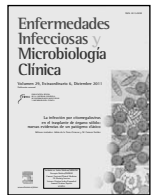




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Esquemas de prevención de la infección por citomegalovirus: terapia anticipada frente a profilaxis universal

Elisa Cordero Matía^{a,*} y Óscar Len^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Citomegalovirus
Trasplante de órgano sólido
Prevención
Profilaxis universal
Tratamiento anticipado

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por citomegalovirus (CMV), ésta sigue siendo una importante causa de morbilidad en el receptor de trasplante de órgano sólido (TOS). Las 2 principales estrategias para la prevención de la enfermedad por CMV son la profilaxis universal y el tratamiento anticipado. Ambas estrategias, comparadas con placebo, son eficaces en la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de TOS, según varios metaanálisis, y cada una de ellas presenta ventajas e inconvenientes. No obstante hay pocos estudios que hayan comparado ambas aproximaciones a la prevención de la enfermedad por CMV en el receptor de TOS. En este artículo se realiza una revisión de las indicaciones de cada una de estas estrategias y de los principales estudios donde se fundamentan.

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

Prevention of cytomegalovirus infection: preemptive therapy versus universal prophylaxis

ABSTRACT

Keywords:

Cytomegalovirus
Solid organ transplantation
Prevention
Universal prophylaxis
Preemptive treatment

Despite the advances made in the diagnosis and treatment of cytomegalovirus (CMV) infection, this pathogen continues to cause substantial morbidity in solid organ transplant (SOT) recipients. The two main strategies for the prevention of CMV disease are universal prophylaxis and preemptive therapy. Several meta-analyses have found that both strategies are effective in the prevention of CMV disease in SOT recipients compared with placebo, each with its own advantages and disadvantages. Nevertheless, few studies have compared the two approaches to CMV disease in SOT recipients. The present article provides a review of the indications of each of these strategies and the main studies on which they are based.

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

Introducción

A pesar de los avances en el tratamiento y diagnóstico de la infección por citomegalovirus (CMV), ésta sigue siendo una importante causa de morbilidad en el receptor de trasplante de órgano sólido (TOS)¹. A los numerosos síndromes clínicos que ocasiona en los receptores de trasplante por acción directa hay que añadir los efectos atribuibles a la acción indirecta de CMV sobre el receptor, que se asocian con reducción de la supervivencia a largo plazo del injerto y del receptor^{2,3}.

Las 2 principales estrategias para la prevención de la enfermedad por CMV son la profilaxis universal y el tratamiento anticipado. La profilaxis universal consiste en administrar un antiviral eficaz a todos los pacientes de riesgo, aun en ausencia de sospecha clínica y datos microbiológicos de infección. El tratamiento anticipado consiste en el inicio de tratamiento antiviral en los pacientes que presenten replicación asintomática de CMV, detectada por la monitorización regular en sangre de amplificación de ácidos nucleicos o antigenemia viral. Una vez que la replicación viral alcanza un determinado umbral se inicia tratamiento antiviral para prevenir la progresión a una enfermedad sintomática. Ambas estrategias, comparadas con placebo, son eficaces en la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de TOS según varios metaanálisis⁴⁻⁶ y cada una de ellas presenta ventajas e inconvenientes. No obstante, hay pocos estudios que

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcordero@cica.es (E. Cordero Matía).

hayan comparado ambas aproximaciones a la prevención de la enfermedad por CMV en el receptor de TOS.

Profilaxis

La profilaxis universal se basa en la administración de un tratamiento antiviral a todos los receptores de un TOS con riesgo de desarrollar una enfermedad por CMV (o a un grupo concreto) de forma precoz tras el trasplante y durante un período determinado. Se consideran de alto riesgo (incidencia de enfermedad superior al 50%) los receptores seronegativos para CMV trasplantados con un donante seropositivo o los receptores seropositivos de órganos con abundante tejido linfoide, reservorio de CMV, como el pulmón o el intestino. El resto de receptores seropositivos se consideran de bajo riesgo (incidencia aproximada del 10 al 15%). En los receptores seronegativos de donante seronegativo (menos del 1% de los casos), el método más eficaz para evitar el contagio es transfundir hemoderivados de donantes seronegativos o pobres en leucocitos. Otras situaciones de riesgo, en las que cabe contemplar la profilaxis, son el tratamiento del rechazo agudo con altas dosis de corticosteroides (incidencia de enfermedad del 65%) o tras la administración de timoglobulina (incidencia de enfermedad alrededor del 30%).

