

# Presente y futuro de la infección por citomegalovirus en el trasplante renal

Julián Torre-Cisneros<sup>1</sup>, Manuel Arias-Rodríguez<sup>2</sup>, José M. Aguado<sup>3</sup>, José M. Campistol<sup>4</sup>

<sup>1</sup> UCG de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía-Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

<sup>3</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2012;3(1):1-3

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Feb.11389

Durante la última década ha habido avances importantes en el manejo de la infección por citomegalovirus (CMV) en el trasplante de órganos sólidos. La posibilidad de utilizar test cuantitativos en sangre total o plasma (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o antigenemia) ha reemplazado al diagnóstico basado en el cultivo y ha mejorado nuestra capacidad para diagnosticar la infección por CMV y para monitorizar la respuesta al tratamiento, a la vez que pueden ser usadas como elemento clave en la terapia anticipada.

Además, la disponibilidad del valganciclovir oral ha permitido extender la duración de la profilaxis con mucha mayor comodidad que con el intravenoso y con una biodisponibilidad significativamente mayor que con el viejo ganciclovir oral.

A pesar de todo ello, el CMV todavía es la causa principal de morbilidad de origen viral y, aunque la mortalidad se ha reducido drásticamente en los últimos años debido al avance en el diagnóstico y la prevención, continúan apareciendo casos de replicación asintomática y enfermedad.

Además, continúa abierto el debate sobre la relación de la replicación persistente de bajo grado y los llamados «efec-

tos indirectos» (rechazo agudo, eventos cardiovasculares, diabetes mellitus, inmunosenescencia acelerada, etc.)<sup>1,2</sup>, y si la mortalidad cruda puede reducirse con una adecuada profilaxis en pacientes de alto riesgo<sup>3</sup>.

Toda esta nueva información ha hecho cambiar el enfoque del problema hacia objetivos menos inmediatos pero más complejos, como la acción sobre el sistema inmune o el planteamiento estratégico del tratamiento.

En los últimos años, ha aparecido información muy relevante sobre los **aspectos inmunológicos** básicos que modifican la respuesta del huésped ante la infección por CMV y que inciden de forma clara tanto en la forma de expresión de la enfermedad como en la respuesta al tratamiento<sup>4,5</sup>. Cuando se trasplanta un órgano seropositivo a un receptor seronegativo (D+/R-), existe una falta de inmunidad específica en el receptor que explica el incremento de riesgo al exponerse al virus transmitido por el donante. Se están desarrollando vacunas con el objetivo de convertir a los candidatos seronegativos en seropositivos con una respuesta inmune efectiva.

En el receptor seropositivo, todas las situaciones proinflamatorias (rechazo, coinfecciones, inmunosupresión adicional) pueden reactivar al virus. Un profundo conocimiento de los mecanismos de reactivación nos permitirá identificar dianas terapéuticas para frenar dicha reactivación. La personalización de la prevención de esta infec-

**Correspondencia:** Julián Torre Cisneros  
Hospital Universitario Reina Sofía-Instituto  
Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).  
Pidal, sn. 14004 Córdoba.  
julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es

ción dependerá de una categorización del riesgo («balance patogénico individual»)».6.

Esta individualización comienza adecuando la inmunosupresión a la situación particular de cada caso. Es necesario minimizar la inmunosupresión sin comprometer la viabilidad del injerto, para lo que debemos extremar el cuidado en la monitorización de los niveles de inmunosupresores7.

Los avances en el conocimiento del control inmunitario de la infección por CMV se van aplicando progresivamente a la clínica. Así, algunos defectos en el sistema inmune del receptor, que pueden detectarse antes del trasplante, se asocian a mayor riesgo de infección por CMV (polimorfismos de los *toll-like receptor 2* y 4, déficits del complemento, lecitina fijadora de manosa)8,9. Igualmente, en el futuro será posible monitorizar la respuesta celular CMV-específica y personalizar la profilaxis según los parámetros individuales antes mencionados (profilaxis *inmunoguiada*). Se están validando varios marcadores inmunológicos para utilizarlos en esta indicación: la cuantificación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos frente al CMV y su funcionalidad midiendo interferón gamma (QuantiFERON®-CMV, ELISPOT, interferón intracelular).

La intensidad de la replicación y la presencia de determinados genotipos virales incrementan el riesgo de enfermedad y expresan la capacidad del virus para producirla10. Actualmente, la monitorización de la replicación viral es una realidad clínica (antigenemia, PCR), pero el valor clínico de estudiar el genotipo de CMV que produce la infección es menos conocido.

