

[ver artículo original en página 293](#)

Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal: ¿cuál es la mejor forma de prevenirla?

P. Martín-Dávila y J. Fortún Abete

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Nefrología 2008; 28 (3) 253-256

El artículo publicado en esta revista por Guirado y cols.¹ analiza los resultados obtenidos en un estudio prospectivo realizado entre 2004-2006 en un grupo de pacientes receptores de trasplante renal en los que se ha escogido el tipo de prevención de infección por citomegalovirus (CMV) (profilaxis o tratamiento anticipado) en función del riesgo que tiene el paciente de desarrollarlo. Identifican como grupo de alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV a los pacientes receptores negativos de donantes positivos (D+/R-), a los que reciben sueros antilinfocíticos y a los que necesitan incremento de la inmunosupresión por episodios de rechazo. Este grupo realiza profilaxis con valganciclovir (VGCV) durante 100 días. El 47% presentan alguna determinación PCR positiva, pero sólo 4,5% desarrollan enfermedad por CMV, y lo hacen tras finalizar la profilaxis. En el grupo de bajo riesgo, que incluye los pacientes receptor positivo, el 30% tuvieron alguna determinación PCR positiva. La mayoría son infecciones asintomáticas aunque hay un 4,7% que desarrolla enfermedad.

La infección por CMV aparece en el 30-80% de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, aunque su incidencia y la presencia de enfermedad sintomática varían dependiendo del tipo de trasplante, de la presencia

de factores de riesgo asociados y de las estrategias de prevención utilizadas^{2,3}.

No todos los pacientes trasplantados de órgano sólido tienen el mismo riesgo de desarrollo de infección o enfermedad por CMV. El principal factor de riesgo de enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido es el trasplante de un receptor seropositivo (D+) a un receptor seronegativo (R-) paciente serodiscordante o mismat ched (D+/R-). También se consideran de alto riesgo los pacientes que reciben anticuerpos antilinfocitarios, como las anticuerpos policlonales antilinfocitarios o antitímocíticos o los anticuerpos monoclonales OKT3. Estos preparados contienen anticuerpos citotóxicos contra antígenos expresados en los linfocitos humano y produce una depleción de células T y una liberación de citoquinas, mayoritariamente de factor de necrosis tumoral, lo que genera la reactivación de infecciones producidas por virus herpes (principalmente CMV y VEB).

El período de mayor riesgo de infección por CMV está entre el primero y sexto mes, con una máxima incidencia entre el segundo y el tercer mes. En la infección primaria (D+/R-), la falta de inmunidad específica del receptor permite una gran replicación de CMV, y suele ser una infección sintomática (enfermedad por CMV) y, a veces muy grave. En las reactivaciones, la propia inmunidad humoral y celular del receptor disminuyen la dinámica de replicación del virus con lo que la inci-

dencia y gravedad de la enfermedad es menor.

La infección por CMV tiene efectos directos pero también tiene unos efectos indirectos. Estos efectos indirectos están causados por la respuesta inflamatoria con producción y liberación de citoquinas o por alteraciones en la respuesta inmune y respuesta inflamatoria del huésped. La replicación viral del CMV produce una situación de inmunosupresión debido a las alteraciones funcionales que causa en los linfocitos y monocitos, alterando la capacidad de respuesta y la producción de citoquinas. Estas alteraciones en la respuesta inmune puede explicar la frecuente asociación de CMV con otras infecciones (bacterianas o fúngicas) o de desarrollo de infecciones oportunistas como neumonía por *P. jirovecii* y aspergilosis invasiva. La infección por CMV también se ha asociado a activación de otros herpes virus como herpes simple, varicella zoster, virus de Epstein-Barr (asociado con los síndromes linfoproliferativos asociados al trasplante) o herpes virus humanos (HHV-6, -7, -8).

Otros efectos indirectos del CMV, relacionado con la inmuoactivación que el virus produce en el huésped, es el desarrollo de rechazo del injerto. Esta relación parece ser bidireccional. Los mecanismos potenciales incluyen sobreexpresión de las moléculas de antígenos mayores de histocompatibilidad, factores de crecimiento, y citoquinas inflamatorias que aumentan la expresión de antígenos de HLA de clase I. En el trasplante renal, hay evidencia de la influencia de la infección por CMV en la pérdida del injerto. La enfermedad por CMV se ha asociado con las dos principales causas de pérdida tardía del injerto, la enfermedad cardiovascular y el rechazo crónico del injerto^{4,8}.

