



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante renal

José María Aguado^{a,*} y Salvador Gil Vernet^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^bServicio de Nefrología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:
Citomegalovirus
Profilaxis
Trasplante renal

La infección por citomegalovirus (CMV) sigue representando un problema muy importante para los pacientes con trasplante renal y condiciona no sólo enfermedad visceral o síndromes febriles, sino que colabora en el desarrollo de rechazo agudo y fallo crónico del injerto. La profilaxis con valganciclovir ha supuesto un avance muy notable en el control de esta infección, pero todavía se producen casos de infección tardía por CMV, especialmente cuando se utiliza profilaxis universal. La utilización de profilaxis con valganciclovir durante 200 días es más eficaz que la profilaxis durante 100 días, pero no evita por completo este problema. La profilaxis basada en la detección de viremia por CMV (profilaxis anticipada o *preemptive therapy*) podría evitar el desarrollo de enfermedad por CMV tardía, pero tiene como inconveniente que exige una monitorización más estrecha del paciente, y que no evita el desarrollo de viremia y sus posibles consecuencias a largo plazo. En este artículo se revisan las recomendaciones actuales de profilaxis de la enfermedad por CMV en el trasplante renal.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prophylaxis of cytomegalovirus infection in renal transplantation

ABSTRACT

Keywords:
Cytomegalovirus
Prophylaxis
Renal transplantation

Cytomegalovirus (CMV) infection remains a major problem in renal transplant recipients. CMV produces not only febrile syndromes and/or visceral disease but also contributes to the development of acute rejection and chronic graft failure. Valganciclovir prophylaxis has represented a major advance in controlling this infection, but late CMV infection after prophylaxis can occur, especially when universal prophylaxis is used. The use of valganciclovir prophylaxis for 200 days is more effective than prophylaxis for 100 days but does not completely prevent this problem. Prophylaxis based on the detection of CMV viremia (early prophylaxis or *preemptive therapy*) may prevent the development of delayed CMV disease, but has the disadvantage of requiring more intensive monitoring of viremia and does not prevent the development of viremia and its potential consequences in the long term. This article reviews current recommendations for prophylaxis of CMV disease in renal transplantation.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Características de la infección por CMV en el trasplante renal

La infección activa por citomegalovirus (CMV) ocurre en el 30-75% de los trasplantados renales y la prevalencia de enfermedad por CMV oscila entre el 8 y el 35%. En ausencia de profilaxis, CMV es una causa muy frecuente de morbilidad en el trasplantado renal. Además de los efectos directos que ejerce la replicación del virus en diferen-

tes órganos (neumonía, enteritis, hepatitis, etc.), que puede producir una enfermedad letal, la infección por CMV se ha relacionado con un efector inmunomodulador que favorecería la aparición de rechazo, tanto agudo como crónico¹⁻³.

El riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en el trasplantado renal está en función del estado serológico del donante y el receptor antes del trasplante. En el caso de receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo (D+/R-), el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV es muy alto, siendo moderado en el caso de receptores seropositivos y mínimo en el caso de que donante y receptor sean seronegativos. Adicionalmente, el uso de sueros antilinfocíticos y, en menor medida, el tratamiento del rechazo con

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaguadog@medynet.com (J.M. Aguado).

“bolos” de esteroides, incrementan el riesgo de padecer infecciones graves por CMV¹.

Profilaxis de la infección por CMV en el trasplantado renal

La administración de fármacos antivirales ha demostrado ser capaz de reducir, de manera importante, el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en el receptor de un trasplante renal. Durante los últimos años se han desarrollado pruebas de laboratorio, como la antigenemia pp65 y la PCR-CMV, que son muy sensibles para detectar infección por CMV en fases muy precoces, lo que permite el inicio de tratamiento anticipado (*preemptive therapy*) cuando el paciente está asintomático^{4,5}.

