



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Prevención de la enfermedad por citomegalovirus en el trasplante de pulmón

Joan Gavalda^{a,*}, Víctor Monforte^b y Óscar Len^a

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

^bServicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Citomegalovirus
Trasplante de pulmón
Profilaxis

Los receptores de un trasplante de pulmón tienen un riesgo incrementado de infección o enfermedad por citomegalovirus (CMV). Al prevenir este acontecimiento podemos evitar los efectos indirectos relacionados, como son las infecciones fúngicas invasivas y la bronquiolitis obliterante, siendo esta última uno de los factores limitantes de la supervivencia de los pacientes. Las estrategias de prevención han conllevado una importante disminución en la incidencia de la enfermedad por CMV y de su mortalidad relacionada. Las dos principales estrategias para la prevención de la enfermedad por CMV son la profilaxis universal y la terapia anticipada. En el trasplante pulmonar, la eficacia y seguridad del tratamiento anticipado no ha sido bien estudiada, por lo que no se recomienda su uso. La profilaxis universal constituye la mejor estrategia para la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de pulmón. No hay un consenso en la comunidad científica acerca de la duración de la profilaxis, pero las guías 2011 de GESITRA-SEIMC/REIPI sobre prevención y tratamiento de la infección por CMV en pacientes trasplantados de órgano sólido recomiendan prolongar 6 meses posttrasplante con valganciclovir, excepto en los casos de D+/R-, que es hasta el año si existen dificultades de monitorización. El futuro de la prevención de la enfermedad por CMV debería pasar por las estrategias "immunoguiadas".

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

Prevention of cytomegalovirus disease in lung transplantation

ABSTRACT

Keywords:

Cytomegalovirus
Lung transplantation
Prophylaxis

Lung transplant recipients, more than other organ transplant recipients, are at particular risk for cytomegalovirus (CMV) infection and disease. CMV prevention avoids the indirect effects of this virus, such as opportunistic fungal infections and obliterative bronchiolitis, the latter being the major limiting factor in the long-term success of lung-transplantation. CMV prevention strategies have significantly reduced CMV disease and CMV-related mortality. Two major strategies are commonly used for CMV prevention: universal prophylaxis and preemptive therapy. In lung transplant recipients, the efficacy and safety of preemptive treatment have not been studied and therefore, cannot be recommended. Universal prophylaxis is the best strategy for preventing CMV disease in lung transplant recipients. There is no consensus on the optimal duration of prophylaxis, but the recently published GESITRA-SEIMC/REIPI 2011 Guidelines for the management of CMV infection in solid-organ transplant patients recommend 6 months posttransplantation. In D+/R- recipients, this period can be prolonged to 12 months if there are difficulties in monitoring at 6 months posttransplantation. The future of prevention will probably depend on immunoguided strategies.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gavaldasantapau@gmail.com (J. Gavalda).

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV) es la segunda causa más frecuente de infección después de la bacteriana en los receptores de un trasplante de pulmón. La incidencia sin profilaxis según la literatura médica ronda el 50%, una incidencia mucho más alta que en otro tipo de trasplantes. Este porcentaje puede acercarse al 75% de pacientes seronegativos que reciben un órgano seropositivo¹⁻³. Actualmente, a pesar de utilizar diferentes estrategias de prevención, la incidencia continúa siendo todavía elevada, y se sitúa entre el 5 y el 10% el primer año postrasplante⁴⁻⁸. Hay 2 factores que se consideran diferenciales respecto a otros trasplantes de órgano sólido (TOS), por un lado, es un sitio de latencia y recurrencia del CMV⁹⁻¹⁴ y, por otro, el pulmón está rodeado de gran cantidad de tejido linfático que se trasplanta con él y con ello gran cantidad de CMV latente^{3,15}.

Los factores de riesgo relacionados con la enfermedad por CMV son parecidos a otros tipos de trasplantes. Así, se han incriminado la utilización de anticuerpos antilinfocitarios, el receptor seronegativo para CMV que recibe un pulmón de un donante seropositivo, la replicación del virus herpes 6 y una carga viral de CMV elevada estando el paciente asintomático¹⁵. Recientemente, el grupo del Transplantation Institute, de la Universidad de Pittsburgh, ha descrito el genotipo IFN- γ +874T/T como un factor de riesgo independiente de la enfermedad por CMV y, en concreto, de la neumonitis¹⁶.

