



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Factores de riesgo de la enfermedad por citomegalovirus en el receptor de un trasplante de órgano sólido

Carlos Cervera^{a,*}, Mercé Gurguí^b y Carlos Lumbreras^c

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^cUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad por CMV
Factores de riesgo
Trasplante de órgano sólido
Discordancia serológica
Rechazo agudo del injerto
Inmunosupresión
Herpesvirus
Polimorfismos genéticos

Citomegalovirus (CMV) es el patógeno oportunista más importante en el paciente sometido a un trasplante de órgano, incrementando la mortalidad del paciente debido a efectos directos e indirectos. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad por CMV es la discordancia serológica para CMV entre donante y receptor (donante positivo y receptor negativo), que supone un riesgo de más del 50% de desarrollo de enfermedad por CMV si no se administra profilaxis. El uso de fármacos antivirales muy potentes para la profilaxis de esta complicación en pacientes de alto riesgo ha modificado las características de la enfermedad por CMV en esta población. Otros factores de riesgo clásicos para el desarrollo de enfermedad por CMV incluyen el desarrollo de rechazo agudo del injerto, tipo de órgano trasplantado, coinfección con otros herpesvirus y el tipo de inmunosupresores empleado. Recientemente se han descrito nuevos factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación que incluyen las variaciones de genotipo de CMV entre donante y receptor, y alteraciones genéticas de la inmunidad innata en el receptor. En esta revisión se abordan los factores de riesgo clásicos y los últimos hallazgos descritos para el desarrollo de enfermedad por CMV en el receptor de un trasplante de órgano.

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

Risk factors for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients

ABSTRACT

Keywords:

CMV disease
Risk factors
Solid organ transplant
Serological discordance
Acute graft rejection
Immunosuppression
Herpesvirus
Genetic polymorphisms

Cytomegalovirus (CMV) is the most important opportunistic pathogen in patients undergoing solid organ transplantation and increases mortality due to both direct and indirect effects. The most important risk factor for the development of CMV disease is discordant donor-recipient CMV serology (positive donor and negative recipient), which confers more than 50% risk of developing CMV disease if no prophylaxis is given. The use of highly potent antiviral agents for CMV prophylaxis in high-risk patients has changed the characteristics of CMV disease in this population. Other classical risk factors for CMV disease include acute graft rejection, the type of organ transplanted, coinfection with other herpesviruses and the type of immunosuppressive agents employed. New risk factors for this complication have recently been described, including variations in the CMV genotype between donor and recipient and genetic alterations in the recipient's innate immunity. The present review discusses classical risk factors and the latest findings reported on the development of CMV in organ transplant recipients.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccervera@clinic.ub.es (C. Cervera).

Introducción

Citomegalovirus (CMV) es el patógeno oportunista más importante en el paciente sometido a un trasplante de órgano. Se ha demostrado que el desarrollo de enfermedad por CMV ensombrece el pronóstico de estos pacientes debido a los fenómenos directos producidos por la infección y a efectos indirectos, la mayor parte de ellos inmunomediados. Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV postrasplante es fundamental para poder desarrollar estrategias preventivas eficientes.

Desde los inicios de los programas de trasplante se sabe que la situación inmunológica pretrasplante frente a CMV de donante y receptor es el condicionante mayor del riesgo de desarrollar enfermedad por CMV. Se han descrito, además, otros factores asociados a un incremento de riesgo de desarrollar enfermedad por CMV postrasplante hoy ya considerados clásicos. Sin embargo, recientemente, gracias a un mejor conocimiento de la fisiopatología y biología molecular de CMV, así como de los mecanismos inmunes para su control, se han descrito nuevos factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad por CMV. En esta revisión se describirán los factores de riesgo mayores para el desarrollo de esta complicación así como su estrategia preventiva y los nuevos factores de riesgo descubiertos en investigaciones más recientes. La tabla 1 resume los principales factores de riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV postrasplante.

Estado inmunológico frente a CMV de donante y receptor

El principal factor de riesgo para desarrollar una enfermedad por CMV en el postrasplante es la combinación de un receptor *naïve* para CMV que recibe un injerto procedente de un donante seropositivo para CMV (D+/R-). Dado que CMV permanece en latencia en monocitos y macrófagos presentes en diferentes órganos de la anatomía¹, en el momento del trasplante el receptor se enfrenta a CMV sin disponer de inmunidad específica y desarrolla una infección primaria por CMV. El riesgo de que el receptor desarrolle una enfermedad por CMV en la situación D+/R- se estima en más de un 50% si no se adoptan medidas preventivas². Un estudio de Sagedal et al³, en el que no se administró ningún tipo de profilaxis antiviral a los pacientes receptores de trasplante renal, mostró que el riesgo de enfermedad por CMV en pacientes D+/R- fue del 56 frente al 20% de los receptores seropositivos (independientemente, en este caso, de que el donante fuera seropositivo o seronegativo)³. Por otro lado, en el caso (poco frecuente en nuestro medio) de una combinación D-/R- en el que, además, las posibles transfusiones de sangre se realicen utilizando filtros leucocitarios, el riesgo de desarrollar infección por CMV tras el trasplante es muy bajo, pero no ausente². Es más, en el caso de que adquieran la infección, el comportamiento de ésta será muy parecido al de las situaciones D+/R-, con un alto riesgo de elevada replicación y aparición de síntomas.