Las estrategias preventivas de profilaxis varían entre uno y otro hospital. Mayoritariamente hay consenso en que la profilaxis universal es preferible en las situaciones de D+/R- y en los pacientes tratados con sueros antilinfocíticos. En el caso de los receptores seropositivos, tanto el tratamiento anticipado como la profilaxis son eficaces⁶. La profilaxis ha demostrado, además, ser capaz de modular alguno de los efectos deletéreos indirectos de la infección por CMV, pero existe creciente preocupación sobre la contribución de la profilaxis en la aparición de infecciones tardías por este virus^{7,8}.

En este momento, no hay duda de que valganciclovir (profármaco oral de ganciclovir) es el fármaco de elección en la profilaxis de la infección por CMV en el paciente trasplantado^{8,9}. El ganciclovir intravenoso (i.v.) es el tratamiento de elección de la enfermedad por CMV, aunque valganciclovir ha demostrado ser una alternativa válida, especialmente en el caso de cuadros leves sin afectación orgánica¹⁰. Foscarnet se reserva para los raros casos de cepas de CMV resistentes a ganciclovir, debido a su elevada nefrotoxicidad.

Como se muestra en la tabla 1, 2 son las estrategias posibles para prevenir la enfermedad por CMV en el trasplante renal: profilaxis universal o tratamiento anticipado. Cada una de ellas tiene sus ventajas e inconvenientes, y hay defensores y detractores de ambas⁹. Desgraciadamente, no hay ningún estudio de calidad que haya comparado ambas estrategias en el trasplante renal, por lo que dar una respuesta definitiva a esta cuestión polémica no es posible. En la tabla 2 se recogen cuáles son las estrategias preventivas según el riesgo de los pacientes.

Profilaxis universal

La profilaxis universal con aciclovir¹¹, valaciclovir¹² ganciclovir oral¹³ o valganciclovir¹⁴ en trasplantados renales D+/R- permite reducir de manera muy eficaz la incidencia de enfermedad por CMV, al menos durante el tiempo de su administración (generalmente 100 días en los estudios previos). Todos estos antivirales reducen la frecuencia de enfermedad por debajo del 15% en esta población. La mejor biodisponibilidad y comodidad de administración del valganciclovir ha hecho que este fármaco sea el más frecuentemente utilizado en este momento.

En ensayos previos de eficacia, más del 25% de los pacientes D+/R- desarrollan enfermedad tardía por CMV a los 12 meses tras la suspensión de la profilaxis universal administrada durante 100 días¹⁴. Recientemente, los resultados del estudio IMPACT han demostrado que la prolongación de la profilaxis frente a CMV durante 200 días en trasplantados renales D+/R- permite reducir la incidencia de enfermedad tardía por CMV al 16%¹⁵. La profilaxis universal durante 200 días podría, además, reducir la incidencia de infección oportunista, aunque no de rechazo, en estos pacientes.

Hay mucha menos evidencia de la eficacia de la profilaxis universal en los receptores seropositivos para CMV. Algunos estudios han demostrado una reducción significativa de la infección y enfermedad por CMV en trasplantados renales con ganciclovir oral³. La profilaxis universal con valganciclovir también ha demostrado reducir la inci-

Tabla 1

Profilaxis universal y tratamiento anticipado de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en el receptor de un trasplante renal: beneficios y limitaciones de cada una de las 2 estrategias

Efecto	Profilaxis universal	Tratamiento anticipado
↓ Enfermedad por CMV	+++	+++
↓ Enfermedad tardía por CMV	0/+	+++
↓ Infecciones oportunistas	++	+
↑ Supervivencia del injerto	++	+
↓ Incidencia de rechazo agudo	++	+
↑ Supervivencia del paciente	++	+
↓ Infecciones por otros virus	++	NE
Seguridad	+	+++
Reproductibilidad entre centros	+++	0
Sencillez	+++	+
↓ Costes en fármacos	+	+++
↓ Costes de laboratorio	+++	+
Virus resistentes	++	0/+

NE: no evaluado; 0: no hay asociación con el efecto; +: baja asociación con el efecto; ++: moderada asociación con el efecto; +++: fuerte asociación con el efecto.

dencia de enfermedad por CMV en receptores seropositivos de un trasplante renal^{13,16}.

