



Estudio de carga viral y antigenemia como valores predictivos de recidiva de infección CMV en el trasplante renal

A. Franco, R. Serrano, A. Gimeno, J. de Juan, E. Merino, L. Jiménez del Cerro y J. Olivares

Hospital General Universitario de Alicante.

RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) es un patógeno que se encuentra frecuentemente tanto en donantes como en receptores de trasplantes de órganos sólidos. La infección por CMV es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en estos enfermos. Entre el 23% y 33% de los pacientes trasplantados presentan episodios de recidiva de infección por CMV, debido probablemente a una supresión incompleta de la replicación viral tras el tratamiento con ganciclovir intravenoso. Hemos evaluado la carga viral y la antigenemia como marcadores de recidiva de infección por CMV en 49 de los 68 receptores de trasplante renal que presentaron una infección por CMV y recibieron un curso de tratamiento con ganciclovir intravenoso de entre los 300 trasplantes realizados en el periodo comprendido entre enero de 2001 y junio de 2005. Se analizó la carga viral y la antigenemia en estos pacientes antes del tratamiento durante y al final del mismo. Además hemos estudiado el valor predictivo en la aparición de recidiva de infección de diferentes cargas virales a la finalización del tratamiento. Doce (24,5%) de los 49 pacientes desarrollaron recidiva de la infección CMV, presentando dicho grupo de pacientes una carga viral significativamente más alta después del tratamiento que el grupo de pacientes sin recidiva de la infección. No había diferencias entre el nivel de antigenemia entre ambos grupos en ninguno de los momentos estudiados, ni en la carga viral al inicio ni durante el tratamiento. No encontramos diferencias significativas entre la edad y el sexo del donante y del receptor, tipo de inmunosupresión basal, porcentaje de receptores seronegativos con donantes seropositivos, duración del tratamiento, porcentaje de pacientes que recibieron inmunosupresión de alto riesgo en los grupos estudiados, pero la incidencia de rechazo agudo fue significativamente superior en el grupo con recidiva. Hemos hallado diferentes puntos predictivos para el desarrollo de la recidiva. Concluimos que la carga viral al finalizar el tratamiento es un marcador útil para individualizar el tratamiento antiviral de la infección por CMV en los receptores del trasplante renal. La aparición de rechazo agudo es un factor de riesgo asociado a la recidiva de la infección.

Palabras clave: **Trasplante renal. Infección CMV. Recidiva.**

**EVALUATION OF VIRAL LOAD AND ANTICOENEMIA AS MARKERS
FOR RELAPSE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN RENAL
TRANSPLANT RECIPIENTS**

SUMMARY

Cytomegalovirus (CMV) is a pathogen, commonly found in the donors and recipients of solid organ transplantation. CMV is one of the major causes of morbidity and mortality in these patients. Relapsing episodes of CMV infection occur in 23-33% of transplant patients which is likely a reflection of incomplete suppression of viral replication following antiviral treatment with intravenous ganciclovir. We have studied CMV DNA load and antigenemia as markers for relapse of CMV infection in 49 renal transplant patients out of 68 with CMV infection who received a course of intravenous ganciclovir among 300 transplants carried out between January of 2001 and June of 2005. Viral load and antigenemia were measured in blood samples obtained before, during and at the completion of treatment. We also studied different viral load as predictors of relapse CMV infection. Twelve (24.5%) of 49 recipients developed relapsing CMV infection. The relapsing group had higher viral loads after treatment than the no relapsing group. There was no difference in antigenemia level between both groups. The viral loads before and during the treatment, the age and sex of donors and recipients, immunosuppression, percentage of seronegative recipients with seropositive donors, duration of the therapy and the percentage of patients with heavy immunosuppression were similar in the two groups, but the incidence of acute rejection was higher in the relapsing group. We also evaluated the range of viral load after treatment which is able to trigger the relapse of CMV infection. We conclude that CMV DNA load after treatment is a useful marker for individualizing antiviral treatment of CMV infection in renal transplant recipients. Acute rejection is a risk factor to the relapsing CMV infection.