Los beneficios de la profilaxis universal se han demostrado en ensayos clínicos, en los cuales se ha comparado esta estrategia frente a no profilaxis o placebo. En estos ensayos, la administración de profilaxis se ha asociado con una reducción de la incidencia de enfermedad por CMV de entre el 58-80%. La profilaxis presenta, además, ventajas adicionales a la propia prevención de la enfermedad por CMV, como evitar la reactivación de otros herpesvirus como el virus del herpes humano 6 o la disminución de los efectos indirectos relacionados con CMV. Diversos metaanálisis han demostrado que la profilaxis se asocia a una disminución de la incidencia de pérdida del injerto y de la aparición de infecciones oportunistas, y a una mejora de la supervivencia^{5,6}. Sin embargo, esta estrategia presenta problemas potenciales, como la aparición de enfermedad tardía o de resistencias⁷.

Los fármacos que se han utilizado en la profilaxis de la enfermedad por CMV incluyen ganciclovir, valganciclovir, aciclovir, valaciclovir e inmunoglobulinas (tabla 1). Ganciclovir tiene presentación tanto oral como intravenosa (i.v.), si bien la primera no está disponible en nuestro país. Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir que mejora la biodisponibilidad de este último (el 60 frente al 9%). Se han realizado diversos ensayos aleatorizados multicéntricos, que comparan ganciclovir, valganciclovir y valaciclovir⁸⁻¹⁰. En un ensayo (PV16000) con 372 receptores de TOS (renal, hepático y cardíaco) seronegativos para CMV de donantes seropositivos se comparó la profilaxis durante 3 meses de ganciclovir oral frente a valganciclovir. La incidencia de enfermedad por CMV, de forma global, a los 6 y 12 meses fue comparable en las 2 ramas (el 17,2% para valganciclovir frente al 18,4% para ganciclovir a los 12 meses). Sin embargo, se observó una mayor incidencia de enfermedad específica del órgano en los receptores de trasplante hepático en la rama de valganciclovir¹⁰. Por este motivo, algunos autores no lo recomiendan en este contexto; además, existe una alerta de seguridad por parte de la Food and Drug Administration¹¹. En un ensayo más reciente (estudio IMPACT) se comparó la profilaxis con valganciclovir en 318 receptores de trasplante renal de alto riesgo (receptores seronegativos de donantes seropositivos) durante 100 días frente a 200. La incidencia de enfermedad por CMV a los 2 años de seguimiento fue del 38,7 frente al 21,3%¹². En el caso del trasplante pulmonar, los datos existentes también sugieren que la incidencia de la enfermedad por CMV es elevada con cortos períodos de profilaxis y disminuye si son de 6 meses o superiores^{13,14}. El aciclovir tiene menor actividad frente a CMV y ya se demostró en los primeros estudios comparativos que era inferior a ganciclovir¹⁵. Sin embargo, la dosis de aciclovir utilizada en ese primer trabajo era baja (1,2 g/día)¹¹. Otros estudios comparativos de aci-

Tabla 1

Antivirales utilizados actualmente en la profilaxis de la enfermedad por citomegalovirus

Antiviral	Dosis	Observaciones
Valganciclovir	900 mg 1 vez al día	Administración sencilla, leucopenia
Ganciclovir intravenoso	5 mg/kg 1 vez al día	Requiere acceso venoso, leucopenia
Valaciclovir	2 g cada 6 h	Neurotoxicidad, exceso pastillas

clovir frente a ganciclovir presentan diferentes problemas en su diseño, como diferentes factores de riesgo para desarrollar enfermedad por CMV entre las poblaciones a comparar¹⁶, utilizar aciclovir en ambas ramas¹⁷ o utilizar la vía i.v. sólo para ganciclovir¹⁸. Por lo tanto, para algunos autores no existe evidencia suficiente para decidir que ganciclovir o su profármaco, valganciclovir, sea superior a aciclovir en profilaxis¹¹. A pesar de todo ello, actualmente, aciclovir no se recomienda de forma específica para la profilaxis frente a CMV¹⁹⁻²¹.