La combinación D+/R- es más frecuente en pacientes jóvenes, ya que la seroprevalencia de CMV se incrementa con la edad. Un estudio epidemiológico en Estados Unidos mostró que a la edad de 6 años la seroprevalencia de CMV es del 36%, incrementándose al 91% en personas de 80 años o más⁴. En España, la seroprevalencia de CMV en mujeres en 1999 osciló entre el 42% a la edad de 2-5 años y el 79% a la edad de 31-40 años⁵. Este hecho hace que la infección viral, en general, y la enfermedad por CMV, en particular, sea más frecuente en pacientes más jóvenes (comparando las franjas de 18 años o menos, de 19 a 49 y de 50 o más), probablemente debido a una frecuencia de pacientes D+/R- superior⁶. En España, la frecuencia de pacientes D+/R- en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS) es de alrededor del 9-10%^{7,8}.

Para disminuir la elevada incidencia de enfermedad por CMV en la situación D+/R- se han adoptado diferentes medidas preventivas; éstas han disminuido o retrasado la aparición de enfermedad por

CMV en pacientes de alto riesgo, pero también han modificado los factores de riesgo y las características de esta complicación. Aunque este apartado se trata también en otras revisiones de esta sección, es importante profundizar en los esquemas de profilaxis para entender el cambio en los factores de riesgo de la enfermedad por CMV en pacientes de alto riesgo que reciben profilaxis. Valaciclovir se ha demostrado útil en la prevención de la enfermedad por CMV y de los episodios de rechazo agudo, tanto en pacientes D+/R- como en R+, en comparación con placebo⁹. En los noventa, el estándar para la profilaxis de la enfermedad por CMV fue el ganciclovir administrado por vía intravenosa (i.v.), tanto para los pacientes D+/R- como para pacientes que requerían el uso de fármacos deplecionadores de linfocitos, como el OKT3¹⁰⁻¹². En 1995 se aprobó la formulación de ganciclovir oral, que pasó a ser el estándar de profilaxis a finales de la década de los noventa¹³. Sin embargo, dada la baja biodisponibilidad de ganciclovir oral (6-10%), la dosis recomendada de ganciclovir oral sólo conseguía unos valores de ganciclovir en plasma del 40-50% a los alcanzados con la dosis recomendada de ganciclovir i.v., lo que podía favorecer la aparición de resistencias de CMV a ganciclovir^{14,15}. A principios de la década de 2000 aparece valganciclovir, fármaco con alta biodisponibilidad que consigue valores plasmáticos de ganciclovir similares a los obtenidos con ganciclovir i.v.¹⁶. Se ha demostrado que valganciclovir es no inferior a ganciclovir oral para la profilaxis de la enfermedad por CMV en pacientes con TOS de alto riesgo (D+/R-) durante un período de 100 días postrasplante¹⁷. El porcentaje de pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV tras la finalización de la profilaxis (enfermedad tardía por CMV) fue similar entre las 2 ramas de profilaxis. Sin embargo, destaca una alta incidencia de enfermedad tardía con invasión tisular en la rama de valganciclovir comparada con la de ganciclovir oral¹⁷. Este hecho es relevante, ya que el desarrollo de enfermedad tardía por CMV tras profilaxis se asocia de forma independiente a un incremento en la pérdida del injerto y la mortalidad del paciente^{18,19}. Una posible hipótesis para explicar el mayor riesgo de enfermedad tardía grave por CMV es que los fármacos antivirales más potentes no permiten la replicación de CMV e impiden el desarrollo de una respuesta inmune específica, a diferencia de fármacos como ganciclovir oral, que permitiría cierto grado de replicación de CMV²⁰. El hecho de que los pacientes que persisten con una serología negativa para CMV al final de la profilaxis con valganciclovir sean los que tienen mayor riesgo de enfermedad por CMV tardía refuerza esta hipótesis²¹.

Por lo tanto, la profilaxis con fármacos antivirales en pacientes con trasplante de alto riesgo es un factor asociado a enfermedad tardía por CMV, que es más importante de forma proporcional a la potencia del antiviral usado y que se asocia a un incremento en la mortalidad del paciente. Para disminuir este riesgo se han propuesto diferentes estrategias. La primera de ellas es el uso de la terapia anticipada en pacientes D+/R-. En un estudio prospectivo realizado en nuestro país, el uso de terapia anticipada fue eficaz en prevenir el desarrollo de enfermedad por CMV en 8 pacientes²². Otro estudio del mismo grupo mostró que, además, la generación de respuesta inmune específica se correlacionó con un mejor control virológico de la infección²³. Una crítica a esta aproximación preventiva es que el tratamiento anticipado requiere una monitorización estrecha. En un estudio en el que la monitorización de la replicación de CMV dependía de los clínicos a cargo del paciente, el cumplimiento con el protocolo de monitorización fue sólo del 47%²⁴. En el caso del paciente de alto riesgo, un fallo en la monitorización del paciente puede poner en peligro su vida, por lo que no puede hacerse una recomendación generalizada de esta profilaxis.