Key words: **Renal transplantation. CMV infection. Viral load. Relapse.**

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) representa la infección viral más frecuente en los receptores de trasplante renal¹⁻³. La exposición al virus aumenta con la edad del paciente, y el CMV se detecta en más de dos terceras partes de los donantes y receptores antes de la realización del trasplante¹. La infección por CMV se asocia al desarrollo de rechazo agudo⁴⁻⁵, el cual es un importante factor de riesgo para la aparición posterior de nefropatía crónica del injerto⁶. A pesar de disponer de un agente eficaz para el tratamiento de la infección, como es el ganciclovir intravenoso, se desconoce la duración óptima del tratamiento con dicho fármaco⁷. Existe una alta tasa de recidivas después de la suspensión de la terapia, entre el 23% y el 33% de los casos según las diferentes series publicadas⁷⁻¹⁰. Es muy probable que la recidiva de la infección se deba a la supresión incom-

pleta de la replicación viral, lo que podría evitarse mediante la ampliación del tiempo de tratamiento, pero se debe sopesar el riesgo de recaída frente a la toxicidad y costo que representa la prolongación de la terapia. Por ello es importante encontrar un marcador que discrimine a aquellos pacientes susceptibles de presentar recidiva con el fin de prolongar únicamente en ellos el tratamiento.

Se han propuesto algunos marcadores como la cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T¹⁰, pero el desarrollo de nuevas técnicas de detección viral, como la cuantificación de la carga viral^{7,11,12} o la antigenemia¹³ abre nuevas perspectivas para la identificación de viremia por CMV en aquellos pacientes con riesgo de presentar recidiva.

Hemos estudiado la evolución de la carga viral y la antigenemia durante el tratamiento con Ganciclovir intravenoso de la infección por CMV y hemos evaluado su eficacia como predictores de recidiva de infección.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio prospectivo en 49 receptores de trasplante renal de entre los 68 pacientes que presentaron una infección por CMV en nuestro hospital desde enero de 2001 a junio de 2005.

Todos los receptores de los grupos estudiados recibieron triple inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina (6 tacrolimus, 43 ciclosporina A), micofenolato y metilprednisolona. Se consideró como inmunosupresión de alto riesgo la administración de timoglobulina, tanto en profilaxis de rechazo agudo como en su tratamiento. Se procedió a la retirada de micofenolato en todos aquellos pacientes que desarrollaron infección.

En todos los receptores y en sus donantes se determinó su estado serológico frente a CMV antes de la realización del trasplante. Se administró gammaglobulina anti CMV específica en aquellos pacientes seronegativos que recibieron un injerto de donante seropositivo, al considerar a estos pacientes de especial riesgo para el desarrollo de la infección, definiéndolos como de alto riesgo serológico.

Se determinó la antigenemia CMV en todos los receptores a partir de la cuarta semana del trasplante, con una periodicidad semanal durante los 3 primeros meses y quincenal hasta el 6º mes.

Se definió infección por CMV como la presencia de una antigenemia superior a 10 células/200.000 leucocitos, asociada o no a síndrome viral o enfermedad invasiva. En caso de infección se inició tratamiento con ganciclovir a dosis de 5 mg/kg/día con ajuste según la función renal, que se prolongó durante al menos 2 semanas, con desaparición de cualquier síntoma y signo de infección.

Se determinó la antigenemia en sangre total y la carga viral en plasma en los pacientes con infección CMV antes de iniciar el tratamiento, en la primera, en la segunda semana y al finalizar la terapia tras la negativización de la antigenemia.

Se definió recidiva como la reaparición de una antigenemia de más de 10 células/200.000, después de 14 días de finalizar el tratamiento y durante el periodo de seguimiento.

Para las determinaciones analíticas de la carga viral se utilizó el equipo COBAS Amplicor CMV Monitor Test (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ), expresando los resultados en unidades logarítmicas. El umbral de sensibilidad de la técnica es de 2,60 unidades logarítmicas y el rango lineal se extiende hasta 5,0 unidades logarítmicas. Para la determinación de la antigenemia se detectó el antígeno pp65 mediante el reactivo Monofluokit Pasteur, expresando su resultado como el número de células marcadas por cada 200.000 leucocitos (fig. 1).