La eficacia de la profilaxis basada en la administración de inmunoglobulinas no se ha estudiado mayoritariamente en ensayos aleatorizados, doble ciego, por lo que la evidencia al respecto es pobre, a pesar de su utilización en determinados programas de trasplante torácico asociadas a los antivirales²². Por otra parte, la inmunización activa con vacunas desarrollada a partir de las cepas Towne y Toledo no ha demostrado ser eficaz. Actualmente se investiga en vacunas a partir de glucoproteínas recombinante de la envoltura viral (gB y gH)²³.

Aunque los beneficios de la profilaxis frente a los efectos indirectos relacionados con la infección por CMV no se han podido demostrar de forma concluyente, un estudio objetivó que valaciclovir a la dosis de 8 g/día administrado durante 90 días reducía la incidencia de rechazo agudo en receptores seronegativos para CMV⁹.

Cabe resaltar que la profilaxis se recomienda basándose en las dosis establecidas, tal y como refleja la tabla 1, y ajustadas a función renal. Un metaanálisis ha considerado la administración de valganciclovir a dosis de 450 mg/día por su eficacia equivalente en cuanto a la profilaxis, pero con menor incidencia de leucopenia y de rechazo agudo respecto a la dosis de 900 mg/día²⁴.

La resistencia a ganciclovir se asocia, en parte, a la administración de profilaxis, especialmente durante períodos prolongados o a dosis bajas. Otros factores de riesgo serían la serodiscordancia donante/receptor, una inmunosupresión elevada o el trasplante pulmonar. La incidencia de este problema se sitúa alrededor del 1,9% en profilaxis con ganciclovir e inferior con valganciclovir^{10,25}.

El principal problema con la profilaxis frente a CMV es la enfermedad tardía, definida como la aparecida tras la retirada de la profilaxis antiviral. Si la profilaxis la usamos por un período de 3 meses, la enfermedad tardía ocurre entre el tercer y el sexto mes tras el trasplante, con una incidencia estimada del 17 al 37% entre los receptores seronegativos de donantes seropositivos^{10,12}. La enfermedad tardía contribuye a un aumento tanto en la morbilidad como en la mortalidad²⁶. La aparición tardía de enfermedad por CMV probablemente se deba a una alteración en la reconstitución inmune dependiente de los linfocitos T específicos frente al virus en relación con la ausencia de exposición debida a la supresión de la replicación de éste por parte del antiviral. Los factores de riesgo relacionados con este problema son la serodiscordancia donante/receptor frente a CMV, la intensidad de la inmunosupresión y el rechazo²⁷. Esta complicación se debería controlar mediante la monitorización de la carga viral tras la finalización de la profilaxis, aunque su periodicidad e, incluso, su utilidad están por establecer²⁸ o con la prolongación de la profilaxis por períodos superiores a 3 meses, como por ejemplo se ha observado en el caso de serodiscordancia en trasplante renal al prolongarla a 6 meses¹².

Tratamiento anticipado

El principio básico del tratamiento anticipado es detectar la presencia de replicación viral antes del desarrollo de síntomas, momento en el que se administraría el tratamiento antiviral para prevenir la progresión de la infección²⁹⁻³¹. Con el tratamiento anticipado se realiza una monitorización de la replicación viral a intervalos regulares con el objetivo de detectar viremias asintomáticas.

Una vez que la replicación viral alcanza un determinado umbral se inicia tratamiento antiviral para prevenir la progresión a una enfermedad sintomática. El tratamiento anticipado tiene las ventajas potenciales de exponer a fármacos antivirales sólo a los pacientes con riesgo elevado de desarrollar enfermedad y, con ello, reducir toxicidad y coste. Sin embargo, el éxito de esta estrategia de prevención estriba en un adecuado seguimiento de los pacientes en lo que respecta a la técnica diagnóstica empleada, la frecuencia y la duración de la monitorización de la viremia, así como en una correcta elección de los candidatos a dicha estrategia de prevención.

