro de la función renal.

### 4.15.4 Pérdida del injerto e infecciones oportunistas

No hubo ningún caso de pérdida del injerto ni de infecciones oportunistas en nuestra cohorte durante el año de seguimiento.

## 5 DISCUSIÓN

## 5.1 Población estudiada

368 pacientes trasplantados entre febrero de 2010 y junio de 2016 fueron valorados para su inclusión en este estudio. Se dividieron en 2 grupos:

1. Cohorte 1: entre febrero de 2010 y agosto de 2014, 253 pacientes trasplantados fueron valorados. 206 cumplían los criterios de inclusión y todos siguieron terapia anticipada como estrategia de prevención del CMV, que era la que se seguía en nuestro Servicio en ese momento.
2. Cohorte 2: entre septiembre de 2014 y junio de 2016, 115 pacientes trasplantados fueron valorados. 81 cumplían los criterios de inclusión y fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos:
  - Grupo 1: 40 pacientes. Siguieron terapia anticipada.
  - Grupo 2: 41 pacientes. Siguieron terapia profiláctica con valganciclovir durante 3 meses.

Todos nuestros pacientes pertenecían al grupo de “riesgo moderado” pues todos eran serológicamente positivos para el CMV y ninguno había recibido terapia de inducción con globulina antilinfocitaria.

- El número de pacientes puede ser comparable con los estudios realizados por Luna et al en 2016 (160 pacientes), Werzowa et al en 2015 (187), Fdez-Ruiz et al en 2015 (387), Witzke et al en 2012 (296), Weclawiak et al en 2010 (282), Yang et al en 1998 (153). El resto de estudios realizados tiene un número de pacientes menor Hasegawa et al en 2017 (118), Couzi et al en 2012 (96), Spinner et al en 2010 (95), Guirado et al en 2008 (85), Reisching et al en 2008 (70), Kliem et al en 2008 (138), Khoury et al en 2006 (69), Sagedal et al en 2003 (70).
- Es importante destacar que en la mayoría de los estudios no diferencian a los pacientes según el riesgo, incluyéndose también pacientes de riesgo elevado (D+/R-) como en el caso de Reisching 2008 o Kliem 2008, aunque luego algunos extrapolan resultados según los grupos de riesgo, Spinner 2010, Khoury 2006, o se estudian pacientes de riesgo intermedio, pero se utiliza tratamiento con ATG como inducción como en el caso de Werzowa 2015, Couzi 2012, Spinner 2010, Khoury 2006.
- Solo algunos estudios son similares a nuestra cohorte 1: terapia anticipada en los pacientes de riesgo intermedio, excluyendo los que reciben ATG, como Hasegawa 2017, Fdez-Ruiz 2015 y Guirado 2008.

## DISCUSIÓN

- Por otro lado, los estudios que más podemos comparar con nuestra cohorte 2, por seleccionar pacientes de riesgo intermedio, teniendo en cuenta la aleatorización y los factores de riesgo, serían los de Luna 2016, aunque se estudiaran pacientes > 55 años y se utilizara Baxilisimab en la inducción, Witzke 2012 y Weclawiak 2010.

## 5.2 Descripción de las variables

### 5.2.1 *Variables epidemiológicas*

De todas las variables epidemiológicas analizadas solo 2 de ellas se relacionan de forma estadísticamente significativa con la incidencia de infección o enfermedad por CMV:

- Donante serológicamente positivo para CMV. Sólo Witzke observa también que, en los receptores de donantes positivos, la ICMV fue 5 veces mayor que en los de donantes negativos (en terapia anticipada).
- Edad del receptor. Está ampliamente descrito como el fenómeno de inmunosenescencia. Sólo Luna et al. implica la edad en su estudio, pacientes con una media de edad de 57 y 62 años en cada grupo, todos mayores > 55 años. La media de edad en el resto de los estudios 48-50 años.

Importante reseñar que, como pudimos observar en las tablas 87 y 88 sobre las características epidemiológicas y peritrasplante de los 2 grupos de la cohorte 2, eran similares sin diferencias estadísticamente significativas, siendo ambos grupos homogéneos.

### 5.2.2 *Variables relacionadas con la inmunosupresión y el rechazo*

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a las variables con relación al trasplante. En relación con la inmunosupresión postrasplante, se usaron los mismos criterios y los mismos protocolos en ambas cohortes. Sólo decir que, en 30 pacientes con donantes subóptimos, al inicio del estudio, durante el año 2010, se utilizó de inducción Baxilisimab, igual que en el estudio de Luna et al.

## DISCUSIÓN

### 5.2.2.1 *Rechazo agudo*

En cuanto a la aparición de rechazo agudo fue del 15,5%, celular 14,07% y 1,45% humoral en nuestra cohorte 1, similar a la aparición de rechazo agudo en la cohorte 2 con un 12,65% de RA celular, en el grupo de tratamiento anticipado, y un 14,63% de RA celular en el grupo de la profilaxis con un 2,43% de pacientes con RA humoral.

Esta incidencia de RA (14-15%) es similar a la del resto de los trabajos, aunque en el de Couzi, Weclawiak, Reisching están por entre el 20-30%, a pesar de la ausencia de terapia de inducción con antilinfocitarios en nuestros pacientes.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el rechazo agudo y la incidencia de I/ECMV en ninguna de las dos cohortes.

Los pacientes de ambas cohortes recibieron tratamiento para el RA siguiendo el mismo protocolo, ninguno llevó ATG, todos recibieron pulsos de MPD. En el rechazo humoral además recibieron PMF y RTX, además de un rechazo celular que también recibió PMF en la cohorte 1.

El 84% de la cohorte 1 respondió al tratamiento del rechazo, todos los de la cohorte 2 respondieron.

### 5.2.3 *Variables con respecto al Citomegalovirus*

#### 5.2.3.1 *Incidencia de Infección por CMV*

En cuanto a la incidencia de ICMV encontramos en la cohorte 1 una incidencia de ICMV del 36,89%, muy similar a la encontrada en el grupo 1 de nuestra cohorte 2 (con terapia anticipada), con una incidencia de ICMV del 37,5%. En cuanto a nuestro grupo 2 de la cohorte 2 (con profilaxis universal), la incidencia de ICMV fue significativamente menor, del 9,75%.

Es difícil comparar nuestros resultados con otros estudios por las siguientes razones:

- Por un lado, los criterios de inclusión eran diferentes:
  - Algunos incluyen pacientes serológicamente de riesgo elevado, en los que encontramos porcentajes de incidencia de ICMV con respecto al grupo de la profilaxis y al anticipado mayores al nuestro como pasa con el estudio de Reisching et al. 59% y un 92%, respectivamente, y con el estudio de Kliem et al. encontrando una incidencia de un 17% y un 50%. Llama la atención la incidencia

## DISCUSIÓN

de infección en el grupo de profilaxis en ambos estudios sobre todo en el primero.

- Otros diferencian pacientes según el riesgo serológico o extrapolan resultados según este, pero no diferencian los pacientes que han recibido tratamiento con ATG. En estos estudios nos encontramos también incidencias de ICMV más elevadas, Khoury et al. que en el 94-96% reciben ATG, tienen una incidencia del 18% en pacientes con profilaxis, 54% pacientes con anticipado. Couzi et al. todos con ATG, con unos porcentajes mucho más elevados, del 38% y del 78% respectivamente. Excepto en el estudio de Werzowa et al. que se aleatorizan pacientes con riesgo serológico intermedio, pero que el 21% de los pacientes con profilaxis reciben ATG por ser hiperinmunizados, siempre teniendo en cuenta el punto de corte, en este caso PCR en > 200 copias, nos encontramos una incidencia de ICMV en tratamiento profiláctico del 1%, menor que en nuestro grupo, y en los que reciben anticipado encontramos un resultado muy similar a nuestro, del 36,8%.
- Por otro lado, la definición de infección era diferente:
  - Detección Agpp65 + en pacientes de riesgo intermedio, todos con tratamiento anticipado: Hasegawa et al. 16,5% de infección, con una incidencia mucho menor a la nuestra, Fernández-Ruiz et al.
  - A pesar de distintos puntos de corte del número de copias a partir del cual se consideraba PCR +, la incidencia era similar a la nuestra del 39,3%. Otros como Guirado et al. con punto de corte igual al nuestro en 1000 copias, tenían una incidencia mucho menor del 14%.
- Por último, cuando nos comparamos con aquellos estudios en los que se ha diferenciado a los pacientes por el riesgo y los que han recibido ATG, nos encontramos resultados no tan parecidos a los nuestros. En el estudio de Luna et al. sí encontramos incidencias parecidas, aunque recibieron tratamiento de inducción con Baxilisimab y los pacientes fueran > 55 años con una media de edad entre los 57-62 años, de ICMV del 6% y del 36% respectivamente, utilizando punto de corte PCR 2000 copias o > 20 Lf x 100000 leucos. El de Witzke et al. con un punto de corte más bajo > 400 copias, encontramos porcentajes más elevados, del 15% y del 53% respectivamente. Y por último el de Weclawiak con el punto de corte en 3 log<sub>10</sub>, encontramos también porcentajes mucho más elevados 33,3% y 68,9%. En estos dos últimos estudios el 5% y el 25% respectivamente en el grupo anticipado, y el 8% y el 30% respectivamente en el grupo de la profilaxis, reciben ATG.

## DISCUSIÓN

En resumen, podríamos decir que, aunque nuestros resultados difieren en cuanto a la incidencia de ICMV con respecto a la experiencia publicada hasta ahora, lógicamente sujeta a los criterios de inclusión en cuanto a los factores de riesgo y por supuesto al método de detección de viremia y del punto de corte utilizado, todos coinciden en que hay significativamente una menor incidencia de ICMV con la profilaxis.

### 5.2.3.2 *Incidencia enfermedad CMV*

En cuanto a la ECMV tampoco encontramos los mismos resultados en la literatura. En nuestro estudio la incidencia de ECMV con tratamiento anticipado es del 16,5% en la cohorte 1 muy similar a los 14,5% que encontramos en el grupo de tratamiento anticipado de la cohorte 2, siendo muy significativo que la incidencia de ECMV con respecto a la profilaxis es de 0% en el seguimiento durante 1 año. Aunque es importante recordar que el número de pacientes y el tiempo de seguimiento en la cohorte 2 creemos que tenía que haber sido mayor para poder constatar mejor estos resultados.

En la literatura encontramos que, sólo en riesgo moderado, Witzke encuentra una incidencia de ECMV del 19% en el tratamiento anticipado y del 9% en el grupo con profilaxis universal, y Weclawiak, 9,8% frente a un 2,6%, ambos estudios concluyendo que es mejor la profilaxis también para los pacientes con riesgo moderado, Witzke además corrobora sus resultados a los 7 años de seguimiento.

Con respecto al resto de estudios, la incidencia de ECMV aunque haya sido mayor no encuentran diferencias significativas entre ambos tratamientos, y en cuanto a los estudios en los que sólo se ha hecho tratamiento anticipado, Hasegawa, Fdez-Ruiz, y Guirado, dicen que la incidencia de ECMV es tan baja, 3,2%, 3,6%, 4,7% respectivamente, que concluyen que la eficacia debe de ser igual en ambos tratamiento, además Guirado et al. enfatiza el hecho de que el 81,3% de los pacientes no tienen que llevar nunca ningún tratamiento.