Los efectos directos de la infección por CMV asociados con una viremia elevada y definidos como enfermedad por CMV son del tipo síndrome viral (la más frecuente) y la afectación del injerto (circunstancia característica del TOS) y, por tanto, los receptores de un trasplante de pulmón tendrán con mayor frecuencia neumonitis. De forma infrecuente también se afecta el tracto gastrointestinal, siendo más frecuente la colitis. El diagnóstico de la infección y de la enfermedad por CMV está establecido internacionalmente a partir de un artículo de Ljungman et al¹⁷ y, posteriormente, a partir de un documento de consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante de la SEIMC¹⁸. La neumonitis por CMV tiene un comienzo insidioso y se manifiesta de forma inicial como un síndrome constitucional y fiebre. Posteriormente puede presentar taquipnea y disnea. La hipoxemia está siempre presente. En la exploración física sólo se hallará taquipnea. Ante un deterioro de la función respiratoria durante el tratamiento de una neumonitis por CMV se debe descartar primero rechazo agudo y superinfección por bacilos gramnegativos u hongos antes que mala evolución de la neumonitis por CMV. Las manifestaciones radiológicas son diversas, y lo más frecuente son infiltrados intersticiales y/o alveolares bilaterales en ambas bases. Los episodios más graves acontecen en los receptores seronegativos de donantes seropositivos (D+/R-). Característicamente, en las pruebas de función respiratoria, las de difusión pueden ser las únicas que se alteren¹⁵.

Además de la enfermedad, el CMV puede producir una serie de efectos indirectos que tienen relación con situaciones de inmunomodulación. Por un lado, inmunodeprime al paciente y lo hace más susceptible a infecciones oportunistas del tipo fúngicas invasivas¹⁹ y aumenta la incidencia de la infección por otros herpesvirus (HV6, HV7 y Epstein-Barr). Además, se ha demostrado que es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad linfoproliferativa postrasplante (*post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTL); por otro, inmunomodula, incrementado el riesgo de presentar un rechazo crónico del injerto^{3,15,20-25}. Sharples et al²⁶ realizaron una revisión sobre los factores de riesgo de bronquiolitis obliterante en los receptores de un trasplante de pulmón. Utilizando el parámetro más objetivo, como puede ser la neumonitis, hay 8 estudios en 7 centros con 543 pacientes que relacionan la neumonitis por CMV con la bronquiolitis obliterante. Por otra parte, estudios de 3 centros con 154 casos en 302 trasplantados no hallan esta correlación. Tres estudios parecen describir un descenso en la incidencia de bronquiolitis obliterante después del inicio de la profilaxis con ganciclovir²⁶. Aunque falta conocer

la respuesta definitiva a esta pregunta y, sobre todo, saber si la profilaxis con ganciclovir puede disminuir la incidencia de bronquiolitis obliterante, sí parece que hay una asociación entre la infección o la enfermedad por CMV y el rechazo crónico en el trasplante de pulmón.

El tratamiento de la infección/enfermedad por CMV se trata de forma más detallada en otro capítulo de esta monografía. Recientemente se ha publicado un estudio con los datos de una encuesta realizada a 59 programas de trasplante de todo el mundo evaluando diferentes aspectos de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por CMV²⁷. Para el tratamiento de la viremia por CMV, la frecuencia de los centros que utilizaron valganciclovir solo, ganciclovir intravenoso (i.v.) o este último seguido de valganciclovir fue similar. Es remarcable que en la mitad de los programas (47%) se disminuye la inmunosupresión al detectar una viremia por CMV²⁷. Para el tratamiento de la neumonitis por CMV se asocia ganciclovir i.v. a gammaglobulina específica frente a CMV o bien la de tipo hiperinmune. Los datos publicados en trasplante de pulmón son escasos, pero la evidencia que se puede extraer de forma indirecta de los estudios en receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos apoyaría la utilización de esta combinación^{18,27-34}.

La posibilidad de aparición de infección o enfermedad por cepas de CMV resistentes a antivirales, aunque es infrecuente, conlleva una morbilidad y mortalidad significativas. El mecanismo de resistencia a ganciclovir puede deberse a mutación en el gen *UL97*, *UL54* o ambos. La mutación en *UL54* puede condicionar resistencia a otros fármacos como cidofovir o foscarnet³⁵⁻⁴⁰. Sin embargo, la aparición de alta resistencia al ganciclovir ($ID_{50} \geq 30 \mu M$) conferida por alteraciones del gen de la polimerasa, se asocia a resistencia cruzada al cidofovir^{41,42}. Los datos generados en la bibliografía cuando se habla de resistencia se refieren, en la mayoría de las ocasiones, a resistencia a ganciclovir. La incidencia se cifra entre el 2,2 y el 15%, siendo mayor en los D+/R- (10,5-27%)^{33,43-49}. A diferencia de otros receptores de TOS, en el trasplante de pulmón también aparece en los R+ y pueden aparecer después exposiciones cortas a ganciclovir. La incidencia que aparece en el trasplante de pulmón puede ser debida a que el pulmón es una de las localizaciones de latencia del CMV; estos receptores están expuestos a un grado muy elevado de inmunosupresión y a exposiciones prolongadas de ganciclovir en forma de profilaxis, que en algunos casos puede estar incluso infradosificado. Por tanto podríamos plantear la hipótesis de que las cepas mutantes resistentes podrían seleccionarse a partir de cargas virales elevadas a nivel local o sistémico, en el contexto de una inmunidad específica citotóxica frente a CMV alterada (ausente o disminuida) en el contexto de una exposición prolongada a ganciclovir. Los factores de riesgo para la aparición de infección o enfermedad por cepas de CMV resistentes a antivirales son el seroestatus D+/R-, la sobreinmunosupresión y la exposición prolongada (quizás infradosificada) a antivirales¹⁵. En la figura 1 se detalla un posible algoritmo para el tratamiento de los pacientes con sospecha de infección o enfermedad por CMV resistente.