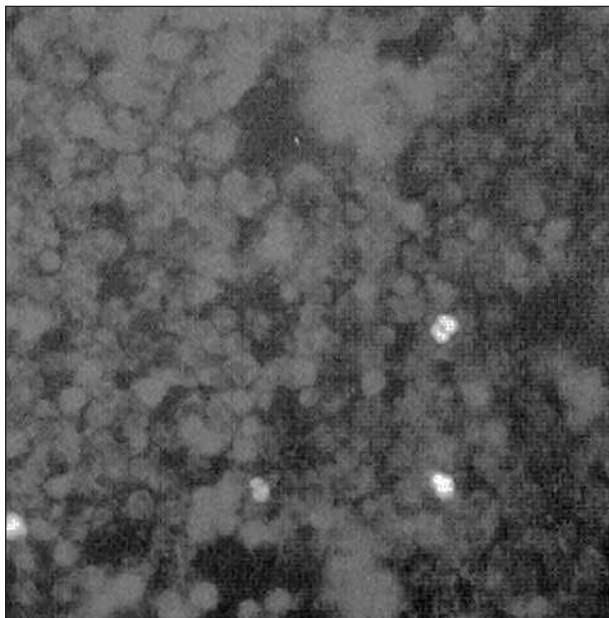


Fig. 1.—

Todas las determinaciones de laboratorio fueron realizadas por microbiólogos que desconocían la situación clínica de los pacientes.

Se comparó la carga viral y antigenemia al inicio del tratamiento en la primera, en la segunda semana y al final del mismo, así como el sexo y la edad en años en donantes y receptores, inmunosupresión basal, el porcentaje de receptores con alto riesgo serológico, la incidencia de rechazo agudo, el porcentaje de pacientes que habían recibido inmunosupresión de alto riesgo y la duración del tratamiento en días, en el grupo de receptores que presentaron recidiva frente al grupo sin recidiva.

Se efectuó un seguimiento mínimo de los pacientes de 12 meses después del trasplante y de 3 después de cada episodio de infección por CMV.

Estudio estadístico

Las variables estudiadas son la carga viral y antigenemia basales en la primera y segunda semana de tratamiento y al final del mismo, así como el sexo y la edad en años del donante y del receptor, el porcentaje de receptores con alto riesgo serológico, la duración del tratamiento contabilizada en días, incidencia de rechazo agudo y el uso de inmunosupresión de alto riesgo.

Para las variables cualitativas se utilizaron la frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. Para las variables cuantitativas se utilizaron la media y la des-

viación estándar si seguían una distribución paramétrica, y la mediana con los percentiles 25 y 75 si eran no paramétricas. Para su diferenciación se estudió mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de las variables cuantitativas entre los dos grupos se realizó mediante la T de Student o la U de Mann-Whitney, según si la distribución de las variables fuese paramétrica o no. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, expresando el grado de asociación mediante la odds ratio (razón de prevalencias) e intervalos de confianza al 95%. Se definió la significación estadística como $p \leq 0,05$.

Se realizó un análisis multivariante utilizando las variables que resultaron significativas en el análisis bivariante ($p \leq 0,05$).

Para predecir el comportamiento de la carga viral de CMV plasmática se realizó un estudio mediante el análisis de curvas de características operativas para el receptor (ROC). En este tipo de análisis se representa para cada punto de la variable estudiada, la máxima sensibilidad y especificidad posible, en forma de máxima área bajo la curva. Se calculó el área bajo la curva así como la sensibilidad y especificidad de la carga viral plasmática para la detección de ácidos nucleicos del CMV. Mediante estos datos es posible obtener el valor predictivo positivo y negativo de la prueba para un determinado punto de corte de la carga viral.

El nivel de significación estadística utilizado en los contrastes de hipótesis ha sido de $p \leq 0,05$. El análisis de resultados se realizó con el paquete estadístico SPSS PC versión 10.0.

RESULTADOS

Entre enero del 2001 y junio del 2005, se realizaron 300 trasplantes renales en el Hospital General Universitario de Alicante. De ellos, 68 pacientes, que constituían el 22,7%, fueron diagnosticados de infección por CMV.

En nuestro estudio, de estos 68 pacientes con infección por CMV, se seleccionaron 49. La causa de exclusión de 19 pacientes fue la falta de obtención de algunas muestras para la determinación de carga viral, o la no terminación del estudio por pérdida de seguimiento o fallecimiento.