El resto de estudios que incluyen pacientes de riesgo elevado o que han recibido ATG sí que encuentran la profilaxis claramente beneficiosa en estos pacientes, pero que cuando se extrapolan resultados, no encuentran estas diferencias en los pacientes de riesgo moderado.

Además, Luna et al. concluyen que en los pacientes con edades > 55 años y riesgo moderado, la profilaxis es igual de eficaz para prevenir la ECMV que el tratamiento anticipado, Werzowa et al y Couzi et al, concluyen que no hay diferencias, y que no aparece mayor incidencia de ECMV

## DISCUSIÓN

invasiva con el tratamiento anticipado en los pacientes de riesgo moderado, a pesar de contar con pacientes que han recibido ATG, todos los pacientes en el caso de Couzi, y en el 21% del grupo con profilaxis en el estudio de Werzowa.

### 5.2.3.3 *Tiempo de aparición del CMV*

Se analizaron los tiempos en los que la I/ECMV comienza a aparecer, en los pacientes con tratamiento anticipado, en la cohorte 1 la media fue de 64,2 días, en la cohorte 2 en el grupo 1 con tratamiento anticipado, el tiempo de aparición de la I/ECMV fue un poco menor, con una media de 49 días. En el caso de la cohorte 2, en el grupo 2 con profilaxis la media en la que aparece la ICMV fue claramente mayor de 133 días, más del doble, todos finalizada la profilaxis. Esto también se ha descrito en los diferentes estudios realizados, describiendo mayor aparición de ICMV y mayor recurrencia al suspender la profilaxis que en los pacientes con tratamiento anticipado (Werzowa, Reischling, Khoury).

### 5.2.3.4 *Enfermedad por CMV: tipo de afectación*

En cuanto a la gravedad de la ECMV, en nuestra cohorte 1 con tratamiento anticipado, con una incidencia del 16,5% (34 pacientes), el 41,17% (14 pacientes) del total con ECMV tuvieron sintomatología leve. El 68,82% (20 pacientes), presentaron sintomatología gastrointestinal, que fue la presentación clínica más frecuente, siendo moderada en 15 pacientes (un 7,2%), y grave en 5 (2,4%), 2 con afectación esofágica, 2 con colitis, y 1 con neumonitis. En 3 de estos pacientes se llegaron a tomar muestras de tejido con PCR positiva para CMV, los 2 pacientes con la afectación esofágica por biopsia de mucosa y el paciente de la neumonitis por lavado broncoalveolar.

En nuestra cohorte 2, la ECMV tiene una incidencia del 12,5%, aunque en esta cohorte hay muchos menos pacientes, como hemos dicho anteriormente, el porcentaje de ECMV es similar al de nuestra cohorte 1. En cuanto a la gravedad de la presentación, de los 5 pacientes, 2 presentaron un síndrome con sintomatología leve, un 5%, 2 pacientes presentaron sintomatología gastrointestinal con sintomatología moderada, y 1 paciente tuvo un cuadro de colitis, más grave. Todos tuvieron viremia positiva y respondieron bien al tratamiento, por lo que en ninguno se realizó PCR en el tejido. Ningún paciente presentó ECMV en el grupo que recibió

## DISCUSIÓN

profilaxis, encontrando relación estadísticamente significativa que asocia la mayor aparición de enfermedad al tratamiento anticipado.

Comparándolo con los estudios que tenemos, nosotros hemos definido la gravedad por sintomatología, lo que supone un cierto grado de subjetividad. Por otro lado, la mayoría de los autores no definen el grado de gravedad, sólo Werzowa en 2015 la define como Sd. mononucleósido, con leucopenia o elevación de transaminasas, e indica una incidencia del 5% en el tratamiento anticipado y del 1% en la profilaxis, pero sin diferencias estadísticas. La ECMV invasiva la define como aquella que se diagnostica con PCR en biopsia del tejido, no diferencian grave o moderada. El estudio de Witzke 2012, describe una incidencia de ECMV invasiva, diagnosticada por biopsia, pero no tenemos porcentajes y no diferencia según la gravedad clínica, en este estudio como hemos dicho antes sí que encontramos diferencias significativas a favor de la profilaxis en pacientes de riesgo intermedio. Guirado 2008, sí que realiza una diferencia entre la gravedad de la sintomatología similar a la que realizamos nosotros, describiendo que la incidencia de la ECMV en el tratamiento anticipado con una sintomatología leve-moderada es muy baja del 4,7%, sin encontrar afectación grave, con una buena y rápida respuesta al VGC, por lo que aboga por el tratamiento anticipado como igual de eficaz. Kliem 2008, también indica una incidencia de ECMV al menos moderada-grave mayor en el tratamiento anticipado (18% en comparación con la profilaxis 5%), al igual que Sagedal 2003, ECMV 0% en profilaxis y del 23,7% anticipado, con sintomatología moderada severa, pero ambos estudios no separan los pacientes de alto riesgo.

En nuestro estudio no ha habido pérdidas del injerto y tampoco muertes en el contexto de la ECMV, y siempre la respuesta al tratamiento ha sido rápida y eficaz, pero tenemos una incidencia, aunque baja en cuanto a ECMV moderada-grave, a considerar con respecto a los demás estudios, a pesar de que nuestra selección de pacientes fuera meticulosamente de riesgo moderado.

### 5.2.3.5 *Infección/enfermedad por CMV: número de copias*

En primer lugar, comparamos el número de copias en la ICMV en nuestras dos cohortes, viendo que en el tratamiento anticipado son similares:  $16.400 \pm 68.519$  en la cohorte 1,  $11.731 \pm 22.794$  en el grupo de tratamiento anticipado de la cohorte 2, y destaca que son más elevadas  $65.666 \pm 125.830$ , en el grupo de la profilaxis.

## DISCUSIÓN

Luego intentamos comparar si la ECMV y la gravedad de esta se relacionaba con una mayor replicación viral, y aunque sí que parece que hay un mayor número de copias en relación a la ECMV, sólo hay que ver que todos aquellos pacientes con alto número de copias han tenido sintomatología, tipo síndrome mononucleósido. Si observamos el número de copias en la ECMV en la cohorte 1, con  $310.657 \pm 1.712.238$  copias, y en la cohorte 2, con un número de copias menor pero también mayor a la ICMV, de  $25.481 \pm 37.950$ , no se han encontrado diferencias significativas con respecto al número de copias en la ICMV. Esto responde a la importante variabilidad que existe, sobre todo en cuanto a la afectación gastrointestinal que, aunque haya sido grave, algunas viremias han sido bajas,  $< 1000$  copias/ml, incluso inexistentes. Y es que, como ha sido ampliamente publicado, la aparición de ECMV grave invasiva en el tejido linfóide, sobre todo descrito a nivel gastrointestinal, típicamente se comporta así.

Resumiendo, nuestros resultados respecto a este punto, hubo en total 39 episodios de ECMV entre las 2 cohortes. De las 39, 36 (92,3%) se diagnosticaron por viremia positiva con sintomatología acompañante y 3 (7,7%) presentaban viremias negativas o de bajo grado y se diagnosticaron por biopsia tisular o lavado broncoalveolar. Por tanto, la monitorización de las viremias con tratamiento anticipado puede ser insuficiente para detectar algunos casos de enfermedad grave invasiva. Llama la atención, que sobre este hecho no se haga referencia en ninguno de los estudios que apoyan la seguridad del tratamiento anticipado, lo que nos hace cuestionarnos si el tratamiento anticipado es igual de eficaz que la profilaxis universal, aunque no hay que olvidar que, cuando se suspende la profilaxis, esto puede ocurrir igualmente y también es importante repetir que entre el 45-50% de los pacientes en terapia anticipada no precisarán en ningún momento tratamiento con valganciclovir.

Asociado a esto, en nuestro estudio en la mayoría de los casos la aparición de la viremia se descubre al mismo tiempo o 1-2 días después de que los síntomas hayan aparecido, comenzándose también tratamiento ante la sospecha clínica. Por tanto, podríamos decir que el número de copias no nos va a ayudar claramente a discernir entre ICMV o ECMV, pero la viremia positiva nos va a dar el diagnóstico ante los síntomas.

Con respecto a los estudios, no ayudan a aclarar esta controversia, cada estudio utiliza su método para definir la ICMV, viremia por PCR o por antigenemia pp65, cada uno con puntos de corte distintos, los que utilizan puntos de corte elevados  $> 2000$  o los que lo utilizan bajos  $> 400-200$  copias/ml encontramos quizás una menor incidencia de ICMV, aunque no es exactamente así en todos. Por ejemplo, Witzke et al. con un punto de corte  $> 400$  copias/ml tiene una incidencia de ICMV lógicamente mayor que nuestro estudio del 53%, pero con una incidencia de

## DISCUSIÓN

ECMV mayor a la nuestra, del 19%. Por todo esto, para la detección de la ECMV no encontramos que puntos de corte más bajos detecten mejor la ECMV, ni que puntos más elevados de corte tengan mayor incidencia de ésta.

Solo Guirado et al. con pacientes de riesgo moderado que reciben sólo anticipado, con su 47% de ICMV y su 4,5% de ECMV, 3% leve-moderada, 1,5% grave, concluyen que el punto de corte utilizado, PCR > 1000 copias/ml, igual al nuestro, les parece adecuado. Y Khoury et al. con tasas de tratamiento con ATG del 94-98% extrapolando resultados a pacientes de riesgo moderado, indican que los síntomas precedieron a la positivización de la viremia 3-4 días con una demora del tratamiento de 7-8 días, y se asociaron a mayor número de copias por lo que se cuestionan el límite de positivización de la PCR en 2000, pero vieron que con viremias más bajas no hacían sintomatología, por lo tanto muchos se ahorraban tratamiento, concluyendo que el punto de corte les parece correcto.

### 5.2.3.6 *Viremias transitorias y viremias escapadas*

Siguiendo con el estudio del punto de corte, a pesar de no haber una estandarización, ni consenso en cuanto a esto, y con la existente heterogenicidad en cuanto a los diferentes estudios publicados en este aspecto, lo que se recomienda es que cada hospital con el laboratorio con el que funcione debe consensuar este punto de corte. Nosotros podríamos decir que, puesto que en la aparición de sd. mononucleósido todas las viremias han sido > 1000 copias/ml, sí que el punto de corte establecido parece el adecuado para nuestro medio. Todo esto siempre con la premisa de que este punto de corte no nos va a servir siempre para anticiparnos a la ECMV invasiva, que como ya hemos repetido, puede cursar con viremias bajas o inexistentes.

Por otro lado, también se nos planteó la utilidad de hacer viremias semanales como en algunos estudios, como hemos dicho en los casos en los que ha aparecido la sintomatología de sd. mononucleósido podríamos haber detectado antes la viremia positiva, pero la logística de hacer esta monitorización semanal, y el encarecimiento de la determinación de la PCR cuando la sintomatología de esta afectación es leve y la respuesta al VGC es buena y rápida, no creemos que hubiera sido beneficioso y además seguiríamos sin poder resolver el problema de la aparición de ECMV invasiva con viremias bajas.