En caso de resistencia a ganciclovir y foscarnet, se recomienda administrar cidofovir. Recientemente se ha publicado el primer caso en un receptor de un trasplante de pulmón con una enfermedad por CMV diseminada con neumonitis, retinitis y afectación gastrointestinal con demostración de resistencia genotípica por mutaciones en los genes *UL97* y *UL54* y fracaso terapéutico a ganciclovir, diversas pautas con foscarnet, leflunomida, dosis altas de IgCMV y artemether/lumefantrine tratado con éxito con un nuevo antiviral anti-CMV en fase de desarrollo denominado AIC246⁵⁰. Este fármaco pertenece a una nueva clase de antivirales no-nucleósidos anti-CMV de la familia de las 3,4 dihydro-quinazolininas con un nuevo mecanismo de acción, mediante la inhibición de la formación y liberación de nuevos virus infectivos interfiriendo con la formación de los concatémeros de CMV ejerciendo su efecto a nivel del complejo enzimático HCMV terminase^{51,52}.

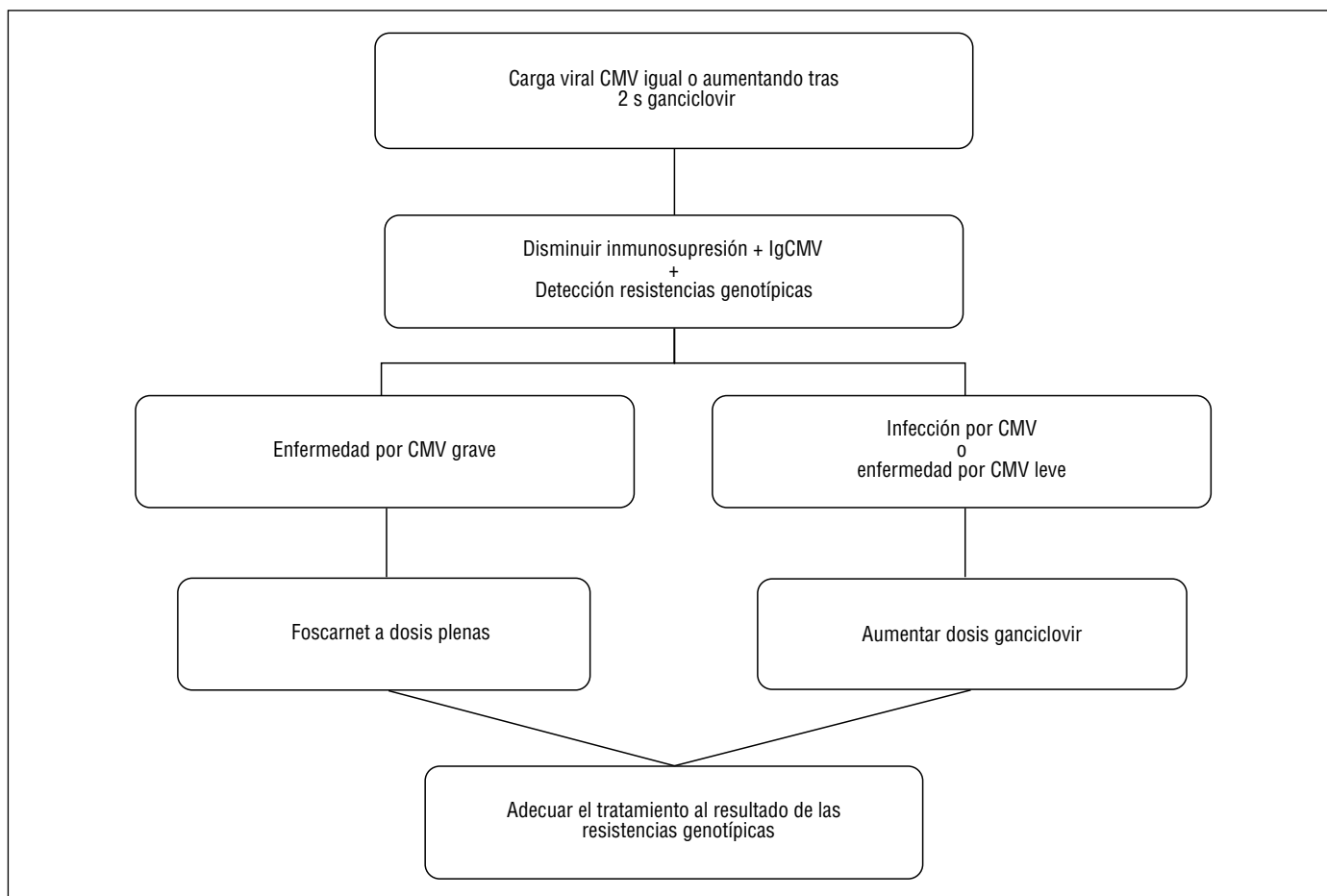


Figura 1. Algoritmo de decisión y tratamiento de la sospecha de infección/enfermedad por citomegalovirus (CMV) resistente.

Prevención de la enfermedad por CMV

Profilaxis

En el trasplante de pulmón es difícil realizar recomendaciones puesto que la mayoría de estudios son de cohorte y no existen estudios aleatorizados bien controlados. En general, en estos estudios se demuestra que la profilaxis, ya sea con ganciclovir i.v. u oral, o con valganciclovir, retrasa la aparición de la enfermedad por CMV. Sin embargo, se evidencia la aparición de enfermedad tardía por CMV incluso tras profilaxis mantenidas durante los primeros 6 meses postrasplante^{1,2,53,54}. Las cifras de los estudios puestos en común que se realizaron entre los años noventa y el final de siglo demuestran que la profilaxis con ganciclovir i.v. administrado un mínimo de 3 meses postrasplante retrasaba la aparición de la infección/enfermedad por CMV siendo la incidencia de infección cercana al 60% y la de enfermedad al 40%⁵⁵. Algunos estudios con ganciclovir oral (3 g/día) han mostrado una incidencia de enfermedad similar a la formulación i.v., aunque con una mayor viremia de brecha y mayor frecuencia de resistencia⁵⁶.