En un estudio publicado por Hartmann y cols., se describe la evolución natural de la infección y de la enfermedad por CMV en una cohorte amplia pacientes trasplantados renales sin profilaxis o tratamiento anticipado para CMV. Este trabajo permite conocer el efecto del CMV en el injerto

Correspondencia: Pilar Martín-Dávila
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Ramón y Cajal (Madrid, España)
pmartin.hrc@salud.madrid.org

renal, la supervivencia del injerto y del paciente, y en el desarrollo de diabetes mellitus post-trasplante. La incidencia global de infección por CMV en todos los pacientes durante los primeros 100 días post-trasplante fue del 63%. La incidencia de enfermedad por CMV fue tres veces superior (56% vs 20%) en el receptor seronegativo de donante seropositivo que en los otros grupos de receptor seropositivo (D+/R+ y D-/R+). Por ello, se puede concluir que la incidencia de enfermedad por CMV es especialmente elevada en el paciente D+/R- en ausencia de profilaxis o de tratamiento anticipado y es recomendable realizar medidas preventivas para la infección por CMV. Respecto al desarrollo de diabetes, en el análisis multivariante se encontró que la incidencia de diabetes en el paciente con infección asintomático era cuatro veces mayor que en el grupo sin infección. Además, en este trabajo se encontró que el CMV estaba asociado de forma significativa a la muerte del receptor y a la pérdida de injerto en los primeros 100 días post-trasplante⁹.

Para prevenir la infección por CMV en el paciente trasplantado hay dos aproximaciones posibles: la *profilaxis* y el *tratamiento anticipado* (*preemptive therapy*). El *tratamiento anticipado* consiste en monitorizar de forma periódica mediante técnicas diagnósticas microbiológicas sensibles (antigenemia pp65 o PCR-CMV) para detectar la presencia de CMV. Si las pruebas son positivas, a partir de un punto de corte definido, variable según el tipo de trasplante y la técnica de diagnóstico utilizada, se inicia un tratamiento antiviral hasta negativización de la prueba y resolución clínica. Los fármacos antivirales empleados han ido variando a lo largo de los años. En la *profilaxis* se administra un fármaco antiviral de forma continua durante el periodo de mayor riesgo tras el trasplante¹⁰⁻¹³.

El tratamiento anticipado ha mostrado efectos beneficiosos en la evolución del injerto y en la supervivencia del paciente. La aparición de un fármaco oral como el valganciclovir (VGCV), con una buena biodisponibilidad oral y el desarrollo de técnicas diagnósticas sensibles, como la antigenemia pp65 y la PCR, ha permitido

adoptar esta medida en los grupos de menor riesgo de infección o enfermedad por CMV como es el grupo de D+/R+ y que no reciben anticuerpos antilinfocitarios (en inducción o tratamiento del rechazo). El tratamiento anticipado es menos costoso que la profilaxis ya que menos pacientes reciben tratamiento. La exposición al fármaco es de menor duración, por lo que la toxicidad asociada al tratamiento y el riesgo de aparición de resistencias antiviral es menor. También la presencia de una viremia de bajo grado permite la reconstitución inmune frente a CMV¹¹. Entre los inconvenientes del tratamiento anticipado está la necesidad de monitorización frecuente, utilizando técnicas diagnósticas sensibles, y el buen cumplimiento del paciente en el seguimiento periódico. No en todos los ámbitos se pueden realizar monitorizaciones semanales durante 3-4 meses. También, según algunos estudios, no está aclarada la eficacia de esta medida para prevenir los efectos indirectos producidos por la replicación asintomático del CMV como el riesgo de rechazo y la disfunción del injerto¹⁴.

La profilaxis universal se relaciona con riesgo de enfermedad tardía por CMV (después de finalizar la profilaxis) y el riesgo de desarrollo de resistencia a ganciclovir (GCV) por la exposición prolongada a antivirales¹⁵. Respecto a la aparición de resistencias en los pacientes en profilaxis, se ha publicado recientemente un estudio por Eid y cols. que analiza este riesgo. Durante un periodo de 4 años, 225 receptores de trasplante D+/R- recibieron VGCV como profilaxis, con una mediana de 92 días de duración. El 29% de los pacientes desarrollaron enfermedad primaria tardía por CMV. El 6,2% tuvieron cepas con resistencia viral, con mutaciones confirmadas en UL97 o UL54¹⁶.