En nuestro trabajo se ha estudiado también el concepto de “viremia transitoria”, viremias que se vieron a posteriori que eran positivas y que se negativizaron espontáneamente sin precisar

## DISCUSIÓN

tratamiento alguno, y el concepto de “viremias escapadas”, viremias que se positivizaron previamente y que siguieron progresando hasta ICMV o ECMV.

Cuando contabilizamos el número de viremias escapadas y el número de viremias transitorias  $\geq 1000$  y  $< 1000$ , encontramos que un porcentaje significativamente mayor de viremias  $\geq 1000$  copias/ml acaban haciendo ICMV o ECMV con respecto a las  $< 1000$ , por lo tanto, esto nos ha servido también para decir que el punto de corte establecido por nuestro laboratorio en nuestro hospital en  $\geq 1000$  copias/ml es adecuado. Describiendo esto de otra manera, es posible que un 23% de los pacientes con viremias  $\geq 1000$  se pudieran ahorrar tratamiento con VGC porque se negativizarían espontáneamente, pero un 76% acabarían aumentando progresivamente el número de copias probablemente hasta presentar ECMV si no las tratamos. Mientras que con viremias  $< 1000$ , hablaríamos de un 39,5% que acabarían haciendo I/ECMV y que podemos seguir vigilando, y un 60,46% que se negativizarían espontáneamente, ahorrándose el tratamiento.

### 5.2.3.7 Casos de enfermedad tardía

En cuanto a la aparición de ECMV tardía, en nuestra cohorte 1 de tratamiento anticipado, encontramos 6 pacientes en total, un 2,9%, todos fueron recidivas, todos con afectación gastrointestinal. Con respecto a nuestra cohorte 2, aunque el seguimiento se realizó mínimo durante un año, hubo 2 casos, ambos estaban en el grupo 2 y habían recibido profilaxis. Un caso a los 13 meses del trasplante, y otro a los 15 meses, en uno de los casos en el contexto del tratamiento con ATG en un rechazo celular, y en el otro caso en el contexto de shock séptico secundario a infección de lesiones por calcifilaxis.

Sólo Wizke, estima una aparición de ECMV tardía en un 25% en el grupo de la profilaxis, con respecto a un 0% en el tratamiento anticipado. Khoury describe mayor incidencia de ECMV tardía sin describir porcentajes ni diferencias entre grupos de riesgo. Fdez-Ruiz 2015, todos los casos de ECMV tardío fueron con profilaxis, todos después de la profilaxis. Sin embargo, Couzi, todos con ATG, describe que no hay diferencias con respecto a la ECMV tardía. Reisching et al 2008, solo indican que la aparición de ICMV fue significativamente mayor en la profilaxis al suspenderla.

## DISCUSIÓN

### 5.2.3.8 *Recidivas*

En cuanto a las recidivas, no han sido desestimables, hubo 20 pacientes que recidivaron en nuestra cohorte 1, con tratamiento anticipado, un total de 18%, y con una incidencia similar, un 15% hubo en nuestra cohorte 2, todos del grupo de tratamiento anticipado.

En la cohorte 1, 17 presentaron ICMV (85%) y 3 presentaron ECMV (15%), los tres pacientes presentaron afectación gastrointestinal con sintomatología moderada. En 2 de ellos la primera infección se había presentado como ECMV (uno había presentado un Sd. mononucleósido, y el otro una afectación gastrointestinal). Por otro lado, de las 20 recidivas que hubieron, 18 tuvieron sólo un episodio, un paciente tuvo dos episodios, y otro paciente tuvo tres episodios.

En la cohorte 2, se relacionó de manera significativa la aparición de recidivas con el tratamiento anticipado, no apareciendo ninguna recidiva en el grupo de la profilaxis, apareciendo ECMV en 2, 1 había tenido ECMV antes, y ninguno desarrolló sintomatología grave, aunque es importante recordar que el seguimiento fue solo de 1 año y la aparición de la infección en el grupo de profilaxis fue de 134 días.

Por otro lado, la aparición de las recidivas en la cohorte 1 se produjo con una media de 143,04 días, la mayoría antes de los 6 meses postrasplante. En cuanto a nuestra cohorte 2 todas las recidivas se produjeron antes de los 6 meses postrasplante, con una media de diferencia entre el tiempo de positización de la primera infección y la recidiva de 90,67 días.

Si hablamos del resto de los estudios, Khoury et al. es el único que habla de las recidivas, indica que fueron mayores en grupo del tratamiento anticipado y sobre todo en el grupo de alto riesgo de manera significativa. Witzke et al. observa que la aparición de recidivas más tarde está asociado a la profilaxis.

Tampoco en las recidivas hemos tenido pérdidas del injerto, ningún paciente ha fallecido, han tenido una buena respuesta al tratamiento, y ninguno ha presentado resistencia al tratamiento con VGC.

## DISCUSIÓN

### 5.2.4 *Variables relacionadas con el tratamiento con valganciclovir*

#### 5.2.4.1 *Duración del tratamiento*

58 pacientes recibieron tratamiento a dosis profilácticas, todos fueron ICMV, y 52 recibieron tratamiento a dosis terapéuticas, todos los que presentaron ECMV y otros con ICMV que recibieron dosis terapéuticas también, sobre todo al inicio de nuestro protocolo que no se había establecido aún el utilizar dosis profilácticas. La duración media de tratamiento fue de 33,6 días, con un máximo de 63, en el paciente con neumonitis, y un mínimo de 20 días. También se midió el tiempo de tratamiento que recibieron las recidivas que fue 29,7, con un máximo de 40 días, enfermedad digestiva grave, y un mínimo de 27 días.

En cuanto a la duración de tratamiento recibido en los pacientes de la cohorte 2, en aquellos pacientes con tratamiento anticipado la media fue de 33 días prácticamente igual a nuestra cohorte 1, con un máximo de 45 días y un mínimo de 21. En los pacientes con profilaxis la media también fue similar de unos 36 días con un máximo de 45 y un mínimo de 33 días.

También medimos el tiempo de duración del tratamiento en las recidivas, con una media 38 días, con un máximo de 45 días, y un mínimo 31 días.

Se podría decir que se cumplió lo que indicamos en nuestro protocolo, sólo en algunos casos, en los que la ECMV fue más grave o tardó más en negativizar la viremia, se aumentó el tiempo de tratamiento.

#### 5.2.4.2 *Tiempo de negativización de la viremia*

También se midió el tiempo que tardó en negativizarse la PCR que fue una media de 15,76 días con un máximo de 28 días, y un mínimo de 6 días. También se midió en las recidivas con una media de 14,81 días con un máximo de 28 y un mínimo de 5 días. Sólo, como se ha dicho en el punto anterior, en dos pacientes con Sd monocucleósido, uno tuvo copias muy elevadas > 100000 que tardaron > 20 días en negativizar, con 45 días de tratamiento; 1 moderada con dolor abdominal, vómitos y diarrea, leucopenia y anemia, 28 días para negativizarse, 45 días de tratamiento; 1 con una esofagitis grave por CMV, con 40 días de tratamiento y 30 días para negativizarse.

## DISCUSIÓN

En la cohorte 2, el tiempo de negativización, tanto en los casos de I/ECMV llevaran tratamiento anticipado o profilaxis, fue más o menos el mismo con una media en ambos de 22 días aproximadamente.

Podríamos decir que la media de tratamiento prácticamente se cumplió, y que el tiempo de negativización fue rápido y adecuado, en el control de los 15 días de tratamiento, prácticamente todos los pacientes habían negativizado PCR, excepto algunos con ECMV y copias elevadas.

### 5.2.4.3 5.2.4.3 Tiempo de negativización según la dosis usada para el control de la infección

En nuestra cohorte 1 también se analizó el tiempo de negativización según la dosis de VGC utilizada, observando que fue menor para los pacientes con dosis tratamiento con respecto a los pacientes con dosis profilácticas, 10,3 y 14,8 días respectivamente, pero esta diferencia no fue significativa.

### 5.2.4.4 Efectos secundarios

En cuanto a los efectos secundarios encontrados en relación con el VGC, no hubo otros claramente relacionados con VGC, excepto la aparición de leucopenia.

En nuestra cohorte 1, encontramos un total de 77 leucopenias (37,37%), 27 relacionadas con dosis terapéuticas, y 27 en relación con dosis profilácticas, 23 en pacientes que no recibieron tratamiento con VGC en ningún momento, encontrando asociación significativa entre la mayor aparición de leucopenia y el haber recibido VGC. Además, al medir la gravedad según si habían precisado tratamiento con G-CFS encontramos también que la gravedad se asociaba a dosis terapéuticas de VGC.

En cuanto a la cohorte 2, encontramos 22 leucopenias, 11 casos en cada uno de los grupos, con una incidencia menor que nuestra cohorte 1, del 26 %. No se encontraron diferencias ni en el número ni en la gravedad con respecto al tratamiento anticipado y a la profilaxis, sí que el 50% de las leucopenias se relacionó con la toma de VGC. La explicación que le podíamos dar a esto es que quizás el mayor número de ICMV, lo cual conlleva a mayor número de viremias, junto con otros factores, tratamiento con VGC junto con la inmunosupresión, afecte a que el número de leucocitos sea menor de la misma manera que recibir VGC a dosis profilácticas, y creemos que el problema está en el número de pacientes estudiados en la cohorte 2.

## DISCUSIÓN

En general, de los efectos secundarios descritos con el valganciclovir en la mayoría de los estudios, la leucopenia fue el más frecuente, al igual que nosotros. Solo Reisching et al, describe mayores efectos secundarios en relación a la profilaxis, pero estos fueron síntomas psiquiátricos relacionados con la profilaxis con valaciclovir no con valganciclovir, teniendo que suspender la profilaxis en un tercio de los pacientes por leucopenias. Witzke si encuentra mayor número de leucopenias en el grupo de la profilaxis, pero sin diferencias significativas. Werzowa y Khoury, no encuentran diferencias en el número de leucopenias, no diferencias en efectos adversos.

### 5.2.4.5 *Aparición de resistencias*

La respuesta al tratamiento con VGC como se ha dicho en los apartados anteriores fue rápida y adecuada tanto en las ICMV utilizando dosis bajas de VGC, y en la ECMV con dosis terapéuticas según nuestro protocolo, sin aparición de resistencias.

### 5.2.5 *Variables relacionadas con los efectos indirectos*

En la cohorte 1 describimos los pacientes que había presentado viremias de bajo grado sin infección o enfermedad, pero sólo obtuvimos 27 pacientes, por lo que nuestro estudio no es lo suficientemente grande ni el seguimiento es lo suficientemente largo para encontrar efectos indirectos, tampoco era éste nuestro objetivo.

De la misma manera, relacionamos estos posibles “efectos indirectos” con la I/ECMV.

En nuestra cohorte 2, también se intentó comparar esta asociación entre los dos grupos de tratamiento anticipado y de tratamiento profiláctico, sin encontrar diferencias, pero el número de pacientes y el seguimiento creemos que debe de ser mucho mayor.