La excelente biodisponibilidad de valganciclovir permite obviar la necesidad de utilizar la vía i.v. durante períodos largos, manteniendo concentraciones plasmáticas elevadas después de su administración oral. En este tipo de trasplante, los únicos estudios donde se ha disminuido la incidencia de enfermedad por CMV a tasas cercanas al 5% anual han basado su estrategia en realizar profilaxis universal durante 6 meses y, posteriormente, tratamiento anticipado durante 1 año^{6,8}. Zamora et al⁸ determinaron la seguridad y eficacia de valganciclovir en receptores de un trasplante de pulmón. Noventa receptores de un trasplante de pulmón que sobrevivían más de 30 días reci-

bieron gammaglobulina anti-CMV asociada a ganciclovir i.v. y, cuando se iniciaba la ingesta oral, valganciclovir 450 mg/12 h hasta completar 180, 270 o 365 días, respectivamente, como profilaxis. Posteriormente, los pacientes fueron monitorizados y tratados al diagnosticarse una infección significativa. Los resultados se compararon con un grupo histórico (140 pacientes) que recibieron dosis altas de aciclovir después de ganciclovir i.v. + gammaglobulina anti-CMV. La enfermedad por CMV fue significativamente menor en el grupo con valganciclovir (el 2,2 frente al 20%; $p < 0,01$). No se observaron diferencias al prolongar más de 180 días la duración de la profilaxis, aunque en un 32% de los pacientes hubo de retirarse el fármaco ante la aparición de leucopenia.

Posteriormente, en el estado español se realizó un estudio⁶ que incluyó 66 receptores de trasplante pulmonar que recibieron profilaxis universal con valganciclovir 900 mg/día durante 120 días para, posteriormente, realizar tratamiento anticipado en los pacientes que tenían una infección significativa. Estos pacientes se compararon con un grupo histórico que recibió profilaxis con ganciclovir oral con la misma estrategia, siendo la incidencia de enfermedad por CMV en el grupo que recibió valganciclovir del 7,9%, en comparación con el 16% del grupo que recibió ganciclovir oral. Sin embargo, el empleo de valganciclovir se asoció con mayor riesgo de leucopenia y de retirada por efectos adversos.