La segunda estrategia posible para disminuir la incidencia de enfermedad tardía en la situación D+/R- es retrasar el inicio de la profilaxis con el objetivo de conseguir una exposición precoz al virus y desarrollar inmunidad específica. En un estudio realizado en España, retrasar 14 días el inicio de la profilaxis con valganciclovir redujo de un 27% (con profilaxis iniciada inmediatamente después del tras-

Tabla 1

Evento	Riesgo	Comentarios
<i>Situación serológica de donante y receptor</i>		
D+/R+	Moderado (15-20% sin profilaxis)	Puede producirse enfermedad por CMV por: – Reactivación: dependerá de la intensidad de la inmunosupresión, del tipo de injerto y de la coinfección por otros virus – Infección transmitida por el donante: dependerá de la concordancia de los genotipos de gH o gB del donante y receptor
D-/R+	Moderado (15-20% sin profilaxis)	Se produce enfermedad por CMV por reactivación que dependerá de la intensidad de la inmunosupresión, del tipo de injerto y de la coinfección por otros virus
D+/R-	Alto (superior al 50% sin profilaxis o en torno al 20% con profilaxis)	El riesgo y espectro clínico de la enfermedad por CMV se modifica en función de la profilaxis administrada La replicación de CMV en el injerto está potentemente inducida por la aparición de rechazo agudo del injerto
D-/R-	Muy bajo (cercano al 0%)	Puede producirse enfermedad por CMV por infección exógena (persona-persona y transfusiones)
<i>Inmunosupresión</i>		
<i>Inducción</i>		
– OKT3	Incremento de riesgo	Inducción de linfopenia profunda
– Globulinas antilinfocitarias	Incremento de riesgo	Inducción de linfopenia profunda
– Basiliximab y daclizumab	Controvertido. Probablemente escaso incremento en el riesgo	
– Alemtuzumab	No incremento en el riesgo como tratamiento de inducción, pero incremento del riesgo cuando se usa en tratamiento de rechazo	Inducción de linfopenia profunda
<i>Mantenimiento</i>		
– Inhibidores de calcineurina	Incrementan la tasa de replicación del virus	Usados como referencia de inmunosupresión en los estudios actuales para evaluar el efecto sobre el riesgo de otros inmunosupresores
– Azatioprina		Muy poco utilizada en la actualidad
– Micofenolato	Incremento del riesgo de enfermedad (especialmente digestiva) en pacientes con trasplante renal	
– Inhibidores de la mTOR	Efecto protector del desarrollo de enfermedad por CMV	Probable interferencia en la síntesis de las proteínas de los viriones por inhibición de las cinasas
<i>Tipo de órgano injertado</i>		
	Mayor riesgo en:	Depende de la cantidad de tejido linfóide del injerto trasplantado con mayor cantidad de viriones de CMV
	– Trasplante intestinal	
	– Trasplante pulmonar	
	– Trasplante de páncreas	
	– Trasplante multivisceral	
<i>Coinfecciones virales</i>		
	Mayor riesgo de enfermedad por CMV cuando se produce replicación de HHV6 y HHV7	Facilitan la replicación de CMV debido a la secreción de citocinas (especialmente TNF α) durante la infección
<i>Rechazo agudo del injerto</i>		
	Incremento en el riesgo de enfermedad por CMV	Facilitan la replicación de CMV en el injerto debido a la secreción de citocinas (especialmente TNF α) durante el rechazo
<i>Alteraciones inmunológicas del receptor o del donante</i>		
Valores bajos de MBL o genotipos de MBL2 con baja producción de MBL	Incremento leve/moderado del riesgo de enfermedad	En trasplante hepático los valores de MBL dependen del genotipo del donante Los valores altos de MBL pueden incrementar el riesgo de enfermedad invasiva por CMV
Polimorfismos de TLR2	Incremento del riesgo de enfermedad por CMV	Falta de señalización intracelular de TLR2 por escaso reconocimiento de CMV
Polimorfismos de TLR4	Incremento del riesgo de enfermedad por CMV	Menor capacidad de generar linfocitos CD4+ y CD8+ específicos por menor capacidad de las células dendríticas en la presentación de antígenos de CMV
Hipogammaglobulinemia postrasplante	Incremento del riesgo de infección por CMV	Asociación en pacientes con trasplante cardíaco y no en otro tipo de trasplantes

CMV: citomegalovirus; gB: glucoproteína B; gH: glucoproteína H; HHV: herpes virus humano; MBL: lectina fijadora de manosa; mTOR: *mammalian target of rapamycin*.

plante) a un 5,5% el riesgo de enfermedad por CMV²⁵. Finalmente se ha propuesto prolongar la profilaxis en pacientes D+/R-. Un estudio comparó la administración de valganciclovir durante 3 o 6 meses postrasplante renal y/o pancreático en pacientes D+/R-, demostrando una reducción en la incidencia de enfermedad por CMV a los 12 meses (el 12,1 frente al 24,4%)²⁶. Los resultados del estudio IMPACT (profilaxis con valganciclovir 100 o 200 días postrasplante renal de alto riesgo) a 2 años muestran también una reducción en la incidencia de enfermedad por CMV en la rama de 200 días de profilaxis (el 21,3 frente al 38,7%)²⁷.