De los 49 receptores de trasplante renal estudiado, 12 pacientes (24,5%) desarrollaron un episodio de recidiva de la infección, frente a 37 (75,5%) que no la presentaron.

Los episodios de recidiva se objetivaron entre los 14 y 50 días después de la finalización del tratamiento.

No evidenciamos diferencias estadísticamente significativas en la edad y sexo del receptor y del donante, en la inmunosupresión basal, en el porcentaje de receptores con alto riesgo serológico, días de tratamiento antiviral durante el primer episodio, tipo de inmunosupresor empleado, ni en el porcentaje de pacientes con inmunosupresión de alto riesgo entre los grupos con o sin recidiva (tabla I).

Sin embargo, existe una asociación significativa entre la aparición de rechazo agudo y el grupo de pacientes que recidivaron (tabla I).

No se encontraron diferencias significativas en la antigenemia de ambos grupos de todos los periodos estudiados (tabla II), ni en la carga viral de CMV basal ni en la primera semana de tratamiento (tabla III). La carga viral de CMV determinada al finalizar el tratamiento antiviral fue significativamente más elevada ($p < 0,05$) en los pacientes del grupo con recidiva (tabla III).

Puesto que las variables rechazo agudo y carga viral al finalizar tratamiento se asociaron significativamente con los episodios de recidiva, fueron se-

Tabla I. Variables demográficas y clínicas de los pacientes

	SÍ N = 12 (24,5%)	Recidiva NO N = 37 (75,5%)	p
Edad Receptor (media)	51,1 ± 13,7	51,0 ± 12,0	NS
Edad Donante (media)	50,8 ± 15,8	41,4 ± 15,9	NS
Sexo Receptor (varones)	5 (41,7%)	24 (64,9%)	NS
Sexo Donante (varones)	8 (66,7%)	27 (73,0%)	NS
Riesgo serológico	4 (33,3%)	6 (16,2%)	NS
Tratamiento antiviral (días)	17,5 ± 4,9	17,3 ± 4,2	NS
Inmunosupresor			
• Tacrolimus	3 (25%)	3 (8,1%)	
• Cyclosporina A	9 (75%)	34 (91,9%)	
Inmunosupresión alto riesgo	3 (25,0%)	4 (10,8%)	NS
Rechazo agudo	6 (50,0%)	4 (10,8%)	0,008*

NS: No significativo.

Tabla II. Antigenemia CMV basal y durante el tratamiento

	SÍ Mediana (P25%-P75%)	Recidiva NO Mediana (P25%-P75%)	p
Basal	19,5 (15,3-40,0)	30,0 (11,3-72,3)	NS
Primera semana	8,0 (0,5-544,5)	2,0 (0,0-20,0)	NS
Segunda semana	0,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-0,0)	NS
Fin tratamiento	0,0 (0-1,5)	0,0 (0,0-0,0)	NS

NS: No significativo.

Tabla III. Carga Viral Plasmática CMV basal y durante el tratamiento

	SÍ	Recidiva NO	p
	Media (± DE)	Media (± DE)	
Basal	4,44 (± 0,74)	4,39 (± 0,65)	NS
Primera semana	3,96 (± 0,53)	4,17 (± 0,81)	NS
Segunda semana	3,89 (± 0,78)	3,64 (± 0,79)	NS
Fin tratamiento	4,01 (± 0,93)	3,29 (± 0,64)	0,005*

NS: No significativo.

leccionadas para incluirlas en un análisis multivariante. Ambas variables mantuvieron la significación estadística ($p \leq 0,05$), relacionándose de manera independiente con la aparición de recidiva.