Tanto la detección de antigenemia pp65 como la técnica de PCR cuantitativa se pueden utilizar para guiar el tratamiento anticipado. La técnica de antigenemia pp65 detecta el antígeno pp65 del virus en los leucocitos de sangre periférica mediante inmunofluorescencia indirecta; sin embargo, tiene como inconvenientes que la muestra debe ser procesada en las 6-8 h siguientes a la extracción, la imposibilidad de su aplicación en pacientes neutropénicos y que su interpretación es subjetiva. La PCR a tiempo real (RT-PCR) de CMV ha demostrado ser útil para el diagnóstico de la infección por CMV y monitorización de la respuesta al tratamiento antiviral. Esta técnica también ofrece algunas ventajas sobre otras técnicas de PCR, como sensibilidad, rapidez, amplio intervalo de linealidad y riesgo reducido de contaminación³². La RT-PCR ofrece una mayor sensibilidad que la detección de antigenemia pp65. Estudios comparativos realizados en receptores de TOS de alto riesgo objetivaron que en el 42,6% de las determinaciones, la RT-PCR de CMV era positiva y la detección de antigenemia era negativa, mientras que en ningún caso ocurrió lo contrario³³. Por esta razón, y dado que para guiar el tratamiento anticipado es recomendable el uso de una técnica muy sensible, especialmente en las poblaciones de alto riesgo, parece razonable recomendar el empleo de estos métodos moleculares, aunque el empleo de la antigenemia continúa siendo aceptable.

Para guiar el tratamiento anticipado es necesario establecer un punto de corte a partir del cual ha de iniciarse el tratamiento antiviral; sin embargo, no hay puntos de corte estandarizados y universalmente aceptados, por lo que cada centro debe validar su propio punto de corte para el tratamiento anticipado.

La frecuencia óptima de monitorización no está establecida y dependerá del riesgo de enfermedad por CMV que tenga el paciente. En general, en pacientes de alto riesgo la periodicidad será semanal durante los primeros 100 días y quincenal de los días 100 a 180³⁴. En pacientes de bajo riesgo la periodicidad de la determinación sería bisemanal hasta la semana 14 y posteriormente mensual hasta el sexto mes³⁵.

Aunque la recidiva de la viremia es frecuente tras el tratamiento anticipado, ésta generalmente se soluciona con un nuevo curso de tratamiento. En pacientes de alto riesgo la frecuencia de recidiva de la viremia ocurre hasta en el 40%³¹.

Casi todos los estudios de tratamiento anticipado han sido realizados en receptores de trasplante renal, hepático o cardíaco. En el trasplante pulmonar, intestinal y renopancreático, la eficacia y seguridad del tratamiento anticipado no ha sido bien estudiada, por lo que no se recomienda su uso.

Diversos estudios han mostrado que el tratamiento anticipado es eficaz en la reducción de la enfermedad por CMV en el receptor de TOS^{19,31,35}.

Payá et al²⁹, en un ensayo clínico realizado en receptores de trasplante hepático, demostraron que el tratamiento anticipado con gan-

ciclovir oral reducía la incidencia de enfermedad por CMV respecto a placebo (el 12 frente al 0%). Esta reducción también ocurría en pacientes de alto riesgo (R-/D+) (el 35 frente al 0%).

Otro estudio realizado en receptores de trasplante renal mostró cómo el uso de tratamiento anticipado con ganciclovir oral reducía en pacientes con antigenemia positiva el riesgo de enfermedad por CMV³⁶.

En pacientes de alto riesgo para la enfermedad por CMV, el tipo de estrategia de prevención de CMV está debatido, pero en general se inclinan por la realización de profilaxis sobre el tratamiento anticipado^{15,20}; sin embargo, en el grupo de pacientes de bajo riesgo, fundamentalmente conformado por receptores de hígado, corazón o riñón con serología positiva frente a CMV, el tratamiento anticipado es la estrategia recomendada¹⁵.

Un estudio realizado en receptores de trasplante hepático en los que se usó como estrategia de prevención el tratamiento anticipado mostró que con un seguimiento adecuado, el riesgo de enfermedad por CMV era el mismo en pacientes de alto y bajo riesgo para CMV³¹.