Variaciones genotípicas de CMV en donante y receptor

Clásicamente se considera que los pacientes D+/R- sufren primoinfecciones por CMV y los pacientes R+ sufren reactivaciones del virus derivadas de la inmunosupresión. Sin embargo, esta afirmación no es siempre cierta. Existen diversos genotipos de CMV en función de diversas glucoproteínas situadas en la cápside viral. Las glucoproteínas más estudiadas son la glucoproteína H (gH) y la B (gB). Ishibashi et al²⁸ analizaron los anticuerpos frente a la gH de 84 receptores y donantes de un trasplante renal seropositivos para CMV. De estos 84 pacientes, 45 tenían anticuerpos dirigidos contra el mismo epítipo de gH (concordantes) y 32 contra epítipos diferentes (discordantes). Cuando se realizó un trasplante con genotipos discordantes de CMV, la frecuencia de enfermedad por CMV fue significativamente mayor (el 28 frente al 9%) y el nivel de antigenemia fue significativamente más alto²⁸.

Un fenómeno similar sucede con la gB. La gB está codificada por el gen *UL55* de CMV y los polimorfismos de dicho gen confieren 4 genotipos distintos de gB (gB1-gB4)²⁹, siendo gB1 la más frecuente y gB4 la más infrecuente en receptores de trasplante³⁰. Manuel et al³¹ analizaron una muestra de 239 pacientes con TOS y enfermedad por CMV demostrando que hasta en un 49% de los casos la enfermedad por CMV era causada por virus mixtos, es decir, con diferentes genotipos de gB. Por otro lado, las infecciones mixtas tenían una carga viral más elevada y fueron más difíciles de erradicar.

Los resultados de estos estudios indican, por tanto, que alrededor de un 40% de los episodios de enfermedad por CMV en receptores D+/R+ es causado (al menos en parte debido a las infecciones mixtas) por virus procedentes del donante. Además, la enfermedad por CMV transmitida por el donante en pacientes D+/R+ es más grave que la producida por reactivación de una infección latente del receptor. Desde un punto de vista práctico, en la actualidad no se realizan determinaciones del genotipo de CMV entre donante y receptor, por lo que no se pueden aplicar medidas preventivas en este caso.

Inmunosupresión

La inmunosupresión requerida para evitar el desarrollo de un rechazo del injerto es la circunstancia común a todos los receptores de trasplante que condiciona que la enfermedad por CMV sea frecuente y se comporte como una complicación infecciosa potencialmente grave. Aun así, el riesgo de presentar una infección sintomática por CMV es diferente en función del esquema inmunosupresor empleado.

El tratamiento inmunosupresor postrasplante se puede dividir en 2 grandes epígrafes: a) terapia de inducción, y b) inmunosupresión de mantenimiento. La terapia de inducción tiene como objetivo evitar un rechazo precoz del injerto derivado de la presencia de una alta proporción de precursores de células T específica del donante presente en el receptor y derivado del daño tisular extenso por la propia agresión del acto quirúrgico³². Los agentes usados para el tratamiento de inducción tienen en común actuar disminuyendo la proporción de precursores de células T, disminuyendo la eficacia de presentación de antígenos, alterando el umbral de activación y/o disminuyendo el tráfico celular³³.

El OKT3 es un anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose al receptor CD3 induciendo una linfopenia profunda. Aunque hoy en día prácticamente no se utiliza, la administración de OKT3 se asocia a un riesgo incrementado de enfermedad por CMV en el postrasplante^{34,35}, llegando a una incidencia de hasta el 50% de los pacientes tratados en un estudio³⁶. Posteriormente se desarrolló el uso de anticuerpos antilinfocitarios policlonales derivados del conejo y equinos que se siguen utilizando en la actualidad en el tratamiento de inducción y de rescate. La timoglobulina incrementa también el riesgo de enfermedad por CMV postrasplante en terapia de inducción (de un 15,7 hasta un 28,3%)³⁷. Basiliximab y daclizumab son 2 anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor CD25 que no inducen linfopenia. En un metaanálisis del uso de estos 2 anticuerpos en pacientes con trasplante renal, la incidencia de infección por CMV no fue superior (riesgo relativo: 0,82)³⁸. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado multicéntrico que comparó globulina antilinfocitaria de ratón y basiliximab en el tratamiento de inducción en pacientes con trasplante renal, la incidencia de enfermedad por CMV fue significativamente superior en la rama de basiliximab (el 7,8 frente al 17,5%) con el mismo esquema de profilaxis³⁹. El recientemente incorporado alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 específico que induce una potente y sostenida depleción linfocitaria similar a la producida por globulinas antilinfocitarias de ratón⁴⁰. Alemtuzumab incrementa el riesgo de infección por CMV en pacientes de alto y bajo riesgo de forma similar al producido tras el uso de globulina antilinfocitaria y basiliximab, respectivamente⁴⁰. En un estudio observacional no comparativo, la incidencia de enfermedad por CMV en pacientes tratados con alemtuzumab fue sólo del 3%⁴¹. Sin embargo, alemtuzumab incrementa el riesgo de enfermedad por CMV cuando se utiliza para el tratamiento de episodios de rechazo agudo^{41,42}.