La profilaxis universal con ganciclovir i.v. durante la administración de anticuerpos antilinfocitarios (ATG/ALG/OKT3) reduce significativamente la frecuencia de enfermedad por CMV en trasplante renal¹⁷. En esta indicación se ha demostrado la misma eficacia con el uso de valganciclovir¹⁸.

Tratamiento anticipado (*preemptive therapy*)

El tratamiento anticipado guiado con antigenemia o PCR con ganciclovir oral¹⁹ o con valganciclovir²⁰ ha demostrado ser eficaz en trasplantados renales, aunque en algún trabajo se ha sugerido que los pacientes sometidos a tratamiento anticipado tendrían un mayor riesgo de rechazo agudo a los 12 meses del trasplante²¹. Este efecto podría estar en relación con el mayor grado de viremia observado en los pacientes que reciben tratamiento anticipado en comparación con los sometidos a profilaxis universal²². El tratamiento anticipado tiene también alguna otra limitación, ya que no parece útil en trasplantados renales sometidos a un mayor grado de inmunosupresión, como son los pacientes con trasplante renopancreático²³.

Recientemente, Benmarzouk-Hidalgo et al, en un elegante estudio²⁴, han demostrado por primera vez que la profilaxis anticipada (*preemptive therapy*) es una estrategia segura y eficaz para el control de la infección por CMV en los pacientes seronegativos que reciben un órgano seropositivo, y que esta estrategia permite la adquisición de una respuesta específica inmune frente a CMV durante la profilaxis. Para conseguir este efecto, los pacientes deberían ser monitorizados de manera muy estrecha (semanalmente), lo que podría limitar, en parte, la viabilidad real de esta estrategia.

Recomendaciones para el trasplante renal (tabla 2)

Diferentes trabajos publicados en los últimos años nos han permitido saber que tanto el tratamiento anticipado (*preemptive therapy*) como la profilaxis universal consiguen reducir la incidencia de enfermedad por CMV en el trasplante renal^{13,16}. Algún metaanálisis ha señalado que la profilaxis universal conseguiría, además, reducir la

Tabla 2
Estrategias preventivas recomendadas para el manejo de citomegalovirus (CMV) en el trasplante renal. Basadas en las recomendaciones del Consenso SEIMC-RESITRA/REIPI 2011

Factor de riesgo	Estrategia recomendada
R+	Tratamiento anticipado con VGCV oral (900 mg/12 h) o con GCV i.v. (5 mg/kg/12 h), si el paciente no lo tolera por vía oral, durante 14-21 días o hasta que la antigenemia o la carga viral de CMV sea negativa o indetectable (AII)
Alternativamente profilaxis con VGCV 450-900 mg/día oral o VACV oral (2 g/6 h) hasta un máximo de 3 meses postrasplante (AII)	
D+/R-	Profilaxis con VGCV 900 mg/día hasta un máximo de 6 meses postrasplante (AI). Alternativamente VACV oral (2 g/6 h) o GCV i.v. (5 mg/kg/día) (si no hay posibilidad oral), hasta un máximo de 3 meses postrasplante (AI)
Tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios	Profilaxis con VGCV 900 mg/día oral hasta un máximo de 3 meses (BI) o GCV i.v. (5 mg/kg/12 h), al menos 14 días (BI)

D: donante; GCV: ganciclovir; i.v.: intravenoso; R: receptor; VACV: valaciclovir; VGCV: valganciclovir.

incidencia de rechazo, de infección oportunista y de muerte en esta población²⁵.