Un metaanálisis incluyó 10 ensayos (476 pacientes), de los cuales en 6 se comparaba el tratamiento anticipado con placebo o tratamiento estándar (tratamiento de la enfermedad por CMV sintomática), en 3 el tratamiento anticipado respecto a profilaxis antiviral y en 1 el tratamiento anticipado por vía oral frente a i.v. Comparado con placebo o tratamiento estándar, el tratamiento anticipado reducía de forma significativa (un 71%) el riesgo de enfermedad por CMV, pero no el de rechazo ni el de mortalidad. No se observaron diferencias en cuanto a incidencia de enfermedad por CMV, rechazo o mortalidad cuando se comparaba el tratamiento anticipado con la profilaxis, aunque estos últimos tenían más riesgo de leucopenia³⁷.

Un beneficio del tratamiento anticipado es una menor incidencia de enfermedad tardía por CMV. La enfermedad tardía por CMV, definida como la que ocurre más allá de los primeros 3 meses del trasplante, es una complicación frecuente con profilaxis con valganciclovir y es excepcional en los pacientes que reciben tratamiento anticipado, incluidos los receptores de alto riesgo³⁸. Aunque no están bien definidas las razones de este hecho, es posible que la replicación viral controlada que ocurre con el tratamiento anticipado permita una exposición antigénica que permita el desarrollo de inmunidad específica de CMV, que es crítica para el control a largo plazo del virus. Recientemente, BenMarzouk-Hidalgo et al³⁴ mostraron que la respuesta inmune específica se desarrolla de forma precoz, en una mediana de 12 semanas postrasplante, tras 1 o 2 episodios de replicación en todos los 21 receptores seronegativos de un órgano seropositivo que recibieron tratamiento anticipado con valganciclovir. Asimismo, las cargas virales fueron menores tras la adquisición de la inmunidad celular y una vez adquirida la respuesta inmune específica frente a CMV, ésta tuvo un efecto terapéutico frente a la infección por CMV, ya que los pacientes controlaron los posteriores episodios de replicación de CMV sin necesidad de tratamiento antiviral. Ningún paciente desarrolló enfermedad tardía por CMV. Este estudio tiene como limitación el escaso número de casos incluidos y la ausencia de grupo control; sin embargo, demuestra que la respuesta inmune específica es adquirida precozmente con tratamiento anticipado y que es potencialmente terapéutica. Por el contrario, un estudio realizado en pacientes de alto riesgo (D+/R-) mostró la ausencia de inmunidad específica durante el período de profilaxis, y que tan sólo el 38% de los pacientes desarrolló una respuesta inmune específica al año del trasplante, siempre precedida de viremia³⁹, lo cual justificaría la aparición de enfermedad por CMV tardía.

Un aspecto no aclarado es si la viremia controlada que ocurre con el tratamiento anticipado puede suponer un mayor riesgo de efectos indirectos en el paciente respecto a cuando se usa profilaxis universal. Un estudio realizado en receptores de trasplante hepático no observó diferencias en cuanto a la aparición de efectos indirectos (mortalidad, rechazo, otras infecciones) en pacientes de bajo y alto riesgo tratados con valganciclovir por viremias asintomáticas³¹.

Comparación tratamiento anticipado y profilaxis universal

Hay pocos estudios que comparen ambas estrategias. En un meta-análisis en el que se compara la eficacia de la profilaxis universal y el tratamiento anticipado con ganciclovir, se identificaron 17 ensayos clínicos de profilaxis universal y 9 de tratamiento anticipado con 1.560 y 457 pacientes incluidos, respectivamente. En total, las tasas de enfermedad por CMV en los grupos control, aproximadamente el 26%, fueron similares en todos los estudios. El riesgo relativo de enfermedad por CMV en el grupo de pacientes con tratamiento anticipado fue de 0,30 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,15-0,60) y con profilaxis, excluyendo pacientes de alto riesgo, fue del 0,34 (IC del 95%, 0,24-0,48), no observándose diferencias significativas en la incidencia de enfermedad por CMV, mortalidad o rechazo entre ambas estrategias. Sin embargo, no se podían extraer conclusiones con relación a la pérdida del injerto y las infecciones oportunistas por falta de datos⁶.