Con respecto a la terapia de mantenimiento, existen diversos grupos de fármacos utilizados: azatioprina y micofenolato mofetil inhiben la síntesis de nucleótidos, ciclosporina y tacrolimus inhiben la transcripción de citocinas, y los inhibidores de la mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*), sirolimus o rapamicina y everolimus, inhiben la transducción de la señal de factores de crecimiento³³.

Desde su introducción en el arsenal terapéutico, los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus, se han convertido en el estándar de tratamiento para la inmunosupresión en el paciente TOS. Por este motivo, la mayoría de los estudios de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV que incluyen inmunosupresores asumen que su efecto en dicho riesgo es nulo. Sin embargo, hay que decir que aunque ciclosporina y tacrolimus a dosis convencionales no suelen reactivar el CMV latente, sí pueden favorecer su tasa de replicación⁴³. El uso de micofenolato en el trasplante renal ha disminuido significativamente la incidencia de rechazo, aunque se acompaña de un aumento del riesgo de enfermedad por CMV, particularmente del tracto intestinal⁴⁴⁻⁴⁶, mientras que en otros tipos de trasplantes su asociación es menos concluyente. Hoy en día, dado que micofenolato se usa de forma generalizada en pacientes con trasplante renal y es un estándar de tratamiento, su asociación a enfermedad por CMV es menos clara⁷.

El uso de inhibidores de la mTOR se asocia a una disminución en la incidencia de enfermedad por CMV en receptores de trasplante^{7,47,48}. Este efecto protector podría deberse al bloqueo de los inhibidores de mTOR de ciertas cinasas responsables de la síntesis proteica celular que podrían impedir la síntesis de componentes de los viriones de CMV⁷.

Tipo de órgano trasplantado

El riesgo de desarrollar enfermedad por CMV es diferente en función del órgano trasplantado. La incidencia de enfermedad es más frecuente, y habitualmente más grave, en los trasplantes de intestino, páncreas y pulmón que en los de hígado, corazón y riñón. Esta

mayor incidencia de enfermedad por CMV en el trasplante intestinal y en el pancreático probablemente se debe a que ambos injertos tienen abundante tejido linfoido o macrófagos con una carga elevada de CMV latente o en replicación⁴⁹⁻⁵¹. La incidencia de enfermedad por CMV en trasplante intestinal se estima en un 40% de los pacientes⁵⁰, siendo la enfermedad por CMV frecuentemente debida a reactivación y con afectación gastrointestinal⁵². En pacientes con trasplante de páncreas, la incidencia de enfermedad por CMV puede ser de hasta el 33% de los pacientes⁵³. En receptores de trasplante de pulmón y combinado pulmón-corazón que no reciben profilaxis, la prevalencia de enfermedad por CMV oscila entre el 38 y el 75%⁵⁴, descendiendo hasta el 7,9% cuando se administra profilaxis con valganciclovir durante 120 días postrasplante⁵⁵.

Cabe añadir que los receptores de trasplante multivisceral tienen mayor riesgo de enfermedad por CMV por el mismo motivo antes referido^{51,56}.

Rechazo del injerto

El rechazo del aloinjerto es uno de los más potentes inductores de la replicación de CMV en latencia⁵⁷. Un estudio en pacientes con trasplante renal y hepático de alto riesgo (D+/R-) que recibían profilaxis con ganciclovir oral demostró que el desarrollo de rechazo agudo del injerto era el predictor más importante de enfermedad por CMV⁵⁸, lo cual demuestra que el rechazo del órgano favorece la replicación de CMV en el aloinjerto. Durante el rechazo agudo del injerto se secretan numerosas citocinas entre las que cabe destacar el TNF α ⁵⁹. Además, TNF α e interleucina 6 actúan inhibiendo la tolerancia del injerto⁶⁰. El TNF α es un potente inductor de la replicación de CMV y del paso de latencia a fase replicativa, estimulando la actividad de la región promotora de las células monocíticas⁶¹. También la replicación de CMV es un estímulo para la secreción de citocinas, produciendo un desequilibrio Th1/Th2 que puede perpetuar el ciclo de rechazo y replicación viral⁶².

Coinfecciones con otros virus

Algunos estudios observacionales en trasplante hepático y renal han demostrado que la reactivación y replicación de otros beta-herpesvirus como los herpes virus humanos tipo 6 y 7 (HHV6 y HHV7) se asocia con la enfermedad por CMV⁶³⁻⁶⁷. Dicha asociación sería debida al efecto inmunomodular que poseen estos 3 herpesvirus. Igual que CMV, HHV6 induce la secreción de TNF α ⁶⁸ que, como se ha mencionado previamente, es un potente estimulador de la replicación de CMV⁶¹. Aunque HHV7 ha sido menos estudiado, se cree que su papel en la fisiopatología de la replicación por CMV es similar al del HHV6.