#### 5.2.5.1 *Función renal: deterioro y causa*

En relación a la función renal en cuanto a la cohorte 1, con tratamiento anticipado se observó que la viremia de bajo grado se relacionaba de manera significativa con cifras de creatinina más bajas a los 12 y los 24 meses. En cuanto a esta relación no tenemos ninguna explicación inicial, salvo que estos pacientes nunca acabaron haciendo I/ECMV, y puesto que en esta misma cohorte encontramos relación significativa entre la I/ECMV y cifras de creatinina más elevadas,

## DISCUSIÓN

esto podría explicar a que esta relación sea inversa cuando se compara con las viremias de bajo grado.

Como acabamos de decir la función renal es peor en aquellos pacientes que han sufrido I/ECMV y es estadísticamente significativa en todos los puntos durante los 2 años de seguimiento, aunque se puede ver que la diferencia entre los niveles de creatinina no fue importante.

En cuanto a la cohorte 2, también comparamos la función renal, comparando las creatininas a los 3 y a los 6 meses, en aquellos pacientes con profilaxis y con tratamiento anticipado. En ninguno de los dos casos hubo diferencias significativas en cuanto a ambos tratamientos.

### 5.2.5.2 *Deterioro agudo de la función renal y causa*

También analizamos los casos de deterioro agudo de la función renal y sus causas, y lo comparamos en la cohorte 1 con las viremias de bajo grado y con la I/ECMV, y en la cohorte 2 se diferenció con ambos grupos, sin encontrar diferencias.

### 5.2.5.3 *Rechazo agudo*

Tampoco se encontró relación entre las viremias de bajo grado, y el haber presentado I/ECMV con la aparición de rechazo agudo tanto en los 6 meses postrasplante como en los 2 años posteriores de seguimiento, por tanto, tampoco como un posible efecto indirecto, al igual que la mayoría de los estudios, Luna, Werzowa, Fdez-Ruiz, Witzke, Couzi, Spinner, Weclawiak, Kliem.

### 5.2.5.4 *Pérdida del injerto*

En nuestra cohorte 1, se encontró una relación estadísticamente significativa, entre las viremias de bajo grado y la pérdida del injerto, lo que podría corresponder con un efecto indirecto, como encuentran en los estudios de Luna, Werzowa, y Kliem et al.

No se encontró relación significativa cuando se comparó con la aparición de I/ECMV.

No hubo ningún caso de pérdida del injerto en nuestra cohorte 2 durante el año de seguimiento.

## DISCUSIÓN

### 5.2.5.5 *Diabetes Mellitus de novo*

Tanto en la cohorte 1 como en la cohorte 2, se estudió la relación entre la DM postrasplante, la I/ECMV y las viremias de bajo grado, sin encontrar diferencias significativas

### 5.2.5.6 *Infecciones oportunistas*

No hubo en nuestra cohortes ni infecciones por virus herpes 6,7 ni por pneumocystis. Por otro lado, ni las viremias de bajo grado, ni la I/ECMV tuvieron relación con la viruria BK cuando se estudió en nuestra cohorte 1.

## 5.3 ANALISIS FARMACOECONÓMICO

El precio del tratamiento anticipado en la cohorte 1, fue de unos 621,14 EU por paciente contando los gastos de monitorización de la PCR y el coste del tratamiento con VGC que recibieron los 110 pacientes que presentaron I/ECMV. 96 pacientes, el 46,6% no precisó ningún tratamiento.

El precio del tratamiento anticipado en el grupo 1 de la cohorte 2, fue de unos 562,5 EU por paciente, contando los gastos de monitorización de la PCR y el coste del tratamiento con VGC que recibieron los 20 pacientes que presentaron I/ECMV. Los 20 pacientes restantes, el 50%, no precisaron ningún tratamiento.

El precio del tratamiento con profilaxis universal en el grupo 2 de la cohorte 2, fue de unos 1839 EU por paciente, el precio del tratamiento con VGC durante los 90 días de profilaxis, más el tratamiento con VGC de los 4 pacientes que presentaron ICMV. Los 41 pacientes, el 100% de los pacientes recibieron tratamiento con VGC.

En el momento del estudio el tratamiento era con Valcyte®, la marca existente, el precio en ese momento era de 10,98 EU cada comprimido de 450 mg, actualmente el precio puede oscilar entre los 2,7-1,8 EU el comprimido de 450 mg. Por tanto, actualmente el precio de la profilaxis se igualaría.

## 6 CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. Como cabía esperar, la incidencia de ICMV en el grupo de tratamiento anticipado en los pacientes de riesgo moderado es más elevada que en los pacientes que reciben profilaxis universal.
2. Pero, además en nuestro ámbito, la incidencia de ECMV ha sido mayor con el tratamiento anticipado, al menos en los 6 primeros meses. En todos, excepto en 3 pacientes, un 7,2%, se ha detectado la ECMV por viremia positiva en sangre, por tanto, el problema reside en aquellos pacientes que no presentan viremias positivas y desarrollan ECMV, por el posible retraso en el tratamiento y lo que esto puede suponer.
3. Con el tratamiento anticipado, el 50% aproximadamente de la población de riesgo moderado se beneficia de no recibir nunca tratamiento con VGC, evitando las posibles interacciones y los efectos secundarios, como la leucopenia, en relación al tratamiento.
4. El tratamiento con dosis bajas o profilácticas con VGC para la ICMV es rápido y eficaz, evitando así mayores efectos secundarios, como la leucopenia grave relacionada con dosis elevadas.
5. El punto de corte de la PCR para el tratamiento anticipado, de  $\geq 1000$  copias/ml, es adecuado para nuestro medio.
6. Más del 90% de nuestros pacientes ha seguido el mismo protocolo de inmunosupresión y de tratamiento del rechazo, por lo que no podemos comparar con otros tratamientos.
7. No hemos encontrado una relación clara con posibles efectos indirectos, como el RA, la DM postrasplante, la función renal, la supervivencia del injerto, la mortalidad, y la aparición de infecciones concomitantes.
8. En nuestro estudio sí que aparece una relación entre la incidencia de I/ECMV y el estado serológico positivo del donante, y también en relación a la mayor edad del receptor.
9. Ningún paciente ha fallecido por ECMV, tampoco hemos tenido efectos adversos graves, ni resistencias con el tratamiento con VGC.
10. En cuanto a la logística de seguimiento en el tratamiento anticipado no es mayor que con la profilaxis, puesto que en nuestro hospital el seguimiento sería exactamente el mismo. Y en cuanto al coste de la profilaxis, actualmente con el precio de los genéricos éste se ha reducido de manera muy importante.
11. Necesitamos nuevos estudios aleatorios entre las dos estrategias, con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, que nos ayuden esclarecer resultados en cuanto a la ECMV tardía con la profilaxis, y los posibles efectos indirectos relacionados con las viremias de bajo grado mantenidas. También para comprobar resultados con los nuevos IS, como los m-TOR, o con la introducción de donantes en asistolia, los receptores cada vez más añosos, y los donantes serológicamente positivos.

## CONCLUSIONES

12. Finalmente es difícil responder a la pregunta de ¿cuál es la mejor terapia de prevención del CMV, la profilaxis universal o la terapia anticipada? Ambas tienen sus ventajas e inconvenientes, sus fortalezas y debilidades, pero lo importante es un seguimiento frecuente de los pacientes trasplantados sobre todo en los primeros 6-12 meses postrasplante para detectar cualquier síntoma que nos haga sospechar una ECMV e iniciar tratamiento incluso antes de confirmar la viremia o la presencia del virus en un órgano, pues posiblemente el riesgo de no tratar y que lo sea, es mucho mayor que el riesgo de tratar y que no lo sea y siempre se puede suspender el tratamiento si no se confirma.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 8-12.
2. Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA* 1989; 261: 3607-3609.
3. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M y cols. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 850-856.
4. Lemström K, Koskinen P, Krogerus L, Daemen M, Bruggeman C, Häyry P. Cytomegalovirus antigen expression, endothelial cell proliferation and intimal thickening in rat cardiac allografts after cytomegalovirus infection. *Circulation* 1995; 92: 2594-2604.
5. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 70-78.
6. Das A. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 467-475.
7. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteraemia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 468-474.
8. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus Infection after solid organ transplantation. *Drugs* 2010; 70:965-81.
9. Torres-Madriz G, Boucher HW. Perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008; 47:702-11.
10. Quereda C, Barrio V, García López F. Jerarquización del conocimiento científico. *El sistema Grade. Nefrología* 2009;29 Supl 6:7-14.
11. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Viral Diseases-Cytomegalovirus. Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3): S46-8.
12. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. The Transplantation Society International CMV Consensus Group. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89:779-95.
13. Bonaros N, Mayer B, Schachner T, Laufer G, Kocher A. CMVhyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a metaanalysis. *Clin Transplant* 2008; 22:89-97.
14. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GFM, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solidorgan transplants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
15. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1462-70.
16. Reischig T, Jindra P, Mares J, Cechura M, Svecová M, Hes O, et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005; 79:317-24.
17. Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, 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: 611-20.
18. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. Efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10:1228-37.

## BIBLIOGRAFÍA

19. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: A meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis* 2006; 43:869-80.
20. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81:139-45.
21. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Metaanalysis: The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005; 143:870-80.
22. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8:69-77.
23. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:2134-43.
24. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008; 8:975-83.
25. Åsberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2106-13.
26. Åsberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, et al.; VICTOR Study Group. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9:1205-13.
27. Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ et al. GESITRA/SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 735-58.
28. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355: 2032-6.
29. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 875-82.
30. Kasper; Braunwald; Fauci; Hauser; Longo; Jameson. *Harrison Principios De Medicina Interna* 16a Edicion Vol.I.; sec 12, cap 166: 1166-1169.
31. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007; 357:2601-14.
32. Emery VC, Hassan-Walker AF, Burroughs AK, Griffiths PD. Human cytomegalovirus (HCMV) replication dynamics in HCMV-naive and-experienced immunocompromised hosts. *J Infect Dis*. 2002; 185:1723-8.
33. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, Wilson J, Daniels J, Jenkins G, 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; 184:1461-4.
34. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ, Smith TF, Wilson JA, Harmsen WS, et al. Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis*. 2001; 183:179-84.
35. Tong CY, Bakran A, Williams H, Cuevas LE, Peiris JS, Hart CA. Association of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 levels with cytomegalovirus DNA detection and disease after renal transplantation. *J Med Virol*. 2001; 64:29-34.

## BIBLIOGRAFÍA

36. Kirklin JK, Naftel DC, Levine TB, Bourge RC, Pelletier GB, O'Donnell J, et al. Cytomegalovirus after heart transplantation. Risk factors for infection and death: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant*. 1994; 13:394–404.
37. Manez R, Kusne S, Green M, Abu-Elmagd K, Irish W, Reyes J, et al. Incidence and risk factors associated with the development of cytomegalovirus disease after intestinal transplantation. *Transplantation*. 1995; 59:1010–4.
38. Kaufman DB, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA, Koffron AJ, Fryer JP, et al. Risk factors and impact of cytomegalovirus disease in simultaneous pancreaskidney transplantation. *Transplantation*. 2001; 72:1940–5.
39. Milstone AP, Brumble LM, Loyd JE, Ely EW, Roberts JR, Pierson RN, et al. Active CMV infection before lung transplantation: risk factors and clinical implications. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19:744–50.
40. Emery VC, Cope AV, Sabin CA, Burroughs AK, Rolles K, Lazzarotto T, et al. Relationship between IgM antibody to human cytomegalovirus, virus load, donor and recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for cytomegalovirus disease after liver transplantation. *J Infect Dis*. 2000; 182:1610–5.
41. Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy*. 2010; 30:144–57.
42. Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion*. 2002; 42:396–402.
43. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, Rolles K, Griffiths PD, Emery VC. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis*. 1997; 176:1484–90.
44. Portela D, Patel R, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Wiesner RH, Steers JL, et al. OKT3 treatment for allograft rejection is a risk factor for cytomegalovirus disease in liver transplantation. *J Infect Dis*. 1995; 171:1014–8.
45. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Stuart F, Thistlethwaite JR, Neylan JF, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation*. 1992; 53:68–72.
46. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant*. 2000; 14:136–8.
47. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Canas E, Gentil MA, Algarra G, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21:173–80.
48. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13:83–121 [Table of contents].
49. Baez Y, Giron F, Nino-Murcia A, Rodriguez J, Salcedo S. Experience with Alemtuzumab (Campath-1H) as induction agent in renal transplantation followed by steroid-free immunosuppression. *Transplant Proc*. 2008;40: 697–9.
50. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:204–12.