En la figura 2 se representa la curva ROC de la carga viral plasmática de CMV con respecto a la aparición de un segundo episodio de infección por CMV. El área bajo la curva es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

De la curva ROC se extraen diversos puntos de corte de carga viral plasmática con distintos valores de sensibilidad y especificidad. Para este tipo de prueba nos interesa que sea lo más sensible posible para detectar el máximo número de pacientes que puedan recidivar aunque, dentro de unos límites, ello implique tratar a un número moderado de pacientes que no lo necesitarían. Con esta premisa, la máxima sensibilidad que se puede ob-

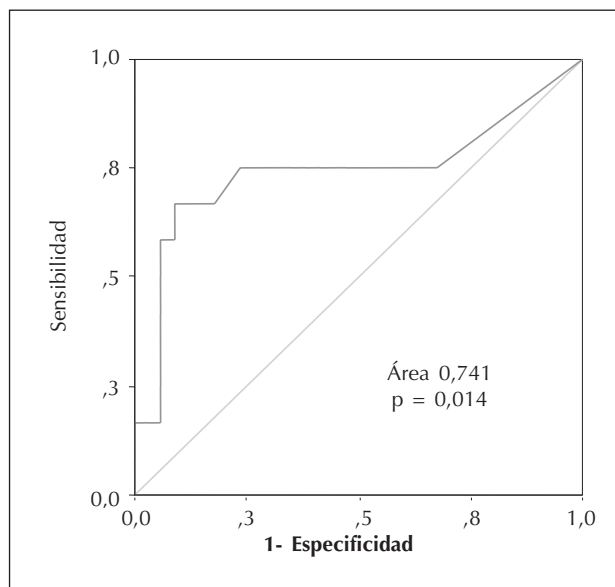


Fig. 2.—Curva ROC.

tener es del 75% y en este rango la máxima especificidad posible es del 76,5%, que hace referencia a un punto de corte de corte de 3,81 unidades logarítmicas que corresponde a 6.457 copias/mL. Explorando otros puntos de corte con mayor especificidad y que mantengan aún una buena sensibilidad, nos encontramos con 3,95 unidades logarítmicas (8.913 copias mL) que proporciona una sensibilidad de 66,7% y una especificidad de 91,2% (fig. 2).

En la tabla IV representamos los puntos de corte obtenidos, de 3,81 y de 3,95 unidades logarítmicas, así como otros valores de carga viral y antigenemia relacionados con detectabilidad o no, al finalizar el tratamiento y que pudieran estar asociadas a la aparición de recidivas. Por encima de una carga viral de 3,81 unidades logarítmicas al finalizar el tratamiento, existe una probabilidad superior a 5 de sufrir una recidiva.

Por último, en la tabla V representamos el análisis multivariante de las variables asociadas a la aparición de un segundo episodio de infección por CMV ($p \leq 0,05$). En esta tabla hemos sustituido la variable cuantitativa carga viral final por la dicotómica

Tabla IV. Carga Viral Plasmática y antigenemia al finalizar el tratamiento relacionadas con la aparición de recidiva

	Número/Total (%)	Recidiva	p
		Razón de prevalencias (IC 95%)	
CVP			
• $\geq 3,81$	9/17 (52,9)	5,1 (1,6 – 16,3)	0,004*
• $< 3,81$	3/29 (10,3)	1	
CVP			
• $\geq 3,95$	8/11 (72,7)	6,4 (2,4 – 17,1)	0,000*
• $< 3,95$	4/35 (11,4)	1	
CVP			
• $\geq 2,60$	9/32 (28,1)	1,3 (0,4 – 4,1)	NS
• $< 2,60$	3/14 (21,4)	1	
Antigenemia			
• ≥ 1	3/6 (50,0)	2,4 (0,9 – 6,4)	NS
• < 1	9/43 (20,9)	1	

NS: No significativo.

Tabla V. Análisis multivariante de las variables asociadas a la aparición de recidiva. Expresión del punto de corte recomendado para la carga viral

	Razón de prevalencias	(IC 95%)	p
CVP $\geq 3,81$	21,3	2,4 – 193,2	0,007*
Rechazo agudo	19,1	1,9 – 196,1	0,013*

carga viral final superior o igual a 3,81 unidades logarítmicas versus inferior a este punto de corte.

DISCUSIÓN

El porcentaje de recidiva descrito en las diferentes series varía en función de considerar infección o enfermedad, así como del órgano sólido trasplantado en la población estudiada. La incidencia de recidiva en nuestro estudio (24,48%) es similar a otras series descritas en la literatura⁷⁻¹⁰, aunque ligeramente inferior a lo esperado, pero debemos destacar que todos nuestros paciente son receptores de trasplante renal, lo que da a la serie mucha más homogeneidad que a otras descritas en la literatura^{7,8}.