Arthurs y cols., han publicado un trabajo en trasplantes hepáticos, que estudia la frecuencia de infección primaria tardía por CMV en los pacientes D+/R- en profilaxis con VGCV administrado durante los 100 primeros días. La infección primaria por CMV se observó en 29% de los pacientes a los 12-24 meses de parar la profilaxis antiviral¹⁷.

Hay varios estudios que analizan la eficacia de VGCV en la profilaxis, en especial en el grupo de alto riesgo. Akalin y cols., analizó el uso de VGCV, GCV o aciclovir en un grupo con trasplante renal o pancreas-riñón. Este estudio incluyó pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios, pacientes serodiscordante D+/R- y también pacientes de riesgo bajo o moderado. La incidencia global de enfermedad en primer año de trasplante fue del 14%, siendo la mayor en el paciente D+/R- (47%). Además, un 25% de los pacientes con anticuerpos antilinfocitarios desarrollo enfermedad por CMV¹⁸.

Otro estudio demostró la eficacia de la profilaxis VGCV en la prevención de enfermedad por CMV en el paciente D+/R-. La incidencia global de enfermedad por CMV a los 12 meses postrasplante fue 17,2% (vs GCV 18,4%)¹².

Otro estudio por Taber y cols., evalúa la eficacia de valganciclovir en profilaxis¹⁸. Es un análisis de seguridad y eficacia global del tratamiento con VGCV en pacientes de alto riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV y además compara la seguridad y eficacia de la profilaxis en el grupo de D-/R+ frente a la del grupo que recibe anticuerpos antilinfocitarios. Los pacientes recibieron profilaxis con VGCV durante 3 meses. La mediana de días de seguimiento fue de casi un año tras finalizar la profilaxis en ambos grupos de riesgo. La frecuencia de enfermedad por CMV en el grupo D+/R- estaba aumentado, comparado con el grupo de ALA (17% versus 0%)¹⁹.

Como conclusión, la profilaxis con VGCV es segura y eficaz en prevenir la enfermedad por CMV en los trasplantes renales o pancreas-riñón de alto riesgo. Aunque la duración de la profilaxis durante tres meses después del trasplante parece ser suficiente para el paciente seropositivo y en los que reciben anticuerpos antilinfocitarios, la duración óptima de la profilaxis en el D+/R- no está establecida. Algunos autores concluyen que VGCV es tan efectivo como GCV intravenoso en la prevención de CMV, pero los pacientes de alto riesgo pueden requerir dosis más altas o duración mayor.

CONCEPTOS CLAVE

1. El citomegalovirus (CMV) es un virus del grupo herpes que causa infecciones en el 30-80% de los pacientes trasplantados.
2. El CMV tiene unos efectos directos e indirectos en la evolución del paciente y del injerto.
3. El periodo de mayor riesgo de infección por CMV tras el trasplante se produce entre el 1-6 mes.
4. El grupo de pacientes de alto riesgo de enfermedad por CMV son los pacientes receptor seronegativo de donante positivo (D+,R-), los que reciben anticuerpos antilinfocíticos y en los que tienen aumento de la inmunosupresión durante los episodios de rechazo.
5. Para la prevención de la enfermedad por CMV en el paciente trasplantado hay dos aproximaciones posibles: la profilaxis y el tratamiento anticipado (preemptive therapy).
6. En el grupo de alto riesgo se recomienda la utilización de profilaxis mientras que el grupo de bajo riesgo pueden realizarse tratamiento anticipado.
7. El paciente que recibe profilaxis universal tiene riesgo de desarrollo de enfermedad tardía por CMV tras la suspensión de la profilaxis estando recomendada la monitorización posterior de CMV.

En las recomendaciones elaboradas por GESITRA-SEIMC y RESITRA en 2005 sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados se recomienda la utilización de profilaxis en el paciente de alto riesgo (D+/R-) y en el paciente con tratamiento con sueros antilinfocíticos²⁰.

En situación D+R-, se recomienda la profilaxis con valganciclovir oral, 900 mg/día o valaciclovir oral, 2 g/6 h, o ganciclovir intravenoso, 6 mg/kg/día, si el paciente no tolera por vía oral, hasta completar un máximo de 3 meses post-trasplante, todos ellos ajustados a función renal. No están bien evaluadas duraciones inferiores a este tiempo.