## BIBLIOGRAFÍA

51. Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation*. 1995; 59:851–9.
52. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaepler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003; 349:847–58.
53. Hill JA, Hummel M, Starling RC, Kobashigawa JA, Perrone SV, Arizon JM, et al. A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. *Transplantation*. 2007; 84:1436–42.
54. DesJardin JA, Cho E, Supran S, Gibbons L, Werner BG, Snyderman DR. Association of human herpesvirus 6 reactivation with severe cytomegalovirus-associated disease in orthotopic liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:1358–62.
55. Griffiths PD, Ait-Khaled M, Bearcroft CP, Clark DA, Quaglia A, Davies SE, et al. Human herpesviruses 6 and 7 as potential pathogens after liver transplant: prospective comparison with the effect of cytomegalovirus. *J Med Virol*. 1999; 59:496–501.
56. Humar A, Malkan G, Moussa G, Greig P, Levy G, Mazzulli T. Human herpesvirus-6 is associated with cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients. *J Infect Dis*. 2000; 181:1450–3.
57. Paterson DL, Staplefeldt WH, Wagener MM, Gayowski T, Marino IR, Singh N. Intraoperative hypothermia is an independent risk factor for early cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67:1151–5.
58. Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:1076–82.
59. Kijpittayarit S, Eid AJ, Brown RA, Paya CV, Razonable RR. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1315–1320.
60. Hoffmann TW, Halimi JM, Buchler M, et al. Association between a polymorphism in the IL-12p40 gene and cytomegalovirus reactivation after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 1406–1411.
61. Brown RA, Gralewski JH, Razonable RR. The R753Q polymorphism abrogates toll-like receptor 2 signaling in response to human cytomegalovirus. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e96–99.
62. Cervera C, Lozano F, Linares L, et al. Influence of mannose-binding lectin gene polymorphisms on the invasiveness of cytomegalovirus disease after solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 2259–2261.
63. Cervera C, Balderramo D, Sua´ rez B, et al. Donor mannose-binding lectin gene polymorphisms influence the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 1217–1224.
64. Hoffmann TW, Halimi JM, Buchler M, et al. Association between a polymorphism in the human programmed death-1 (PD-1) gene and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *J Med Genet* 2010; 47: 54–58.
65. de Rooij BJ, van der Beek MT, van Hoek B, et al. Mannose-binding lectin and ficolin-2 gene polymorphisms predispose to cytomegalovirus (re)infection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 2011; 55: 800–807.
66. Mitsani D, Nguyen MH, Girnita DM, et al. A polymorphism linked to elevated levels of interferon-gamma is associated with an increased risk of cytomegalovirus disease among Caucasian lung transplant recipients at a single center. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 523–529.

## BIBLIOGRAFÍA

67. Kang SH, Abdel-Massih RC, Brown RA, Dierkhising RA, Kremers WK, Razonable RR. Homozygosity for the toll-like receptor 2 R753Q single-nucleotide polymorphism is a risk factor for cytomegalovirus disease after liver transplantation. *J Infect Dis* 2012; 205: 639–646.
68. Egli A, Levin A, Santer DM, et al. Immunomodulatory function of interleukin 28B during primary infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 2014; 210: 717–727.
69. Loeffler J, Steffens M, Arlt EM, et al. Polymorphisms in the genes encoding chemokine receptor 5, interleukin-10, and monocyte chemoattractant protein 1 contribute to cytomegalovirus reactivation and disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1847–1850.
70. Mezger M, Steffens M, Semmler C, et al. Investigation of promoter variations in dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) (CD209) and their relevance for human cytomegalovirus reactivation and disease after allogeneic stemcell transplantation. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 228–234.
71. Carvalho A, Cunha C, Carotti A, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and susceptibility to infections in allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2009; 37: 1022–1029.
72. Bravo D, Clari MA, Aguilar G, et al. Looking for biological factors to predict the risk of active cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed critically ill patients. *JMedViro* 2014; 86: 827–833.
73. Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009; 11:195-202.
74. Emery VC. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. *J Clin Pathol* 2001; 54:84-8.
75. Razonable RR. Management of viral infections in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:685-700.
76. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*. 2015;70 (7):515-523
77. H. Kaminski, L. Couzi, I. Garrigue, J.-F. Moreau, J. Dechanet-Merville and P. Merville. Easier Control of Late-Onset Cytomegalovirus Disease Following Universal Prophylaxis Through an Early Antiviral Immune Response in Donor-Positive, Recipient-Negative Kidney Transplants. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 2384–2394.
78. Dechanet J, Merville P, Berge F, et al. Major expansion of gammadelta T lymphocytes following cytomegalovirus infection in kidney allograft recipients. *J Infect Dis* 1999; 179: 1–8.
79. Knight A, Madrigal AJ, Grace S, et al. The role of Vdelta2-negative gammadelta T cells during cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2010; 116: 2164–2172.
80. Vermijlen D, Brouwer M, Donner C, et al. Human cytomegalovirus elicits fetal gammadelta T cell responses in utero. *J Exp Med* 2010; 207: 807–821.
81. Pitard V, Roumanes D, Lafarge X, et al. Long-term expansion of effector/memory Vdelta2-gammadelta T cells is a specific blood signature of CMV infection. *Blood* 2008; 112: 1317–1324.
82. Kaminski H, Garrigue I, Couzi L, et al. Surveillance of gammadelta T cells predicts cytomegalovirus infection resolution in kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 637–645.
83. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantationchallenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21:149-58.
84. Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (1): 38-47.
85. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and

## BIBLIOGRAFÍA

- effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Supl. 1: 3-7.
86. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med* 1995; 333:1038-44.
87. Jenkins C, Garcia W, Godwin MJ, Spencer JV, Stern JL, Abendroth A, et al. Immunomodulatory properties of a viral homolog of human interleukin-10 expressed by human cytomegalovirus during the latent phase of infection. *J Virol* 2008; 82:3736-50.
88. McLaughlin-Taylor E, Pande H, Forman SJ, Tanamachi B, Li CR, Zaia JA, et al. Identification of the major late human cytomegalovirus matrix protein pp65 as a target antigen for CD8 virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Med Virol* 1994; 43:103-10.
89. Eid AJ, Brown RA, Arthurs SK, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Larson TS, et al. A prospective longitudinal analysis of cytomegalovirus (CMV)-specific CD4 and CD8 T cells in kidney allograft recipients at risk of CMV infection. *Transpl Int* 2010; 23:506-13.
90. Eid AJ, Brown RA, Hogan WJ, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Litzow MR, et al. Kinetics of interferon-gamma producing cytomegalovirus (CMV)-specific CD4 and CD8 T lymphocytes and the risk of subsequent CMV viremia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009; 11:519-28.
91. Cummins NW, Deziel PJ, Abraham RS, Razonable RR. Deficiency of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8 T cells in patients presenting with late-onset CMV disease several years after transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009; 11:20-7.
92. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66:329-37.
93. Sagedal S, Rollag H, Hartmann A. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk. *Clin Transplant* 2007; 21:309-13.
94. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;82(2 Suppl): S15-7.
95. Bunde T, Kirchner A, Hoffmeister B, Habedank D, Hetzer R, Cherepnev G, et al. Protection from cytomegalovirus after transplantation is correlated with immediate early 1-specific CD8 T cells. *J Exp Med* 2005; 201:1031-6.
96. Cofán F, Alonso-Melgar A, Díaz JM, Errasti P, Fijo J, Fraile P, Gutiérrez A, Jimeno L, López MO, Rama I, Romero R, Sanahuja M, Sánchez R, Hernández A. Enfermedad por citomegalovirus: efectos directos e indirectos. *Nefrología Sup Ext* 2012;3(1):4-13.
97. Seed CR, Piscitelli LM, Maine GT, Lazzarotto T, Doherty K, Stricker R, et al. Validation of an automated immunoglobulin G-only cytomegalovirus (CMV) antibody screening assay and an assessment of the risk of transfusion transmitted CMV from seronegative blood. *Transfusion*. 2009; 49:134-45.
98. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2002; 40:746-52.
99. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol*. 2008; 41:237-41.
100. Meyer-Koenig U, Weidmann M, Kirste G, Hufert FT. Cytomegalovirus infection in organ-transplant recipients: diagnostic value of pp65 antigen test, qualitative polymerase chain reaction (PCR) and quantitative Taqman

## BIBLIOGRAFÍA

- PCR. *Transplantation*. 2004; 77:1692–8.
101. Garrigue I, Doussau A, Asselineau J, Bricout H, Couzi L, Rio C, et al. Prediction of cytomegalovirus (CMV) plasma load from evaluation of CMV whole-blood load in samples from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:493–8.
102. Wolff DJ, Heaney DL, Neuwald PD, Stellrecht KA, Press RD. Multi-site PCRbased CMV viral load assessment-assays demonstrate linearity and precision, but lack numeric standardization: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2009; 11:87–92.
103. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23:689–712.
104. Isada CM, Yen-Lieberman B, Lurain NS, Schilz R, Kohn D, Longworth DL et al. Clinical characteristics of 13 solid organ transplant recipients with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis*. 2002; 4:189–94.
105. Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis*. 2002; 185:20–7.
106. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and ugdisease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:1094–7.
107. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:76–98 [Table of Contents].
108. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4:725–38.
109. Hadaya K, de Rham C, Bandelier C, Ferrari-Lacraz S, Jendly S, Berney T, et al. Natural killer cell receptor repertoire and their ligands, and the risk of CMV infection after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 8:2674–83.
110. Stern M, Elsasser H, Honger G, Steiger J, Schaub S, Hess C. The number of activating KIR genes inversely correlates with the rate of CMV infection/reactivation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008; 8:1312–7.
111. Kuijpers TW, Baars PA, Dantin C, van den Burg M, van Lier RA, Roosnek E. Human NK cells can control CMV infection in the absence of T cells. *Blood*. 2008; 112:914–5.
112. Elkington R, Walker S, Crough T, Menzies M, Tellam J, Bharadwaj M, et al. Ex vivo profiling of CD8+ T-cell responses to human cytomegalovirus reveals broad and multispecific reactivities in healthy virus carriers. *J Virol*. 2003; 77:5226–40.
113. Moss P, Khan N. CD8(+) T-cell immunity to cytomegalovirus. *Hum Immunol*. 2004; 65:456–64.
114. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med*. 2005; 202:673–85.
115. Crough T, Fazou C, Weiss J, Campbell S, Davenport MP, Bell SC, et al. Symptomatic and asymptomatic viral recrudescence in solid-organ transplant recipients and its relationship with the antigen-specific CD8(+) T-cell response. *J Virol*. 2007; 81:11538–42.
116. Gamadia LE, Remmerswaal EB, Weel JF, Bemelman F, van Lier RA, Ten Berge IJ. Primary immune responses to human CMV: a critical role for IFN $\gamma$ -producing CD4+ T cells in protection against CMV disease. *Blood*. 2003; 101:2686–92.
117. Gerna G, Lilleri D, Fornara C, Goglio A, Cortese S, Stroppa P, et al. Monitoring of human cytomegalovirus-