Es importante resaltar que a la hora de considerar un punto de corte en el número de copias/ml para considerar si se debe o no continuar con el tratamiento con ganciclovir, se deberían considerar otros parámetros como son la situación clínica del paciente y la valoración de los posibles riesgos y beneficios que puedan desprenderse de dicho tratamiento. Esto se debe a que hay grandes variaciones en la sensibilidad y especificidad de la prueba en función del resultado de la carga viral.

En un estudio realizado por Sia y cols.⁷, 24 pacientes con trasplante de órgano sólido e infección por CMV recibieron un curso de tratamiento de 14 días con ganciclovir intravenoso, presentando una tasa de recidiva del 33% (8 pacientes de 24), frente al 24,48% de nuestra serie. Estos autores evidenciaron una carga viral superior de manera estadísticamente significativa antes del tratamiento y al final del mismo en el grupo con recidiva frente a la del grupo sin recidiva. En nuestra serie, la carga viral al inicio del tratamiento también fue mayor en el grupo que presentó la recidiva, pero no lo fue de manera significativa, aunque si en el caso de la carga viral al final del tratamiento.

Humar y cols.⁸ han evidenciado que la recidiva de la infección se asocia con una respuesta lenta en la disminución de la carga viral tras el inicio de tratamiento con ganciclovir. Así los pacientes con recidiva tardarían más tiempo en eliminar la carga viral y la respuesta inicial al tratamiento será más lenta que en el grupo sin recidiva. Sorprendentemente dichos autores objetivaron que el grupo sin recidiva tenía una carga viral antes del tratamiento superior a la de los pacientes que recidivaron. Dichos hallazgos no coinciden con nuestros resultados, ya que la carga viral en nuestros pacientes con recidiva fue superior, aunque no estadísticamente, a la de aquellos sin recidiva. Por el contrario concluyen que la

presencia de virus al finalizar el tratamiento condiciona la recidiva de la infección, conclusión que sería superponible a la nuestra, ya que encontramos una asociación entre una determinada carga viral residual y la presencia de recidivas en nuestros pacientes. Todo ello conduciría a prolongar el tratamiento mientras detectemos una determinada carga viral.

Los datos de nuestro estudio muestran que la negativización de la antigenemia con la administración del tratamiento ocurre con antelación a la carga viral. Esto significa que en algunos casos estamos dejando de tratar pacientes que aún están infectados y por lo tanto con muchas posibilidades de presentar una recidiva. Con los datos obtenidos y haciendo uso de la curva COR para seleccionar un punto de corte se podría sugerir que el mantener la terapia con ganciclovir intravenoso hasta lograr una carga viral de 3,95 Log¹⁰/ml (\approx 7.943 copias/ml) disminuiría la tasa de recidivas a aproximadamente 12%, a costa de tratar más días a un alto número de pacientes con infección por CMV ya resuelta. Elevando el dintel de la carga viral disminuirían los casos de pacientes con exceso de tratamiento a costa de aumentar la tasa de recidiva. Es por ello una decisión dinámica que deberá adaptarse al contexto de la Unidad de Trasplantes y al paciente. Estos datos son corroborados por Roberts que detecta un umbral de recidiva sintomática en cargas superior a 1.000/100.000 y propone como en nuestro caso una decisión individualizada en base a la determinación de cargas virales seriadas al final del tratamiento¹².

El desarrollo de nuevos fármacos como ganciclovir oral y valganciclovir obligan a replantear la profilaxis. Ambos han demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de enfermedad CMV en receptores de órganos sólidos¹⁷, pero la pobre biodisponibilidad de ganciclovir oral, alrededor de un 6%¹⁸ frente a valganciclovir favorecería el uso de este último, ya que su biodisponibilidad es 10 veces mayor y permite su uso una vez al día, pauta que se asocia a un mayor cumplimiento terapéutico según numerosos estudios^{19,20}.

Se conoce el coste económico y las consecuencias médicas de mantener una estrategia de profilaxis tras el trasplante frente a una estrategia de vigilancia y tratamiento²¹. Un estudio económico que aclare el coste sanitario de tratar más días de lo necesario, prolongando el tratamiento, frente al gasto que supone la aparición de recidivas y su repercusión médica en el caso de tratamientos más cortos sería de gran importancia.