Factores relacionados con el sistema inmune del receptor

Se ha relacionado la deficiencia o alteración de algunos receptores de la inmunidad innata con el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV postrasplante. La lectina fijadora de manosa (MBL) es una proteína del tipo C-lectina, sintetizada en el hígado y que circula en forma oligomérica en sangre, con alta afinidad para fijarse a los carbohidratos presentes en una gran variedad de bacterias, hongos, virus y parásitos⁶⁹. Una vez reconocidos y fijados a los microorganismos, los complejos formados por MBL y MASP-2 median la opsonofagocitosis directa de dichos patógenos⁷⁰ y activan el complemento por la vía de las lectinas, una vía distinta a la vía clásica y la alternativa, cuyo nexo común es la formación de la convertasa del C3⁷¹. Ciertos polimorfismos en el gen *MBL2*, el gen que codifica la MBL, condicionan los valores plasmáticos de la proteína⁷². Se han relacionado tanto los valores disminuidos de MBL en sangre como la presencia de polimorfismos genéticos de *MBL2* asociados a valores séricos disminuidos de MBL con un mayor riesgo de enfermedad por CMV postrasplante. Un estudio en pacientes con trasplante renal de alto riesgo (D+/R-) mostró

que los valores disminuidos de MBL en plasma se asocian a mayor riesgo de enfermedad por CMV⁷³. Sin embargo, otros 2 estudios en pacientes con trasplante renal midiendo concentraciones de MBL en suero ofrecieron resultados discordantes^{74,75}. En pacientes con trasplante renal, también se ha observado una tendencia a un incremento de riesgo de enfermedad por CMV en función del genotipo de *MBL2*, siendo el riesgo más alto en los pacientes portadores de un genotipo asociado a valores muy bajos de MBL⁷⁶. En pacientes con trasplante hepático, los valores de MBL postrasplante están determinados por el genotipo *MBL2* del donante⁷⁷. En receptores de trasplante hepático los resultados son también controvertidos existiendo asociación en un estudio⁷⁸, mientras que otros no hallan una relación entre MBL y enfermedad por CMV⁷⁹⁻⁸¹. Independientemente del papel de MBL en el riesgo de enfermedad por CMV, se ha descrito que los pacientes con genotipos asociados a valores elevados de MBL tendrían mayor riesgo de desarrollar una enfermedad con invasión tisular mientras que los valores disminuidos se asociarían con mayor frecuencia a enfermedad por CMV no invasiva⁸².

Los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLR) son proteínas transmembrana que reconocen también estructuras repetitivas en la superficie de patógenos y que generarán una serie de señales intracelulares que conducirán a la generación de serie de respuestas inmunes (secreción de citocinas, incremento de la expresión de moléculas de coestimulación, etc.) necesarias para una apropiada inducción de las respuestas adaptativas mediadas por células T⁸³. El polimorfismo Arg753Gln de *TLR2* se ha asociado a un incremento del riesgo de enfermedad por CMV y a una replicación más alta del virus en pacientes con trasplante hepático⁸⁴. Esto es debido a que la presencia del polimorfismo condiciona una parálisis en la señalización intracelular de TLR2 en células expuestas a la glucoproteína B de CMV⁸⁵. Aunque TLR4 no está implicado en el reconocimiento de CMV, se ha asociado el polimorfismo de TLR4 con el desarrollo de enfermedad por CMV postrasplante renal^{76,86}. Esta asociación puede ser explicada porque los ligandos de TLR4 incrementan la capacidad de las células dendríticas para presentar los antígenos de CMV, resultando en un mayor número de linfocitos CD4+ y CD8+ específicos, que en el caso de un TLR4 anormal serían insuficientes⁸⁷.

Por último, la hipogammaglobulinemia postrasplante cardíaco se ha asociado a una mayor incidencia de infección por CMV, que es máxima cuando la cifra de inmunoglobulinas en el postrasplante es < 350 mg/dl⁸⁸. En pacientes trasplantados cardíacos con hipogammaglobulinemia y enfermedad por CMV recurrente, la administración de inmunoglobulinas inespecíficas i.v. puede ser útil para el tratamiento⁸⁹. La asociación de hipogammaglobulinemia y enfermedad por CMV no se ha encontrado en pacientes receptores de trasplante hepático⁹⁰.

Conflicto de intereses

C. Cervera ha recibido honorarios por realizar ponencias para Roche Farma.

El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sinclair J, Sissons P. Latent and persistent infections of monocytes and macrophages. *Intervirology*. 1996;39:293-301.
- Rubin RH. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2001;3 Suppl 2:1-5.
- Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000;70:1166-74.
- Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1143-51.
- De Ory F, Ramírez R, García Comas L, León P, Sagues MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol*. 2004;19:85-9.

6. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients--an analysis of USRDS data. *Am J Transplant.* 2007;7:653-61.
7. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortún J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;47:875-82.
8. Cervera C, Pineda M, Linares L, Marcos MA, Esteve C, Antón A, et al. Impact of valganciclovir prophylaxis on the development of severe late-cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39:2228-30.
9. 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.
10. Winston DJ, Imagawa DK, Holt CD, Kaldas F, Shaked A, Busuttill RW. Long-term ganciclovir prophylaxis eliminates serious cytomegalovirus disease in liver transplant recipients receiving OKT3 therapy for rejection. *Transplantation.* 1995;60:1357-60.
11. Noble S, Faulds D. Ganciclovir. An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs.* 1998;56:115-46.
12. Seu P, Winston DJ, Holt CD, Kaldas F, Busuttill RW. Long-term ganciclovir prophylaxis for successful prevention of primary cytomegalovirus (CMV) disease in CMV-seronegative liver transplant recipients with CMV-seropositive donors. *Transplantation.* 1997;64:1614-7.
13. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group [corrected]. *Lancet.* 1997;350:1729-33.
14. Pescovitz MD, Pruett TL, Gonwa T, Brook B, McGory R, Wicker K, et al. Oral ganciclovir dosing in transplant recipients and dialysis patients based on renal function. *Transplantation.* 1998;66:1104-7.
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;356:645-9.
16. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2811-5.
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. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Kuhr CS, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Late-onset cytomegalovirus disease in liver transplant recipients despite antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2004;78:1390-6.
19. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;46:840-6.
20. Singh N. Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: advantages of preemptive therapy. *Rev Med Virol.* 2006;16:281-7.
21. 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.* 2005;5:1065-70.
22. Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cordero E, Martín-Pena A, García-Prado E, Gentil MA, Gómez-Bravo MA, 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.
23. Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cisneros JM, Cordero E, Martín-Pena A, Sánchez B, Martín-Gandul C, et al. Therapeutic effect of the acquisition of cytomegalovirus-specific immune response during preemptive treatment. *Transplantation.* 2011;91:927-33.
24. Kunzle N, Petignat C, Francioli P, Vogel G, Seydoux C, Corpataux JM, et al. Preemptive treatment approach to cytomegalovirus (CMV) infection in solid organ transplant patients: relationship between compliance with the guidelines and prevention of CMV morbidity. *Transpl Infect Dis.* 2000;2:118-26.
25. San Juan R, Yebra M, Lumbreras C, López-Medrano F, Lizasoain M, Meneu JC, et al. A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/R-) solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2009;23:666-71.
26. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2449-58.
27. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010;90:1427-31.
28. Ishibashi K, Tokumoto T, Tanabe K, Shirakawa H, Hashimoto K, Kushida N, et al. Association of the outcome of renal transplantation with antibody response to cytomegalovirus strain-specific glycoprotein H epitopes. *Clin Infect Dis.* 2007;45:60-7.
29. Chou SW, Dennison KM. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization-related epitopes. *J Infect Dis.* 1991;163:1229-34.
30. Manuel O, Pang XL, Humar A, Kumar D, Doucette K, Preiksaitis JK. An assessment of donor-to-recipient transmission patterns of human cytomegalovirus by analysis of viral genomic variants. *J Infect Dis.* 2009;199:1621-8.
31. 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;49:1160-6.
32. Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation.* 2006;82:593-602.
33. Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Immunosuppression and infection in transplant recipients. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2007;25:143-54.
34. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. Ortho Multicenter Transplant Study Group. *N Engl J Med.* 1985;313:337-42.
35. Whiting JF, Rossi SJ, Hanto DW. Infectious complications after OKT3 induction in liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:563-70.
36. Hooks MA, Perlino CA, Henderson JM, Millikan WJ Jr, Kutner MH. Prevalence of invasive cytomegalovirus disease with administration of muromonab CD-3 in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Ann Pharmacother.* 1992;26:617-20.
37. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation.* 2003;75:844-51.
38. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation.* 2004;77:166-76.
39. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355:1967-77.
40. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, First MR, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2011;364:1909-19.
41. 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.
42. Baez Y, Girón F, Nino-Murcia A, Rodríguez 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.
43. Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AV, 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.
44. 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.
45. 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.
46. Muñoz MA, Andrés A, Gallego R, Morales E, Morales JM, Aguado JM, et al. Mycophenolate mofetil immunosuppressive therapies increase the incidence of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34:97.
47. Viganò M, Dengler T, Mattei MF, Poncelet A, Vanhaecke J, Vermes E, et al. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:23-30.
48. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Marcos MA, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* Apr 27.
49. Kirklín 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.
50. 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.
51. Kaufman DB, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA, Koffron AJ, Fryer JP, et al. Risk factors and impact of cytomegalovirus disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2001;72:1940-5.
52. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, Di Benedetto F, De Ruvo N, Masetti M, et al. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. *Transplantation.* 2005;80:1742-8.
53. Lumbreras C, Fernández I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995;20:514-20.
54. Alexander BD, Tapson VF. Infectious complications of lung transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2001;3:128-37.
55. Monforte V, López C, Santos F, Zurbano F, De la Torre M, Solé A, et al. A multicenter study of valganciclovir prophylaxis up to day 120 in CMV-seropositive lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:1134-41.
56. Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy.* 2010;30:144-57.
57. Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4849-60.
58. Razonable RR, Rivero A, Rodríguez 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.