## BIBLIOGRAFÍA

- specific CD4 and CD8 T-cell immunity in patients receiving solid organ transplantation. Am J Transplant. 2006; 6:2356–64.*
118. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos J, Manuel O, Preiksaitis J, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant. 2009; 9:1214–22.*
119. Lilleri D, Zelini P, Fornara C, Comolli G, Gerna G. Inconsistent responses of cytomegalovirus-specific T cells to pp65 and IE-1 versus infected dendritic cells in organ transplant recipients. *Am J Transplant. 2007; 7:1997–2005.*
120. Mattes FM, Vargas A, Kopycinski J, Hainsworth EG, Sweny P, Nebbia G, et al. Functional impairment of cytomegalovirus specific CD8 T cells predicts high-level replication after renal transplantation. *Am J Transplant. 2008;8: 990–9.*
121. Nebbia G, Mattes FM, Smith C, Hainsworth E, Kopycinski J, Burroughs A, et al. Polyfunctional cytomegalovirus-specific CD4+ and pp65 CD8+ T cells protect against high-level replication after liver transplantation. *Am J Transplant. 2008; 8:2590–9.*
122. Radha R, Jordan S, Puliya D, Bunnaprastit S, Petrosyan A, Amet N, et al. Cellular immune responses to cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Am J Transplant. 2005; 5:110–7.*
123. Sester U, Gartner BC, Wilkens H, Schwaab B, Wossner R, Kindermann I, et al. Differences in CMV-specific T-cell levels and long-term susceptibility to CMV infection after kidney, heart and lung transplantation. *Am J Transplant. 2005; 5:1483–9.*
124. Sester M, Sester U, Gartner BC, Girndt M, Meyerhans A, Kohler H. Dominance of virus-specific CD8 T cells in human primary cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol. 2002; 13:2577–84.*
125. Shlobin OA, West EE, Lechtzin N, Miller SM, Borja M, Orens JB, et al. Persistent cytomegalovirus-specific memory responses in the lung allograft and blood following primary infection in lung transplant recipients. *J Immunol. 2006; 176:2625–34.*
126. Westall GP, Mifsud NA, Kotsimbos T. Linking CMV serostatus to episodes of CMV reactivation following lung transplantation by measuring CMV-specific CD8+ T-cell immunity. *Am J Transplant. 2008; 8:1749–54.*
127. Navarro D, Paz P, Tugizov S, Topp K, La Vail J, Pereira L. Glycoprotein B of human cytomegalovirus promotes virion penetration into cells, transmission of infection from cell to cell, and fusion of infected cells. *Virology. 1993; 197:143–58.*
128. Navarro JF, Mora-Fernandez C. Antibody level after hepatitis B vaccination. *Nephrol Dial Transplant. 1997; 12:2207.*
129. Pereira L, Lennette E, Paz P, Navarro D. Humoral immunity to glycoprotein B in primary and recurrent cytomegalovirus infection. In: *Progress in cytomegalovirus research. Elsevier Science Publishers; 1993. p. 145–8.*
130. Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, Mehta AC, Schilz R, Smedira N, et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. *Transplantation. 2001; 71:242–6.*
131. Doron S, Ruthazer R, Werner BG, Rabson A, Snyderman DR. Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes. *Transplantation. 2006; 81:697–703.*
132. Humar A, Paya C, Pescovitz MD, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, et al. Clinical utility of cytomegalovirus viral load testing for predicting CMV disease in D+/R– solid organ transplant recipients. *Am J Transplant. 2004; 4:644–9.*
133. Humar A, Mazzulli T, Moussa G, Razonable RR, Paya CV, Pescovitz MD, et al. Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology testing in high-risk CMV D+/R– transplant recipients. *Am J Transplant.*

## BIBLIOGRAFÍA

- 2005; 5:1065–70.
134. Walker S, Fazou C, Crough T, Holdsworth R, Kiely P, Veale M, et al. Ex vivo monitoring of human cytomegalovirus-specific CD8+ T-cell responses using QuantiFERON-CMV. *Transpl Infect Dis.* 2007; 9:165–70.
  135. Torre-Cisneros J. Toward the individualization of cytomegalovirus control after solid-organ transplantation: the importance of the “individual pathogenic balance”. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:1167–8.
  136. Krishnan A, Zhou W, Lacey SF, Limaye AP, Diamond DJ, La Rosa C. Programmed death-1 receptor and interleukin-10 in liver transplant recipients at high risk for late cytomegalovirus disease. *Transpl Infect Dis.* 2010;12: 363-70.
  137. La Rosa C, Krishnan A, Longmate J, Martinez J, Manchanda P, Lacey SF, et al. Programmed death-1 expression in liver transplant recipients as a prognostic indicator of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008; 197:25–33.
  138. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Humar A, Covington E. Clinical impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2005; 7:166–70.
  139. Gilbert C, Boivin G. Human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:873–83.
  140. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet.* 2005; 365:2105–15.
  141. Reisching T, Jindra P, Hes O, et al. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8:69-77.
  142. Kalil AC, Sun J, Florescu DF. Impact trial results should not change current standard of care of 100 days for cytomegalovirus prophylaxis. *AmJ Transplant.* 2011; 11:18–21.
  143. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, Doran M, Murray BM, Neylan JF, et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2000; 2:112–7.
  144. Winston DJ, Busuttill RW. 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; 75:229–33.
  145. Conti DJ, Freed BM, Singh TP, Gallichio M, Gruber SA, Lempert N. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplants recipients. *Arch Surg.* 1995; 130:1217–21 [discussion 21–2].
  146. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, Stuart F, Thistlethwaite JR, Neylan JF, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995; 123:18–26.
  147. Balfour Jr HH, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL, Fryd DS. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med.* 1989; 320:1381–7.
  148. Humar A. Response to questions regarding the design and results of the IMPACT trial. *Am J Transplant.* 2011; 11:177–8.
  149. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010; 10:1228–37.

## BIBLIOGRAFÍA

150. Manuel O, Venetz JP, Fellay J, Wasserfallen JB, Sturzenegger N, Fontana M, et al. Efficacy and safety of universal valganciclovir prophylaxis combined with a tacrolimus/mycophenolate-based regimen in kidney transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2007; 137:669–76.
151. Diaz-Pedroche C, Lumberras C, San Juan R, Folgueira D, Andres A, Delgado J, et al. Valganciclovir preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in high-risk seropositive solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2006; 82:30–5.
152. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A, et al. Preemptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:1899–908.
153. Len O, Gavalda J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, et al. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:20–7.
154. Van der Beek MT, Berger SP, Vossen AC, van der Blij-de Brouwer CS, Press RR, de Fijter JW, et al. Preemptive versus sequential prophylactic/preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance. *Transplantation*. 2010; 89:320–6.
155. Humar A, Siegal D, Moussa G, Kumar D. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J Infect Dis*. 2005; 192:1154–7.
156. Asberg A, Rollag H, Hartmann A. Valganciclovir for the prevention and treatment of CMV in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:1159–66.
157. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48: 399–418.
158. Caldes A, Gil-Vernet S, Armendariz Y, Colom H, Pou L, Niubo J, 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; 12:204–12.
159. Emery VC, Griffiths PD. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:8039–44.
160. Limaye AP. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect*. 2002; 17:265–73.
161. Sommadossi JP, Bevan R, Ling T, Lee F, Mastre B, Chaplin MD, et al. Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis*. 1988;10 Suppl. 3: S507–14.
162. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis*. 2002; 186:829–33.
163. Chou SW. Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transpl Infect Dis*. 2001;3 Suppl. 2:20–4.
164. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis*. 2000; 181:717–20.
165. Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:1337–41.
166. Eckle T, Lang P, Prix L, Jahn G, Klingebiel T, Handgretinger R, et al. Rapid development of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation in the early phase of immune cell recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30:433–9.
167. Shapira MY, Resnick IB, Chou S, Neumann AU, Lurain NS, Stamminger T, et al. Artesunate as a potent

## BIBLIOGRAFÍA

- antiviral agent in a patient with late drug-resistant cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2008; 46:1455–7.*
168. Ozaki KS, Camara NO, Nogueira E, Pereira MG, Granato C, Melaragno C, et al. The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant. 2007; 21:675–80.*
169. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol. 2006; 37:124–7.*
170. Strasfeld L, Lee I, Tatarowicz W, Villano S, Chou S. Virologic characterization of multidrug-resistant cytomegalovirus infection in 2 transplant recipients treated with maribavir. *J Infect Dis. 2010; 202:104–8.*
171. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. *Clin Transplant. 2008; 22:162–70.*
172. Bao L, Dunham K, Stamer M, Mulieri KM, Lucas KG. Expansion of cytomegalovirus pp65 and IE-1 specific cytotoxic T lymphocytes for cytomegalovirus-specific immunotherapy following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14:1156–62.*
173. Cobbold M, Khan N, Pourgheysari B, Tauro S, McDonald D, Osman H, et al. Adoptive transfer of cytomegalovirus-specific CTL to stem cell transplant patients after selection by HLA-peptide tetramers. *J Exp Med. 2005; 202:379–86.*
174. Slavin S. Adoptive immunotherapy for CMV disease. [ClinicalTrials.gov identifier NCT00159055]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.
175. Einsele H, Roosnek E, Rufer N, Sinzger C, Riegler S, Löffler J, et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood. 2002;99: 3916–22.*
176. Dong L, Gao ZY, Chang LJ, Liang Y, Tan XY, Liu JH, et al. Adoptive transfer of cytomegalovirus/Epstein-Barr virus-specific immune effector cells for therapeutic and preventive/preemptive treatment of pediatric allogeneic cell transplant recipients. *J Pediatr Hematol Oncol. 2010; 32: e31–7.*
177. Einsele H, Kapp M, Grigoleit GU. CMV-specific T cell therapy. *Blood Cells Mol Dis. 2008; 40:71–5.*
178. Micklethwaite KP, Clancy L, Sandher U, Hansen AM, Blyth E, Antonenas V, et al. Prophylactic infusion of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes stimulated with Ad5f35pp65 gene-modified dendritic cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood. 2008; 112:3974–81.*
179. Horn B, Bao L, Dunham K, Stamer M, Adler S, Cowan M, et al. Infusion of cytomegalovirus specific cytotoxic T lymphocytes from a sero-negative donor can facilitate resolution of infection and immunoreconstitution. *Pediatr Infect Dis J. 2009; 28:65–7.*
180. Hill GR, Tey SK, Beagley L, Crough T, Morton JA, Clouston AD, et al. Successful immunotherapy of HCMV disease using virus-specific T cells expanded from an allogeneic stem cell transplant recipient. *Am J Transplant. 2010;10: 173–9.*
181. Scheinberg P, Melenhorst JJ, Brenchley JM, Hill BJ, Hensel NF, Chattopadhyay PK, et al. The transfer of adaptive immunity to CMV during hematopoietic stem cell transplantation is dependent on the specificity and phenotype of CMV-specific T cells in the donor. *Blood. 2009; 114:5071–80.*
182. Brestrich G, Zwinger S, Fischer A, Schmuck M, Rohmhild A, Hammer MH, et al. Adoptive T-cell therapy of a lung transplanted patient with severe CMV disease and resistance to antiviral therapy. *Am J Transplant. 2009; 9:1679–84.*