En los pacientes tratados con sueros antilinfocíticos se recomendaba la utilización de ganciclovir intravenoso, 5 mg/kg/día, ajustado a la función renal, al menos durante 2 semanas durante el tratamiento con sueros antitimocíticos, plasmaféresis o anticuerpos anti-CD20. Posteriormente a la publicación de estas recomendaciones, han aparecido estudios en pacientes de alto riesgo que muestran también la eficacia de valganciclovir oral en este grupo de pacientes^{19,21}.

En el paciente de riesgo bajo o moderado (R+) existen datos favorables a la utilización de tratamiento anticipado con ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12 h) ajustado a función renal, durante 2 semanas y monitorizar). Es deseable que los parámetros de replicación sean

negativos o presenten clara reducción del título antes de suspender el tratamiento. No es infrecuente que los valores de PCR se mantengan positivos más tiempo que las determinaciones de antigenemia. La buena biodisponibilidad de valganciclovir oral y sus buenos resultados en pacientes de alto riesgo hacen plausible su eficacia con éxito en esta indicación, en dosis de 900 mg/12 h, ajustada a la función renal. Han ido apareciendo estudios y datos favorables a la utilización de VGCV en tratamiento anticipado²². Existe un estudio que analiza la cinética viral durante tratamiento con VGCV o con GCV intravenoso la mediana de reducción carga viral de CMV DNA fue similar ambos grupos²³.

El artículo de Guirado y cols.¹ es una interesante aportación. La decisión del tratamiento empleado para prevenir la infección por CMV puede adaptarse al riesgo del paciente, escogiendo aquella medida preventiva que resulte más eficaz y segura para el paciente y que, al mismo tiempo, le disminuya también riesgos de toxicidad y exposición prolongada innecesaria. Los resultados obtenidos, con profilaxis en el grupo de alto riesgo y con tratamiento anticipado en el de riesgo bajo, son favorables a esta aproximación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guirado LL, Rabella N, Díaz JM, Facundo C y cols. Tratamiento profiláctico y anticipado de la infección por citomegalovirus

en pacientes trasplantados renales mediante valganciclovir oral. *Nefrología* 2008; (28): 293-300.

2. Rubin R. Infection in the organ transplant recipient. En: Rubin Rh YL, editor. *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002. pp. 573-679.
3. Paya C, Razonable RR. Cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. En: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, editors. *Transplant Infections*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. pp. 298-325.
4. 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.
5. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis* 1999; 1 Supl. 1: 8-12.
6. Legendre C, Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late-onset disease and indirect consequences. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (5): 732-40.
7. Nett P, Hesey D, Fernández L, Sollinger H, Pirsch J. Association of cytomegalovirus disease and acute rejection with graft loss in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1036-41.
8. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Supl. 1: 3-7.
9. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmseth J. The natural course of CMV infection and disease in renal transplant patients. *Transplantation* 2006; 82 (2 Supl.): S15-7.
10. Fishman JA, Emery V, Freeman R y cols. Cytomegalovirus in transplantation —challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21: 149-158.

11. Singh N. Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: Advantages of preemptive therapy. *Rev Med Virol* 2006; 16: 281-287.
12. Paya C, Humar A, Domínguez E y cols. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620.
13. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM y cols. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1462-1470.
14. 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: 870-880.
15. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000; 356: 645-649.
16. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. *Clin Transplant* 2008; 22 (2): 162-70.
17. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Dierkhsing RA, Kremers WK, Patel R, Razonable RR. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13 (12): 1703-9.
18. Akalin E, Sehgalv, Ames S y cols. Cytomegalovirus disease in high-risk transplant recipients despite ganciclovir or valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2003; 3: 731-735.
19. Taber DJ, Ashcraft E, Baillie GM y cols. Valganciclovir prophylaxis in patients at high risk for the development of cytomegalovirus disease. *Transpl Infect Dis* 2004; 6 (3): 101-9.
20. Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM y cols. [Consensus document from GESI-TRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (7): 424-37.
21. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL y cols. Prophylactic Versus Preemptive Oral Valganciclovir for the Management of Cytomegalovirus Infection in Adult Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 2134-2143.
22. Schippers EF, Eling Y, Sijpkens YW, De Fijter JW, Kroes AC. Similar reduction of cytomegalovirus DNA load by oral valganciclovir and intravenous ganciclovir on pre-emptive therapy after renal and renal-pancreas transplantation. *Kalpo JS. Antivir Ther* 2005; 10 (1): 119-23.
23. Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, Del Valle P y cols. Efficacy and Safety of Valganciclovir as Preemptive Therapy for the Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipient. *Transplant Proc* 2005; 37 (9): 3766-7.