Otro metaanálisis, que compara placebo o ausencia de tratamiento con profilaxis universal y tratamiento anticipado, incluyendo 17 ensayos y 1.980 pacientes, mostró que ambas estrategias reducían la incidencia de enfermedad de órgano; sin embargo, el tratamiento anticipado no reducía el riesgo en los pacientes seronegativos para CMV pretrasplante y con inducción con anticuerpos. Ambas estrategias reducían el riesgo de rechazo, aunque sólo la profilaxis universal reducía de forma significativa el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas (*odds ratio* [OR]: 0,49; IC del 95%, 0,36-0,67) y muerte (OR: 0,62; IC del 95%, 0,40-0,96). La mayoría de los estudios incluidos en este metaanálisis son pequeños y abiertos, no incluyen todos los puntos finales y no muestran beneficios en la mortalidad por separado⁵.

Khoury et al⁴⁰, en un ensayo clínico en el que se aleatorizaban 49 receptores de trasplante renal por rama para recibir profilaxis con valganciclovir 900 mg/día durante 100 días o tratamiento anticipado (900 mg/12 h durante 21 días), no observaron diferencias en la incidencia de enfermedad por CMV y el coste entre ambas estrategias, incluyendo el subgrupo de pacientes de alto riesgo. Sólo se observó replicación tardía en los pacientes que recibían profilaxis (24%).

Kliem et al⁴¹, en un estudio comparativo realizado en receptores de trasplante renal, compararon profilaxis con valganciclovir con tratamiento anticipado con ganciclovir i.v. en 148 receptores de trasplante renal, observando una mayor frecuencia de infección por CMV en el grupo de tratamiento anticipado (el 51 frente al 18%), sin diferencias en el aclaramiento de creatinina al año. Sin embargo, la supervivencia del injerto a los 4 años fue menor en el grupo que padeció infección por CMV y en el que recibió tratamiento anticipado. Cuando se incluyó la muerte en el análisis, estas diferencias no fueron significativas.

La profilaxis universal presenta el beneficio de prevenir potencialmente la reactivación de otros herpesvirus, así como evitar la aparición de efectos indirectos y la necesidad de obtención de muestras repetidas para cuantificar la carga viral o antigenemia. Sin embargo, la exposición prolongada a fármacos antivirales puede suponer un mayor riesgo de aparición de resistencias y de toxicidad relacionada con el tratamiento antiviral. Además, la profilaxis universal se ha relacionado con la aparición de enfermedad tardía por CMV debido, probablemente, a un déficit en el desarrollo de inmunidad celular específica frente al virus⁴². Por otro lado, la terapia anticipada permite disminuir el coste y la toxicidad de los fármacos antivirales, y permite el desarrollo de inmunidad celular específica evitando el desarrollo de enfermedad tardía por CMV³³. Sin embargo, esta estrategia sólo puede realizarse si se asegura una monitorización estrecha de la replicación viral y por ello dependerá de la existencia de una adecuada logística en cada centro de trasplante (tabla 2).

Conclusiones

Ambas estrategias, profilaxis y tratamiento anticipado, han demostrado ser efectivas para la prevención de la enfermedad por CMV,

Tabla 2

Principales diferencias entre profilaxis y tratamiento anticipado

Estrategia	Ventajas	Inconvenientes
Profilaxis	Disminución de incidencia de enfermedades oportunistas	Aparición de enfermedad tardía
	Aumenta supervivencia del injerto	Mayor incidencia de resistencia antiviral
	Disminuye episodios de rechazo	Mayor riesgo de leucopenia
Tratamiento anticipado	Enfermedad tardía excepcional. Menores efectos secundarios	Logística complicada
	Menor coste	

cada una con sus ventajas e inconvenientes. Sin embargo, para los TOS de mayor riesgo, como el pulmonar y el intestinal, o el pediátrico, no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento anticipado, por lo que la profilaxis universal sería la estrategia de elección. En el resto de TOS ambas estrategias son adecuadas, si bien las guías se inclinan por la profilaxis para los receptores seronegativos de donante seropositivo (decisión basada en los datos disponibles que sugieren una mejor supervivencia del injerto y una mejor evolución clínica) y el tratamiento anticipado para los receptores seropositivos, siempre que la logística sea la adecuada para realizar el seguimiento¹⁹⁻²¹.