## BIBLIOGRAFÍA

183. Schleiss MR. Prospects for development and potential impact of a vaccine against congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *J Pediatr.* 2007; 151:564–70.
184. Adler SP. Immunoprophylaxis against cytomegalovirus disease. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1995; 99:105–9.
185. Plotkin SA, Smiley ML, Friedman HM, Starr SE, Fleisher GR, Wlodaver C, et al. Towne-vaccine-induced prevention of cytomegalovirus disease after renal transplants. *Lancet.* 1984; 1:528–30.
186. Adler SP, Plotkin SA, Gonczol E, Cadoz M, Meric C, Wang JB, et al. A canarypox vector expressing cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B primes for antibody responses to a live attenuated CMV vaccine (Towne). *J Infect Dis.* 1999; 180:843–6.
187. Berencsi K, Gyulai Z, Gonczol E, Pincus S, Cox WI, Michelson S, et al. A canarypox vector-expressing cytomegalovirus (CMV) phosphoprotein 65 induces long-lasting cytotoxic T cell responses in human CMV-seronegative subjects. *J Infect Dis.* 2001; 183:1171–9.
188. Bernstein DI, Schleiss MR, Berencsi K, Gonczol E, Dickey M, Khoury P, et al. Effect of previous or simultaneous immunization with canarypox expressing cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B (gB) on response to subunit gB vaccine plus MF59 in healthy CMV-seronegative adults. *J Infect Dis.* 2002; 185:686–90.
189. Pass RF, Duliege AM, Boppana S, Sekulovich R, Percell S, Britt W, et al. A subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant. *J Infect Dis.* 1999; 180:970–5.
190. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2009; 360:1191–9.
191. Reap EA, Morris J, Dryga SA, Maughan M, Talarico T, Esch RE, et al. Development and preclinical evaluation of an alphavirus replicon particle vaccine for cytomegalovirus. *Vaccine.* 2007; 25:7441–9.
192. Schleiss MR, Lacayo JC, Belkaid Y, McGregor A, Stroup G, Rayner J, et al. Preconceptual administration of an alphavirus replicon UL83 (pp65 homolog) vaccine induces humoral and cellular immunity and improves pregnancy outcome in the guinea pig model of congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 2007; 195:789–98.
193. Zhong J, Rist M, Cooper L, Smith C, Khanna R. Induction of pluripotent protective immunity following immunisation with a chimeric vaccine against human cytomegalovirus. *PLoS One.* 2008; 3: e3256.
194. L. Guirado, N. Rabella, J. M. Díaz, C. Facundo, A. Maderuelo, N. Margall, I. Silva, R. García-Maset, J. Calabia, I. Giménez, N. Garra, R. Solà y J. A. Ballarín. Tratamiento profiláctico y anticipado de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales mediante valganciclovir oral. *Nefrología* 2008; 28 (3) 293-300.
195. Spinner ML, Saab G, Casabar E, et al. Impact of prophylactic versus preemptive valganciclovir on long-term renal allograft outcomes. *Transplantation.* 2010;90(4):412-8.
196. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year result of a randomized clinical trial. 2012; 93:61-8.
197. Werzowa J, Schwaiger B, Hecking M, Strassl R, Schmaldienst S, Böhmig GA, Genser B, Säemann MD. Prophylactic CMV therapy does not improve three-yr patient and graft survival compared to preemptive therapy. *Clinical Transplantation* Volume 29, Issue 12, pages 1230–1238, December 2015.
198. Reisching T, Opatrny K Jr, Bouda M, et al. A randomized prospective controlled trial of oral ganciclovir versus oral valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Transpl Int.* 2002; 15(12): 615-22.
199. Amenábar JJ, Ariceta G, Beneyto I, Bernis C, Calvo N, Crespo JF, Delgado P, Gallego R, Gómez E, Guerra R,

## BIBLIOGRAFÍA

- Moreso F, Navarro MD, Ramos A, Rodríguez MA, Sola E. Estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal. Análisis de la evidencia y recomendaciones de consenso del Grupo Prometeo. *Nefrología Sup Ext* 2012;3(1):21-7.
200. Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? A systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012; 94:1208-17.
201. Limaye AAP, Bakthavatsalam R, Kim HW, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation*. 2006; 81:1645-52.
202. Hjelmestaeth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. 2004; 47:1550-6.
203. Courivaud C, Bamoulid J, Chalopin JM, et al. Cytomegalovirus exposure and a cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Infect Dis*. 2013. 2013. [Epub ahead of print].
204. Walker JD, Maier CL, Pober JS. Cytomegalovirus-infected human endothelial cells can stimulate allogenic CD4+ memory T cells by releasing antigenic exosomes. *J Immunol*. 2009;182: 1548-59.
205. Opelz G, Dohler B, Ruhstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004; 4:938-36.
206. Atabani SF, Smith C, Atkinson C, et al. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. *Am J Transplant*. 2012; 12:2457-64.
207. Mengelle C, Pasquier C, Rostaing L, et al. Quantitation of human cytomegalovirus in recipients of solid organ transplants by real-time quantitative PCR and pp65 antigenemia. *J Med Virol*- 2003; 69:225-31.
208. Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cordero E, Martín-Peña A, et al. Prevention of cytomegalovirus disease using preemptive treatment after solid organ transplant in patients at high risk for cytomegalovirus infection. *Antivir Ther*. 2009; 14:641-7.
209. Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Sánchez M, et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol*. 2013; 56:13-8.
210. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD005133.
211. Zhang LF, Wang YT, Tian JH, et al. Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(6):622-32.
212. 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; 40:704-8.
213. Doyle AM, Warburton KM, Goral S, et al. 24-week oral ganciclovir prophylaxis in kidney recipients is associated with reduced symptomatic cytomegalovirus disease compared to a 12-week course. *Transplantation*. 2006; 81:1106-11.
214. Manuel O, Husain S, Kumar D, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):817-24.
215. Mena-Romo JD, Perez P, Martin-Gandul C, Gentil MA, Suarez-Artacho G, Lage E, Sanchez M, Cordero E.

## BIBLIOGRAFÍA

- CMV-specific T-cell immunity in solid organ transplant recipients at low risk of CMV infection. Chronology and applicability in preemptive therapy. Journal of Infection (2017) 75, 336-345.*
216. K. Komorowska-Jagielska, Z. Heleniak, and A. Dębska-Slizie. *Cytomegalovirus Status of Kidney Transplant Recipients and Cardiovascular Risk. Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk, Poland. Transplantation Proceedings. 2018; 50, 1868-1873.*
217. Hasegawa J, Hatakeyama S, Wakaia S, Omotob K, Okumib M, Tanabeb K, Mieno M, Shirakawaf H. *Preemptive anti-cytomegalovirus therapy in high-risk (donor-positive, recipient-negative cytomegalovirus serostatus) kidney transplant recipients. International Journal of Infectious Diseases 65 (2017) 50–56.*
218. Witzke O, Nitschke M, Bartels M, Wolters H, Wolf G, Reinke P, Hauser IA, Alshuth U, Kliem V. *Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. Transplantation. May 2018. Volume 102. Number 5.*
219. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, et al. *CMV and BKPyV infections in renal transplant recipients receiving an mTOR inhibitor-based regimen versus a CNI-based regimen: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12:1321-1336.*
220. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, et al. *Reduced incidence of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving everolimus and reduced tacrolimus doses. Am J Transplant. 2015; 15:2655-2664.*
221. Zhang LF, Wang YT, Tian JH, Yang KH, Wang JQ. *Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Transplant Infect Dis. 2011; 13(6): 622-632.*
222. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Kim JK, Kim MJ, Song JH. *Effect of low-dose vs standard-dose valganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in kidney transplantation recipients: a systemic review and meta-analysis. Transplant Proc. 2018; 50(8): 2473-2478.*
223. Caskurlu H, Karadag FY, Arslan F, Cag Y, Vahaboglu H. *Comparison of universal prophylaxis and preemptive approach for cytomegalovirus associated outcome measures in renal transplant patients: A meta-analysis of available data. Transpl Infect Dis. 2019; 21: e13016.*
224. Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, et al. *Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. Transpl Infect Dis 2015; 17: 163.*
225. Luna E, Caravaca F, Ferreira F, et al. *Effect of cytomegalovirus infection on survival of older kidney transplant patients (D+/R+): impact of valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy. Transplant Proc. 2016; 48(9): 2931-2937.*
226. Weclawiak H, Kamar N, Mengelle C, et al. *Pre-emptive intravenous ganciclovir versus valganciclovir prophylaxis for de novo cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant recipients. Transplant Int. 2010; 23(10): 1056-1064.*
227. Fernández-Ruiz M, Arias M, Campistol JM, et al. *Cytomegalovirus prevention strategies in seropositive kidney transplant recipients: An insight into current clinical practice. Transplant Int. 2015;28(9):1042-1054.*
228. Couzi L, Helou S, Bachelet T, et al. *Preemptive therapy versus valgancyclovir prophylaxis in cytomegalovirus-positive kidney transplant recipients receiving antithymocyte globulin induction. Transplant Proc. 2012; 44(9): 2809-2813.*
229. Gayoso I, Pera A, Cantisán S, Solana R, Torre-Cisneros J. *Cytomegalovirus in the elderly: impact of cytomegalovirus infection on senescence of the immune system. Trends Transplant 2010;4: 86-92.*