Jaksch et al⁵ realizaron un estudio en el que compararon un grupo de 15 pacientes de alto riesgo (D+/R-) que recibieron valganciclovir (900 mg/día) durante 3 meses, frente a otro grupo al que se administró valganciclovir durante 1 año, evidenciándose en este último grupo una disminución en la incidencia de viremia (el 75 frente al 33%), de enfermedad por CMV (el 44 frente al 13%) y de rechazo agudo (el 26 frente al 5%). Palmer et al⁷ realizaron un ensayo multicéntrico,

aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que compararon la eficacia de una pauta de profilaxis extendida con valganciclovir oral 900 mg/día durante 12 meses frente a una pauta de 3 meses. En este estudio se evidenció una significativa reducción en la incidencia de enfermedad por CMV (el 4 frente al 32%; $p < 0,001$), infección por CMV (el 10 frente al 64%; $p < 0,001$) y en la carga viral al diagnóstico de enfermedad por CMV (3.200 frente a 110.000 copias/ml; $p = 0,009$). La incidencia de rechazo agudo, infecciones oportunistas, efectos adversos y mutaciones de resistencia a ganciclovir fue similar en ambos grupos. Sin embargo, a pesar de ser un estudio aleatorizado y doble ciego, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que en el grupo comparador se empleó valganciclovir durante 3 meses aunque la práctica habitual de la mayoría de grupos de trasplante es de 6 meses y, lo que es más importante, el período de seguimiento del grupo tratado durante 1 año fue tan sólo de 30 días.

Recientemente, Valentine et al²⁵ han publicado un estudio que incluyó 90 receptores de trasplante pulmonar a los que se administró valganciclovir 900 mg/día de forma indefinida, obteniéndose una incidencia de neumonitis por CMV del 2% con una mediana de 4 años de tratamiento. Sin embargo, no se evidenció una disminución en la incidencia de bronquiolitis obliterante a los 5 años, que fue del 50%, similar a la de la mayoría de las series publicadas. El grupo del Transplantation Institute, de la Universidad de Pittsburgh, presentó, en el último ICAAC de 2011 en Chicago, su experiencia con 26 receptores de un trasplante de pulmón D+/R- con esta estrategia de profilaxis que iniciaron en el año 2008. La duración media de la profilaxis y del seguimiento de los pacientes fue de 19 meses (0,5-39 meses) y 33 meses (10-39 meses), respectivamente. La incidencia global de infección/enfermedad por CMV fue del 42% (mediana de aparición postrasplante 10 meses [0,6-21]) y 8% (mediana de aparición postrasplante 22 meses [17-28]), respectivamente. Tres pacientes (12%) tuvieron viremia de brecha. Al retirar la profilaxis (media 1 mes [0,2-4]), 10 pacientes (31%) presentaron una viremia⁵⁷ o una enfermedad por CMV (neumonitis, colitis). Todos tuvieron una respuesta favorable al tratamiento con ganciclovir, pero el 60% de los pacientes presentó nuevos episodios de viremia. La neutropenia apareció en el 96% (25/26) de los pacientes, tuvo que administrarse factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en el 69% (18/26) de las ocasiones y fue la causa de la retirada del fármaco en el 75% (9/12) de los pacientes. Por todo ello, los autores concluyen que esta estrategia no parece ser válida para la prevención de la enfermedad por CMV en esta población.

Por otro lado, aunque el papel de la gammaglobulina hiperinmune ha sido evaluado en diversos estudios con resultados contradictorios^{25,58-60}, hay publicaciones recientes que parecen demostrar que la combinación de gammaglobulina específica con ganciclovir i.v. disminuye la incidencia de enfermedad por CMV. Valentine et al⁶¹ demostraron una menor incidencia de enfermedad por CMV, rechazo agudo y evolución a rechazo crónico a los 12 y 24 meses en los pacientes en los que se empleó la combinación en comparación con los que se administró ganciclovir en solitario. De la misma forma, otros estudios con controles históricos también han comunicado resultados favorables con la combinación⁶².

La infección CMV puede aparecer durante la profilaxis con ganciclovir y puede llegar a ser diagnosticada en casi una tercera parte de los pacientes si se monitoriza la carga viral durante este período⁸. Por ello es recomendable monitorizar, con las técnicas disponibles en cada centro (rt-PCR/antigenemia), durante la profilaxis a estos pacientes con el fin de diagnosticar viremias de brecha y tratar, si se precisa.

Tratamiento anticipado

En el trasplante pulmonar, la eficacia y seguridad del tratamiento anticipado no ha sido bien estudiada, por lo que no se recomienda su

uso (DII). Aunque diferentes estudios realizados en esta población parecen demostrar que esta estrategia podría ser válida de forma secuencial al empleo inicial de profilaxis universal (BII), el uso del tratamiento anticipado supone un riesgo para el paciente, ya que la primera infección diagnosticada podría ser una infección grave, como una neumonitis.