En pacientes D+/R- se recomienda la profilaxis universal con valganciclovir oral, 900 mg/día, hasta completar un máximo de 6 meses postrasplante (grado de evidencia AI). Alternativamente se podría usar valaciclovir oral, 2 g/6 h, durante 3 meses, especialmente en pacientes con leucopenia severa (grado de evidencia AI). En caso de intolerancia por vía oral se puede usar 5 mg/kg/día de ganciclovir i.v. (grado de evidencia AI). En los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios se recomienda la utilización de valganciclovir durante 3 meses (grado evidencia BI) o de ganciclovir i.v. (5 mg/kg/12 h) durante al menos 14 días (grado evidencia BI).

Algunos grupos²⁴ utilizan tratamiento anticipado en pacientes D+/R- para conseguir una más rápida respuesta celular específica y, consiguientemente, un menor riesgo de enfermedad tardía por CMV. Esta estrategia puede ser arriesgada si la monitorización de estos pacientes no se realiza de forma muy estrecha (semanalmente).

En los receptores seropositivos para CMV se recomienda la utilización de tratamiento anticipado con valganciclovir oral (900 mg/12 h) o ganciclovir i.v. (5 mg/kg/12 h) si el paciente no lo tolera por vía oral, durante 14-21 días o hasta que la antigenemia o la carga viral de CMV sea negativa o indetectable (grado de evidencia BII). Otra opción es el uso de profilaxis universal con valganciclovir oral (450-900 mg/día), valaciclovir oral (2 g/6 h) o ganciclovir i.v. (5 mg/kg/día) (si no hay posibilidad de administración por vía oral) hasta un máximo de 3 meses (grado de evidencia AII).

Si se decide hacer profilaxis universal, tanto en pacientes seropositivos como en seronegativos para CMV, no es necesario hacer monitorización de la carga viral (PCR) ni de la antigenemia pp65 durante el tiempo que dura la profilaxis, ya que el riesgo de enfermedad durante este período es muy bajo y sólo debería hacerse investigación de viremia o antigenemia si el paciente desarrolla algún síntoma sugestivo de enfermedad por CMV durante este período. Un aspecto no aclarado es qué hacer una vez finalizada la profilaxis universal. En general se cree que se debe monitorizar la evolución de los pacientes mediante evaluación prospectiva mensual de antigenemia pp65 o de la carga viral (PCR).

Por último, debe recordarse que en pacientes con insuficiencia renal severa postrasplante (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) no está indicado el uso de ganciclovir o valganciclovir, dado que la vía de eliminación es exclusivamente renal. Razonablemente, la profilaxis o el tratamiento anticipado se pueden diferir hasta que el aclaramiento sea > 10 ml/min.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:s78-86.
- Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant.* 2005;5:218-27.
- Paya CV. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2001;32:596-603.
- Mazzulli T, Drew LW, Yen-Lieberman B, Jekic-McMullen D, Kohn DJ, Isada C, et al. Multicenter comparison of the digene hybrid capture CMV DNA assay (version 2.0), the pp65 antigenemia assay, and cell culture for detection of cytomegalovirus viremia. *J Clin Microbiol.* 1999;37:958-63.
- Caliendo AM, St. George K, Kao SY, Allegra J, Tan BH, LaFontaine R, et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: Clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2122-7.
- Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, San Juan R, Folgueira D, Andrés 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.
- 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.
- Sun HY, Wagener MM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant.* 2008;8:2111-8.
- Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD003774.
- Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2106-13.
- Balfour HH Jr, 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.
- Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valaciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valaciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:1462-70.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation.* 2011;27;91:237-44.

19. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Midtvedt K, Foss A, Asberg A, et al. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1899-908.
20. Len O, Gavalda J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, et al; RESITRA. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2008;46:20-7.
21. 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.
22. 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.
23. López-Medrano F, Rueda B, Lizasoain M, Juan RS, Folgueira D, Andrés A, et al. Preemptive therapy is not adequate for prevention of cytomegalovirus disease in pancreas-kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:400-4.
24. Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cisneros JM, Cordero E, Martín-Peña A, Sánchez B, Martín-Gandul C, et al. Therapeutic effect of the acquisition of cytomegalovirus-specific immune response during preemptive treatment. *Transplantation.* 2011;27;91:927-31.
25. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143:870-80.