En nuestra experiencia, el único factor clínico de riesgo asociado a la recidiva de infección por CMV fue la incidencia de rechazo agudo, como reflejo de

exposición del paciente a mayor inmunosupresión. Estos hallazgos son corroborados por Humar²² que objetivó que el rechazo agudo tanto corticosensible como corticorresistente era el factor de riesgo mayor en la aparición de recidiva, aunque otros autores no respaldan esta experiencia^{8,12,18}. En nuestro caso el uso de timoglobulina no fue un factor de riesgo asociado al desarrollo de infección.

Podemos concluir que la carga viral al final del tratamiento es un buen marcador virológico para establecer la duración del tratamiento con Ganciclovir durante la infección CMV para evitar recidivas, mientras que la antigenemia no tiene valor predictivo alguno. Por otro lado el desarrollo de rechazo agudo es un factor de riesgo asociado a la recidiva de infección por CMV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin RH: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 44 (1): 221-236, 1993.
2. Brennan DC: Cytomegalovirus in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12: 848-855, 2001.
3. Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A: Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 37: 659-676, 2001.
4. Rubin RH: The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *J Am Med Assoc* 261: 3607-3609, 1989.
5. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G y cols.: Cytomegalovirus infection an etiological factor for rejection? A prospective study in 242 renal transplant recipients. *Transplantation* 55: 851-857, 1993.
6. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS: The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 57: 857-59, 1994.
7. 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* 181 (2): 717-720, 2000.
8. 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* 186: 829-833, 2002.
9. Falages ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG, Freeman R, Rohrer R: Clinical and epidemiological predictor of recurrent cytomegalovirus disease on orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation. CMV Ig study group. *Clin Infect Dis* 25: 314-317, 1997.
10. Van den berg AP, Van Son WS, Haagsma EB, Schirm J, Diskstra G, Van der Giessen M, Slooff MJM: The TH. Prediction of recurrent cytomegalovirus disease after treatment with ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 55: 847-851, 1993.
11. Imbert-Marcille BM, Cantarovich D, Ferre-Aubineau V, Richet B, Souillou JP, Billaudel S: Usefulness of DNA viral load quantification for cytomegalovirus disease monitoring in renal and pancreas/renal transplant recipients. *Transplantation* 63: 1476-1481, 1997.
12. Robers TC, Brennan DC, Buller RS, Gaudreault-Keener, Schnitzler MA, Sternhell KE, Garlock KA, Singer GG, Storch GA: Quantitative polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 178: 626-635, 1998.
13. Pérez JL, Salva J, Niubo J: La prueba de antigenemia para citomegalovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 12: 252-269, 1994.
14. Balfour HH, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL, Fryd DS: A randomized placebo-controlled trial of oral aciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 330: 1381-1387, 1989.
15. Goral S, Ynares C, Dummer S, Helderman JH: Aciclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in high risk renal transplant recipients: is it effective? *Kidney Int* (Supl. 57): 62-65, 1996.
16. Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, Berardi VP, Tilney NL, Kirlman RL, Milford EL, Cho SI, Bush HL Jr, Levey AS: Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipient. *N Engl J Med* 317: 1049-1054, 1987.
17. Payá C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Pescovitz MD: Eficacia y seguridad de Valganciclovir frente a ganciclovir oral para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante de órgano sólido. *Am J Transplant* 4: 611-620, 2004.
18. Nutley NJ: Cytovene (Ganciclovir) package insert. Roche Laboratories; 2000.
19. Greenberg RN: Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 6: 592-599, 1984.
20. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C: A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23: 1296-1300, 2001.
21. Geddes CC, Church CC, Collidge T, McCrudden E, Gillespie J, Matthews E, Hainmueller A, Briggs JD: Management of cytomegalovirus infection by weekly surveillance alter renal transplant: analysis of cost, rejection and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1891-1898, 2003.
22. Humar A, Uknis M, Carlone-Jambor C, Gruessner RW, Dunn DL, Matas A: Cytomegalovirus disease recurrence after ganciclovir treatment in kidney and kidney- pancreas transplant recipients. *Transplantation* 67: 94-97, 1999.