Recomendaciones

1. En el trasplante pulmonar, la eficacia y seguridad del tratamiento anticipado no ha sido bien estudiada, por lo que no se recomienda su uso (DII).

2. Los pacientes D-/R- se consideran de bajo riesgo, por lo que no se recomienda el empleo de profilaxis frente a CMV en esta población (DI). En estos pacientes deben emplearse productos sanguíneos deplecionados de leucocitos y procedentes de donantes seronegativos, recomendándose su monitorización virológica convencional. Cuando se detecte una primoinfección se procederá a aplicar el tratamiento estándar (ver apartado de tratamiento) (BII).

3. La profilaxis universal constituye la mejor estrategia para la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de pulmón (AII). Se recomienda ganciclovir i.v. en dosis de 5 mg/kg/24 h hasta que se tolere la vía oral, seguido de valganciclovir a dosis de 900 mg/día hasta cumplir 6 meses después del trasplante (AII). Esta estrategia es válida tanto en los D+/R- como en los R+ (AII). En el caso de los D+/R-, algunos grupos de trasplante prolongan la profilaxis hasta el año después del trasplante.

4. Debido a que la exposición a valganciclovir y ganciclovir depende totalmente de la eliminación por la orina, la dosis administrada deberá ajustarse estrictamente al aclaramiento de creatinina (tabla 1).

5. No se debe reducir la dosis de ganciclovir/valganciclovir por efectos secundarios como leucopenia. Antes se considerará la reducción de dosis de otros fármacos mielotóxicos, como los derivados del ácido micofenólico, los inhibidores mTOR, la azatioprina y el trimetoprim-sulfametoxazol (BIII). En caso de ser necesaria la retirada debería iniciarse monitorización de la carga viral 2 veces por semana.

6. En leucopenias graves (recuento de neutrófilos $< 1.000/\mu\text{l}$) deberá iniciarse G-CSF (BIII).

7. Hay evidencias que sugieren beneficios del empleo de gammaglobulina específica frente a CMV. Consideramos que esta gammaglobulina puede utilizarse en función de las características del paciente (p. ej., evolución clínica o estado de inmunosupresión) (BII).

8. Durante la profilaxis se recomienda monitorización de antigenemia o carga viral por PCR cada 2 semanas o, en su defecto, en cada visita médica con el fin de descartar viremias de brecha que pudieran implicar un mayor riesgo de aparición posterior de CMV resistente a

Tabla 1

Dosis recomendadas en profilaxis y tratamiento (incluido tratamiento anticipado) de ganciclovir intravenoso, ganciclovir oral y valganciclovir

ClCr (ml/min)	Ganciclovir i.v. ^a	Valganciclovir
> 70	5 mg/kg/día ^b	900 mg/día
60-69	2,5 mg/kg/día	900 mg/día
50-59	2,5 mg/kg/día	450 mg/día
40-49	1,25 mg/kg/día	450 mg/día
25-39	1,25 mg/kg/día	450 mg/48 h
10-24	0,625 mg/kg/día	450 mg/2 × semana
< 10	0,625 mg/kg 3 × semana (tras hemodiálisis)	

ClCr: aclaramiento de creatinina; i.v.: intravenoso.

^aEn tratamiento: dosis cada 12 h.

^b6 mg/kg/día (lunes a viernes).

ganciclovir. En el caso de diagnosticarse una viremia de brecha debería incrementarse la dosis de valganciclovir a 900 mg/12 h y monitorizarse la carga viral semanalmente para disminuir la dosis a 900 mg/día tras la negativización (AII).

9. Finalizada la profilaxis se recomienda iniciar tratamiento anticipado en caso de infección significativa con valganciclovir (900 mg/12 h), siempre que no haya una viremia de alto grado, en cuya circunstancia se iniciará el tratamiento con ganciclovir i.v. (5 mg/kg/12 h i.v.) (AII).

- En situación /R+ deberá valorarse individualmente la necesidad de iniciar tratamiento anticipado dependiendo del grado de viremia y de inmunosupresión, del estado clínico del paciente y del injerto, del tiempo después del trasplante en que aparece la infección, de la posible toxicidad hematológica propia y añadida a otros inmunosupresores o antibióticos (micofenolato, inhibidores de la m-Tor, cotrimoxazol, β -lactámicos, etc.), y la posibilidad de seguimiento clínico del paciente y monitorización frecuente al menos 2 veces por semana los primeros 15 días para ver cómo evoluciona la carga viral (AIII).
- En situación D+/R– o en pacientes con mayor grado de inmunosupresión se podrá valorar la posibilidad de tratamiento anticipado siempre que exista la evidencia de replicación viral (AIII).
- Además de iniciar tratamiento anticipado, siempre que se evidencie una viremia asintomática debería evaluarse el tratamiento inmunosupresor para intentar disminuirlo en la medida de lo posible (AIII).
- La terapia anticipada puede prolongarse hasta la obtención de una determinación negativa de antigenemia o carga viral, aunque en pacientes D+/R– o en trasplantes de alto riesgo sería recomendable la obtención de 2 determinaciones negativas de forma consecutiva (CIII).