59. Warle MC, Farhan A, Metselaer HJ, Hop WC, Van der Plas AJ, Kap M, et al. In vitro cytokine production of TNF α and IL-13 correlates with acute liver transplant rejection. *Hum Immunol.* 2001;62:1258-65.
60. Shen H, Goldstein DR. IL-6 and TNF- α synergistically inhibit allograft acceptance. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1032-40.
61. Fietze E, Prosch S, Reinke P, Stein J, Docke WD, Staffa G, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. The role of tumor necrosis factor. *Transplantation.* 1994;58:675-80.
62. Cervera C, Filella X, Linares L, Pineda M, Esteva C, Antón A, et al. TH1/TH2 cytokine release pattern during in vivo cytomegalovirus disease in solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39:2233-5.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Desjardin JA, Gibbons L, Cho E, Supran SE, Falagas ME, Werner BG, et al. Human herpesvirus 6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients at risk for primary cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 1998;178:1783-6.
67. Kidd IM, Clark DA, Sabin CA, Andrew D, Hassan-Walker AF, Sweny P, et al. Prospective study of human betaherpesviruses after renal transplantation: association of human herpesvirus 7 and cytomegalovirus co-infection with cytomegalovirus disease and increased rejection. *Transplantation.* 2000;69:2400-4.
68. Flamand L, Gosselin J, D'Addario M, Hiscott J, Ablashi DV, Gallo RC, et al. Human herpesvirus 6 induces interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. *J Virol.* 1991;65:5105-10.
69. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1496-505.
70. Kuhlman M, Joiner K, Ezekowitz RA. The human mannose-binding protein functions as an opsonin. *J Exp Med.* 1989;169:1733-45.
71. Vorup-Jensen T, Petersen SV, Hansen AG, Poulsen K, Schwaebel W, Sim RB, et al. Distinct pathways of mannan-binding lectin (MBL)- and C1-complex autoactivation revealed by reconstitution of MBL with recombinant MBL-associated serine protease-2. *J Immunol.* 2000;165:2093-100.
72. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol.* 2002;56:630-41.
73. 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.
74. Ghods FJ, Solgi G, Amirzargar AA, Nikbin B, Ghods AJ. High frequency of clinically significant infections and cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients with serum mannose-binding lectin deficiency. *Iran J Kidney Dis.* 2009;3:28-33.
75. Sagedal S, Thiel S, Hansen TK, Mollnes TE, Rollag H, Hartmann A. Impact of the complement lectin pathway on cytomegalovirus disease early after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:4054-60.
76. 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;83:1493-500.
77. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, De Knijff P, Van Hoek B, Verspaget HW, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2005;129:408-14.
78. De Rooij BJ, Van der Beek MT, Van Hoek B, Vossen AC, Hove WR, Roos A, et al. Mannose-binding lectin and ficolin-2 gene polymorphisms predispose to cytomegalovirus (re)infection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 2011;55:800-7.
79. De Rooij BJ, Van Hoek B, Ten Hove WR, Roos A, Bouwman LH, Schaapherder AF, et al. Lectin complement pathway gene profile of donor and recipient determine the risk of bacterial infections after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 2010;52:1100-10.
80. Worthley DL, Johnson DF, Eisen DP, Dean MM, Heatley SL, Tung JP, et al. Donor mannose-binding lectin deficiency increases the likelihood of clinically significant infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009;48:410-7.
81. Cervera C, Balderramo D, Suárez B, Prieto J, Fuster F, Linares L, et al. Donor mannose-binding lectin gene polymorphisms influence the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1217-24.
82. Cervera C, Lozano F, Linares L, Antón A, Balderramo D, Suárez B, et al. Influence of mannose-binding lectin gene polymorphisms on the invasiveness of cytomegalovirus disease after solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:2259-61.
83. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature immunology.* 2001;2:675-80.
84. 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;44:1315-20.
85. Brown RA, Galewski JH, Razonable RR. The R753Q polymorphism abrogates toll-like receptor 2 signaling in response to human cytomegalovirus. *Clin Infect Dis.* 2009;49:e96-9.
86. Ducloux D, Deschamps M, Yannaraki M, Ferrand C, Bamouid J, Saas P, et al. Relevance of Toll-like receptor-4 polymorphisms in renal transplantation. *Kidney Int.* 2005;67:2454-61.
87. Lore K, Betts MR, Brenchley JM, Kuruppu J, Khojasteh S, Perfetto S, et al. Toll-like receptor ligands modulate dendritic cells to augment cytomegalovirus- and HIV-1-specific T cell responses. *J Immunol.* 2003;171:4320-8.
88. Yamani MH, Avery RK, Mawhorter SD, Young JB, Ratliff NB, Hobbs RE, et al. Hypogammaglobulinemia following cardiac transplantation: a link between rejection and infection. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:425-30.
89. Sarmiento E, Fernández-Yáñez J, Muñoz P, Palomo J, Rodríguez-Molina JJ, Bermejo J, et al. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: use of intravenous immunoglobulin replacement therapy in relapsing CMV disease. *Int Immunopharmacol.* 2005;5:97-101.
90. 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.