## BIBLIOGRAFÍA

230. Ouyang Q, Wagner WM, Zheng W, Wikby A, Remarque EJ, Pawelec G. Dysfunctional CMV-specific CD8(+) T cells accumulate in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39:607-13.
231. Ouyang Q, Wagner WM, Wikby A, Walter S, Aubert G, Dodi AI, et al. Large numbers of dysfunctional CD8+ T lymphocytes bearing receptors for a single dominant CMV epitope in the very old. *J Clin Immunol* 2003; 23:247-57.
232. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003;361: 393-5.
233. Cantisani S, Torre-Cisneros J, Lara R, et al. Age-dependent association between low frequency of CD27/CD28 expression on pp65 CD8 $\beta$  T cells and cytomegalovirus replication after transplantation. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16:1429-38.
234. P. Blanco-Lobo, E. Cordero, C. Martín-Gandul, M.A. Gentil, G. Suárez-Artacho, M. Sobrino, J. Aznar, P. Pérez-Romero. Use of antibodies neutralizing epithelial cell infection to diagnose patients at risk for CMV Disease after transplantation. *Journal of Infection* (2016) 72, 597-607.
235. Banas B, Böger CA, Lückhoff G, Krüger B, Barabas S, Batzilla J, Schemmerer M, Köstler J, Bendfeldt H, Rasche A, Wagner R, Deml L, Leicht J, Krämer BK. Validation of T-Track<sup>®</sup> CMV to assess the functionality of cytomegalovirus-reactive cell-mediated immunity in hemodialysis patients. *BMC Immunology* (2017). DOI 10.1186/s12865-017-0194-z.
236. Ono G, Medina JO, Aranha LF. Late cytomegalovirus (CMV) infections after kidney transplantation under the preemptive strategy: Risk factors and clinical aspects. *Transpl Infect Dis.* 2018; e13035.
237. Limaye AP, La Rosa C, Longmate J, Diamond DJ. Plasma IL-10 levels to guide antiviral prophylaxis prevention of late-onset cytomegalovirus disease, in high risk solid kidney and liver transplant recipients. *Transplantation.* 2016 January; 100(1): 210–216.
238. Leone F, Gigliotti P, La Russa A, Lofaro D, Perri A, Vizza D, Lupinacci S, Toteda G, Bonofiglio M, Presta P, Talarico R, Aquino B, Bonofiglio R. NFKB1 promoter polymorphism: A new predictive marker of cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2019;21: e13027.
239. F. Leone, P. Gigliotti, M.V. Mauro, D. Lofaro, F. Greco, R. Tenuta, D. Perugini, T. Papalia, A. Mollica, A. Perri, D. Vizza, A. La Russa, G. Toteda, S. Lupinacci, C. Giraldi, R. Bonofiglio. Early cytomegalovirus-specific T-cell response and estimated glomerular filtration rate identify patients at high risk of infection after renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016; 18: 191–201.
240. Pontello M, Matos R, Motta C, Veras T, Felipe C, Ferreira C, Viana L, Mansur J, Stopa S, Wagner D, Grenzi PC, Ferreira W, Tedesco-Silva H, Medina JO. The influence of mTOR inhibitors on the incidence of CMV infection in high-risk donor positive–recipient negative (D+/R–) kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20: e12907.
241. Basso G, Rosso C, Pontello M, Mansur J, Viana L, Ferreira AN, Stopa SB, Wagner D, Ferreira W, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. The effect of anti-thymocyte globulin and everolimus on the kinetics of cytomegalovirus viral load in seropositive kidney transplant recipients without prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20: e12919.
242. Valcyte (valganciclovir) [product monograph]. Mississauga, Ontario, Canada: Hoffman-La Roche Ltd; December 2017.
243. Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplantation Reviews.* 2016; 119–143.

## BIBLIOGRAFÍA

244. Cathomas G, Steiger J, Mihatsch MJ, Thiel G, Tamm M. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71:764–7.
245. Sola R, Diaz JM, Guirado L, et al. Significance of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1753–5.
246. Reischig T, Jindra P, Hes O, Bouda M, Kormunda S, Treska V. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2009; 87: 436–44.
247. Dzabic M, Rahbar A, Yaiw KC, et al. Intragraft cytomegalovirus protein expression is associated with reduced renal allograft survival. *Clin Infect Dis* 2011;53: 969–76.
248. Gomez E, Laures A, Baltar JM, Melon S, Diez B, de Ona M. Cytomegalovirus replication and “herpesvirus burden” as risk factor of cardiovascular events in the first year after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3760–3.
249. Ozdemir FN, Akgul A, Altunoglu A, Bilgic A, Arat Z, Haberal M. The association between cytomegalovirus infection and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39:990–2.
250. Hernandez D, Hanson E, Kasiske MK, Danielson B, Roel J, Kasiske BL. Cytomegalovirus disease is not a major risk factor for ischemic heart disease after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72:1395–9.
251. Opelz G, Dohler B. Reduced rate of cardiovascular death after cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2015. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000522> [Epub ahead of print].
252. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol* 2014; 3: 139–48.
253. Casillo R, Grimaldi M, Ragone E, et al. Efficacy and limitations of preemptive therapy against cytomegalovirus infections in heart transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36: 651–3.
254. Sellar RS, Peggs KS. Therapeutic strategies for cytomegalovirus infection in haematopoietic transplant recipients: a focused update. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1121–6.
255. Peggs KS. Adoptive T cell immunotherapy for cytomegalovirus. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:725–36.
256. Macesic N, Langsford D, Nicholls K, et al. Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *Am J Transplant* 2015; 15:827–32.
257. S. Soto, C. Alcázar, L. Jimeno y M.ªJ. González. Enfermedad tardía por citomegalovirus en el trasplante renal: dos casos clínicos. *NEFROLOGÍA*. Volumen 27. Número 3. 2007.

## 8 ANEXOS

## ANEXO I

Classification of recommendations in the document based on the strength and quality of the evidence analyzed.	
<i>Strength of evidence</i>	
A	Strong evidence of efficacy and clinical benefit.
B	Strong or moderate evidence of efficacy but limited clinical benefit.
C	Insufficient evidence of efficacy; or the possible benefits in efficacy do not compensate for the cost or risks (drug-related toxicity, interactions); other valid alternatives are available.
D	Moderate evidence of lack of efficacy or poor evolution.
E	Strong evidence of lack of efficacy or poor evolution.
<i>Quality of evidence</i>	
I	Evidence of at least one well-designed and completed randomized study.
II	Evidence of at least one well-designed randomized clinical study; cohort or case-control studies; uncontrolled experimental studies but with conclusive results.
III	Opinions of experts based on clinical experiments, descriptive studies or reports by committees of experts.

## ANEXO II

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system.		
Strength of recommendation	Balance between desirable and undesirable effects	
Strong	Benefits clearly outweigh risks or vice versa	
Weak	Benefits and risks are closely balanced	
Quality of evidence	Methodological quality of supporting evidence	Implications
High	High-quality evidence from well-performed RCT or overwhelming evidence from unbiased observational studies	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect. Further research is unlikely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Moderate-quality evidence from randomized trials with important limitations (methodological flaws, indirect, imprecise)	We are moderately confident in the estimate of effect. Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Evidence from observational studies or from RCT with serious limitations	Our confidence in the estimate of effect is limited. Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very Low	Evidence for at least one critical outcome from unsystematic clinical observations or very indirect evidence	We have very little confidence in the estimate of effect. The recommendation is likely to change if high-quality research is carried out.

**ANEXO III: VARIABLES RECOGIDAS EN NUESTRO ESTUDIO.**

- Edad en el momento del trasplante.
- Fecha del trasplante.
- Sexo.
- Raza: Blanca/Negra/Asiática.
- Diabetes mellitus pretrasplante (Diabetes previa al trasplante).
- Diabetes mellitus postrasplante: (Diabetes posterior al trasplante que no tenía previamente).
- Nº de Trasplante (número de trasplantes que ha recibido previamente).
- Grupo sanguíneo: O, A, B, y AB.
- Enfermedad de la patología renal: HTA, DM, poliquistosis, intersticial, glomerular, otras.
- Donante vivo/muerto.
- Tipo de donante óptimo/subóptimo (definiendo subóptimo como paciente > 60 años, o < 60 años con 2 o más FRCV).
- Número de incompatibilidades.
- Tiempo de isquemia fría en horas.
- %PRA previo al trasplante.
- Medicación de inducción: ALG/ATG, Baxilisimab.
- Retraso en la función del injerto (definimos como la necesidad de diálisis durante la 1ª semana postrasplante).
- Rechazo agudo: Humoral o Celular.
- Días desde el trasplante.
  - Tratamiento con plasmaféresis.
  - Tratamiento con Rituximab.
  - Tratamiento con Metilprednisolona.
- Inmunosupresión: MMF+FK, MMF+CsA, ICN+m-Tor, triple terapia.
- Cambio de inmunosupresor (Se ha definido como cambio de inmunosupresión al menos 2 semanas antes de una infección o enfermedad por CMV).
- CMV donante: positivo/negativo.
- CMV receptor: positivo/negativo.
- Anticipado/profilaxis.
- Infección por CMV (> o igual a 1000 copias en sangre sin sintomatología clínica asociada de ningún tipo).
- Enfermedad por CMV (sintomatología compatible confirmando la detección del virus o por PCR positiva en sangre a cualquier título, o/y PCR positiva en el tejido afectado).
- Órgano afectado en la enfermedad (definida enfermedad moderada afectación gastrointestinal con sintomatología moderada, definida afectación grave por afectación con sintomatología muy relevante): gastrointestinal, esofágica, colitis, neumonitis.
- Sd. mononucleósido (define enfermedad leve, clínica poco relevante).
- Infección-enfermedad (Haber tenido infección o enfermedad).
- Viremia transitoria (Viremia de cualquier grado asintomática que se negativiza sin recibir ningún tratamiento)
- Viremia escapada (Viremia de cualquier grado positiva previa a cumplir criterios de infección o enfermedad).
- Viremia (Pacientes que han tenido viremias de bajo grado que nunca han desarrollado infección o enfermedad, por tanto, nunca tratadas).
- Enfermedad tardía (enfermedad de aparición 6 meses después del trasplante).
- Número de copias medido por PCR.

## ANEXOS

- Enfermedad con viremias bajas o negativas (sintomatología compatible con enfermedad por CMV pero con viremias < 1000 o negativas en sangre, que se han diagnosticado por PCR en tejido).
- Tiempo de aparición de viremia positiva.
- Tiempo de negativización de viremia.
- Tratamiento recibido: Dosis Tratamiento o dosis Profilácticas.
- Tiempo de tratamiento.
- Recidivas (reaparición de infección o ECMV 4 semanas después del control del episodio anterior).
- Número de recidivas.
- Gravedad de las recidivas (medida en términos de infección o enfermedad por CMV).
- Tiempo de positivización en las recidivas.
- Tiempo de negativización en las recidivas.
- Si se emplearon dosis Tratamiento o Profilácticas.
- Duración del tratamiento.
- Resistencias al tratamiento con Valganciclovir.
- Efectos secundarios del Valganciclovir (no leucopenia).
- Leucopenia: Asociadas directamente al Valganciclovir o a otras causas.
- Necesidad de tratamiento con factores estimuladores de colonias (mide la gravedad de la leucopenia si se han tenido que utilizar).
- Creatinina a los 3 meses.
- Creatinina a los 6 meses.
- Creatinina a los 9 meses.
- Creatinina a los 12 meses.
- Creatinina a los 24 meses.
- Deterioro función renal.
- Causa del deterioro de la función renal (Deterioro de la función renal durante el tiempo de seguimiento sin tener en cuenta el postrasplante inicial, al menos un mes del postrasplante).
- Biopsia (Si se realizó en el contexto de un deterioro de la función renal en cualquier momento del seguimiento).
- Resultado de la biopsia.
- Pérdida del injerto: SI/NO
- Causa de pérdida del injerto: RA, abandono de tratamiento, éxitis, recidiva de glomerulopatía, BK, otros).
- Trasfusiones postrasplante.
- Si se ha asociado a infección por virus o infecciones en inmunodeprimidos: BK, VH 6,7, Pneumocistis.