Conflicto de intereses

E. Cordero declara no tener ningún conflicto de intereses.

O. Len ha actuado como ponente para Pfizer, Novartis y Roche.

Bibliografía

- Rowshani AT, Bemelman FJ, Van Leeuwen EM, Van Lier RA, Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005;79:381-6.
- Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Dierkhising RA, Kremers WK, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1703-9.
- Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation*. 2006;81:1645-52.
- Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD003774.
- 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.
- Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis*. 2006;43:869-80.
- 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.
- 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. *Lancet*. 1997;350:1729-33.
- 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.
- 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.
- Kalil AC, Florescu DF. Why valganciclovir should not be indicated for liver recipients and high-dose aciclovir should not be removed from international cytomegalovirus guidelines. *Transplantation*. 2011;91:e8-9.
- 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.
- Humar A, Kumar D, Preiksaitis J, Boivin G, Siegal D, Fenton J, et al. A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5:1462-8.

14. Zamora MR, Nicolls MR, Hodges TN, Marquesen J, Astor T, Grazia T, et al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:1635-42.
15. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, Doran M, Murray BM, Neylan JF, et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2000;23:112-7.
16. Winston DJ, Wirin D, Shaked A, Busuttil RW. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients. *Lancet.* 1995;346:69-74.
17. Martín M, Mañez R, Linden P, Estores D, Torre-Cisneros J, Kusne S, et al. A prospective randomized trial comparing sequential ganciclovir-high dose acyclovir to high dose acyclovir for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation.* 1994;58:779-85.
18. Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral ganciclovir versus oral acyclovir after induction with intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients. *Transplantation.* 2003;75:229-33.
19. Humar A, Snyderman D; and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S78-86.
20. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010;89:779-95.
21. Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC/REIPI sobre el manejo de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:735-58.
22. Valantine H, Luikart H, Doyle R, Theodore J, Hunt S, Oyer P, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation.* 2001;72:1647-52.
23. Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E, Smith C, Osman M, Harber M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:1256-63.
24. Kalil AC, Mindru C, Florescu DF. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011;52:313-21.
25. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Roberts N, Macey K, Paya C, et al. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis.* 2004;189:1615-8.
26. 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.
27. 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.
28. Humar A, Paya C, Pescovitz MD, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, et al. Clinical utility of cytomegalovirus viral load testing for predicting CMV disease in D+/R- solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:644-9.
29. Paya CV, Wilson JA, Espy MJ, Sia IG, DeBernardi MJ, Smith TF, et al. Preemptive use of oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus infection in liver transplant patients: a randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2002;185:854-60.
30. Singh N, Yu VL. Preemptive therapy for cytomegalovirus. *Liver Transpl.* 2006;12:327.
31. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Mayher D, Tickerhoof L, Akoad M, et al. Valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus in cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients of cytomegalovirus-seropositive donor allografts. *Liver Transpl.* 2008;14:240-4.
32. Mengelle C, Pasquier C, Rostaing L, Sandres-Sauné K, Puel J, Berges L, et al. Quantitation of human cytomegalovirus in recipients of solid organ transplants by real-time quantitative PCR and pp65 antigenemia. *J Med Virol.* 2003;69:225-31.
33. Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cordero E, Martín-Peña A, García-Prado E, Gentil MA, Gómez-Bravo MA, et al. Prevention of cytomegalovirus disease using pre-emptive treatment after solid organ transplant in patients at high risk for cytomegalovirus infection. *Antivir Ther.* 2009;14:641-7.
34. 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;91:927-33.
35. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Gayowski T, Wagener MM, Cacciarelli TV. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: impact on viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation.* 2005;79:85-90.
36. 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.
37. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2006;81:139-45.
38. 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.
39. Abate D, Saldan A, Fiscon M, Cofano S, Paciolla A, Furian L, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T cell immune reconstitution revealed that baseline antiviral immunity, prophylaxis, or preemptive therapy but not antithymocyte globulin treatment contribute to CMV-specific T cell reconstitution in kidney transplant recipients. *J Infect Dis.* 2010;202:585-94.
40. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:2134-43.
41. 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.
42. 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;365:2105-15.