En un intento de **prevenir** la enfermedad y sus consecuencias, en la actualidad existen dos estrategias: la **profilaxis** universal y la **terapia anticipada**. Cada una de estas estrategias presenta ventajas e inconvenientes. La profilaxis universal previene la aparición de efectos indirectos y no requiere monitorización virológica, pero se asocia a enfermedad tardía. La terapia anticipada exige una cuidada logística de monitorización. Ambas han demostrado ser estrategias útiles. En D+/R- se recomienda el empleo de profilaxis universal durante los tres primeros meses tras el trasplante, pero un número no desprecia-

ble de pacientes desarrolla infección tardía al suspender la profilaxis. La estrategia de incrementar el período de profilaxis a 6 meses (estudio IMPACT) demostró inequívocamente una importante reducción de enfermedad por CMV11. Algunos autores han destacado sus dudas sobre algunos aspectos del diseño de este ensayo, que a nuestro juicio han recibido puntual respuesta por los autores12,13. Un estudio reciente ha puesto de manifiesto que la alternativa de realizar terapia anticipada en D+/R-, sobre todo cuando se hace terapia inmunosupresora de inducción, podría estar relacionada con un riesgo elevado de desarrollar resistencia a ganciclovir14,15.

En los pacientes seropositivos, en los que se indica tratamiento anticipado, se debería profundizar sobre el impacto clínico (efectos indirectos) de la replicación de CMV cuando se permite la replicación mantenida de bajo grado, como ocurre al indicar el tratamiento cuando la carga viral alcanza un punto de corte preestablecido. En este campo es necesario que las evidencias científicas sólidas se impongan a la opinión de experto.

Finalmente, se ha aceptado de forma generalizada que en la enfermedad por CMV se puede utilizar el **tratamiento** por vía oral, usando valganciclovir16,17, ya que los niveles del fármaco alcanzados por esta formulación oral son equivalentes a los obtenidos con ganciclovir intravenoso.

Parece evidente que el **futuro** nos permitirá detectar el riesgo individual de cada paciente y personalizar el manejo preventivo de esta infección.

Las incógnitas que persisten en puntos clave para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual obligan a analizar la evidencia lo más estrictamente posible. Un análisis exhaustivo de los datos publicados hasta la actualidad, realizado por nefrólogos preferentemente dedicados al seguimiento de pacientes trasplantados renales con el asesoramiento de expertos reconocidos en el tema (Grupo PROMETEO), ha sido el método elegido para consensuar las recomendaciones que hoy en día sostienen los criterios de medicina basada en la evidencia. Los resultados de dicho análisis se exponen en esta monografía.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero R, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2008;26:38-47.
- Cantisán S, Solana R, Lara R, Rodríguez-Benot A, Vaquero JM, Gutiérrez-Aroca J, et al. CD45RA expression on HCMV-specific effector memory CD8 T cells is associated with the duration and intensity of HCMV replication after transplantation. *Clinical Immunology* 2010;137:81-8.
- 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 randomised controlled trials. *Lancet* 2005;365(9477):2105-15.
- Torre-Cisneros J, Fortun J, Aguado JM, de la Cámara R, Cisneros JM, Gavaldá J, et al. [Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(7):424-37.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al.; Transplantation Society International CMV Consensus Group. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89(7):779-95.
- 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.
- San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavaldá J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(7):875-82.
- Cervera C, Lozano F, Saval N, Gimferrer I, Ibáñez A, Suárez B, et al. The influence of innate immunity gene receptors polymorphisms in renal transplant infections. *Transplantation* 2007;83(11):1493-500.
- Manuel O, Pascual M, Trendelenburg M, Meylan PR. Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:359-62.
- Manuel O, Asberg A, Pang X, Rollag H, Emery VC, Preiksaitis JK, et al. Impact of genetic polymorphisms in cytomegalovirus glycoprotein B on outcomes in solid organ transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Clin Infect Dis* 2009;49(8):1160-6.
- 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. Epub 2010 Mar 26.
- Kalil AC, Sun J, Florescu AF. IMPACT trial results should not change current standard of care of 100 days for cytomegalovirus prophylaxis. *Am J Transplant* 2011;11:18-21.
- Humar A, on behalf of the IMPACT Investigators Steering Committee. Response to questions regarding the design and results of the IMPACT trial. *Am J Transplant* 2011;11:177-8.
- Couzi L, Helou S, Bechelet T, Moreau K, Martin S, Morel D, et al. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Am J Transplant* 2012;12:202-9.
- Fishman JA. Prophylaxis, pre-emption and drug resistance in CMV infection: too little, too much or just right. *Am J Transplant* 2012;12:13-4.
- Asberg 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;7:2016-13. Epub 2007 Jul 19.
- Len O, Gavaldá 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.