10. La monitorización se realizará en cada visita médica hasta el segundo año postrasplante, a excepción de la situación D+/R–, donde debería ser al menos cada 2 semanas hasta el noveno mes postrasplante. En caso de no poder monitorizar a estos pacientes, la profilaxis podría prolongarse hasta el año postrasplante (AIII).

11. En situaciones en las que resulte necesario aumentar la inmunosupresión se recomienda monitorización de carga viral por PCR cuantitativa. La frecuencia de dicha monitorización se realizará basándose en las características del paciente, siendo al menos de una vez al mes (CIII).

12. En pacientes que reciben anticuerpos antilinfocitarios o anticuerpos monoclonales como OKT3 o alentuzumab deben emplearse profilaxis con fármacos antivirales (AI). No hay datos concluyentes sobre la duración, dosis óptima y el fármaco que debe emplearse. En esta indicación se ha empleado tanto ganciclovir i.v. como valganciclovir oral. Esta estrategia puede ser considerada igualmente en los casos de tratamiento del rechazo con altas dosis de esteroides (CIII).

Conclusiones

La profilaxis de la enfermedad por CMV en los receptores de un trasplante de pulmón es una cuestión controvertida en la que se debería seguir investigando y realizando ensayos clínicos con el fin de conseguir una estrategia más eficaz, menos costosa y más segura. En la actualidad, la posibilidad de cuantificar la respuesta linfocitaria citotóxica frente a CMV abre una nueva perspectiva al plantearse investigar en estrategias de prevención de la enfermedad por CMV inmunoguiadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Duncan SR, Grgurich WF, Iacono AT, Burckart GJ, Yousem SA, Paradis IL, et al. A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:146-52.
2. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, Storch GA, Anderson D, Raab S, et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1017-23.
3. Gavalda J, Román A. Infection in lung transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:639-49.
4. Aguilar-Guisado M, Gavalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant.* 2007;7:1989-96.
5. Jaksch P, Zweytick B, Kerschner H, Hoda AM, Keplinger M, Lang G, et al. Cytomegalovirus prevention in high-risk lung transplant recipients: comparison of 3- vs 12-month valganciclovir therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:670-5.
6. Monforte V, López C, Santos F, Zurbano F, De la Torre M, Sole 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.
7. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:761-9.
8. 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.
9. Zamora MR. DNA viruses (CMV, EBV, and the Herpesviruses). *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:454-70.
10. Bohm V, Seckert CK, Simon CO, Thomas D, Renzaho A, Gendig D, et al. Immune evasion proteins enhance cytomegalovirus latency in the lungs. *J Virol.* 2009;83:10293-8.
11. Shlobin OA, West EE, Lechtzin N, Miller SM, Borja M, Orens JB, et al. Persistent cytomegalovirus-specific memory responses in the lung allograft and blood following primary infection in lung transplant recipients. *J Immunol.* 2006;176:2625-34.
12. Koffron AJ, Hummel M, Patterson BK, Yan S, Kaufman DB, Fryer JP, et al. Cellular localization of latent murine cytomegalovirus. *J Virol.* 1998;72:95-103.
13. Baltesen M, Dreher L, Lucin P, Reddehase MJ. The establishment of cytomegalovirus latency in organs is not linked to local virus production during primary infection. *J Gen Virol.* 1994;75:2329-36.
14. Baltesen M, Messerle M, Reddehase MJ. Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *J Virol.* 1993;67:5360-6.
15. Gavalda J, Román A, Pahissa A. Risks and epidemiology of infections after lung or heart-lung transplantation. En: Snyderman DR, Bowden R, Ljungman P, editors. *Transplant Infections.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. p. 114-37.
16. Mitsani D, Nguyen MH, Girmata DM, Spichty K, Kwak EJ, Silveira FP, et al. A polymorphism linked to elevated levels of interferon-gamma is associated with an increased risk of cytomegalovirus disease among Caucasian lung transplant recipients at a single center. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:523-9.
17. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1094-7.
18. Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:735-58.
19. Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, Arroliga A, Stillwell PC, Avery RK, et al. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1998;26:753-5.
20. Snyderman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR. Update and review: state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43 3 Suppl:S1-17.
21. Manuel O, Kumar D, Moussa G, Chen MH, Pilewski J, McCurry KR, et al. Lack of association between beta-herpesvirus infection and bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2009;87:719-25.
22. Chmiel C, Speich R, Hofer M, Michel D, Mertens T, Weder W, et al. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;46:831-9.
23. Ruttman E, Geltner C, Bucher B, Ulmer H, Hofer D, Hangler HB, et al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. *Transplantation.* 2006;81:1415-20.
24. Bonatti H, Tabarelli W, Ruttman E, Kafka R, Larcher C, Hofer D, et al. Impact of cytomegalovirus match on survival after cardiac and lung transplantation. *Am Surg.* 2004;70:710-4.
25. Valentine VG, Weill D, Gupta MR, Raper B, Laplace SG, Lombard GA, et al. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:875-81.
26. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:271-81.
27. Zuk DM, Humar A, Weinkauff JG, Lien DC, Nador RG, Kumar D. An international survey of cytomegalovirus management practices in lung transplantation. *Transplantation.* 2010;90:672-6.

28. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med.* 1988;109:777-82.
29. Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:117-30.
30. Alexander BT, Hladnik LM, Augustin KM, Casabar E, McKinnon PS, Reichley RM, et al. Use of cytomegalovirus intravenous immune globulin for the adjunctive treatment of cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2010;30:554-61.
31. Alexander BT, Hladnik LM, Augustin KM, Casabar E, McKinnon PS, Reichley RM, et al. Use of cytomegalovirus intravenous immune globulin for the adjunctive treatment of cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2010;30:554-61.
32. Ljungman P, Engelhard D, Link H, Biron P, Brandt L, Brunet S, et al. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis.* 1992;14:831-5.
33. Isada CM, Yen-Lieberman B, Lurain NS, Schilz R, Kohn D, Longworth DL, et al. Clinical characteristics of 13 solid organ transplant recipients with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis.* 2002;4:189-94.
34. Zamora MR, Davis RD, Leonard C. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation.* 2005;80:157-63.
35. Chou S, Meichsner CL. A nine-codon deletion mutation in the cytomegalovirus UL97 phosphotransferase gene confers resistance to ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:183-5.
36. Chou S, Waldemer RH, Senters AE, Michels KS, Kemble GW, Miner RC, et al. Cytomegalovirus UL97 phosphotransferase mutations that affect susceptibility to ganciclovir. *J Infect Dis.* 2002;185:162-9.
37. Smith IL, Cherrington JM, Jiles RE, Fuller MD, Freeman WR, Spector SA. High-level resistance of cytomegalovirus to ganciclovir is associated with alterations in both the UL97 and DNA polymerase genes. *J Infect Dis.* 1997;176:69-77.
38. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, Martin BK, Lurain NS, Forman MS, et al. Mutations conferring foscarnet resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis.* 2003;187:777-84.
39. Méndez JC, Sia IG, Tau KR, Espy MJ, Smith TF, Chou S, et al. Novel mutation in the CMV UL97 gene associated with resistance to ganciclovir therapy. *Transplantation.* 1999;67:755-7.
40. Lurain NS, Weinberg A, Crumpacker CS, Chou S. Sequencing of cytomegalovirus UL97 gene for genotypic antiviral resistance testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2775-80.
41. Chou S, Lurain NS, Thompson KD, Miner RC, Drew WL. Viral DNA polymerase mutations associated with drug resistance in human cytomegalovirus. *J Infect Dis.* 2003;188:32-9.
42. Smith IL, Cherrington JM, Jiles RE, Fuller MD, Freeman WR, Spector SA. High-level resistance of cytomegalovirus to ganciclovir is associated with alterations in both the UL97 and DNA polymerase genes. *J Infect Dis.* 1997;176:69-77.
43. Mitsani D, Nguyen MH, Kwak EJ, Silveira FP, Vadnerkar A, Pilewski J, et al. Cytomegalovirus disease among donor-positive/recipient-negative lung transplant recipients in the era of valganciclovir prophylaxis. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:1014-20.
44. Reddy AJ, Zaas AK, Hanson KE, Palmer SM. A single-center experience with ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients: treatment and outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:1286-92.
45. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Humar A, Covington E. Clinical impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2005;7:166-70.
46. Limaye AP. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect.* 2002;17:265-73.
47. Bhorade SM, Lurain NS, Jordan A, Leischner J, Villanueva J, Durazo R, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:1274-82.
48. Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis.* 2002;185:20-7.
49. Kruger RM, Shannon WD, Arens MQ, Lynch JP, Storch GA, Trulock EP. The impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection after lung transplantation. *Transplantation.* 1999;68:1272-9.
50. Kaul DR, Stoelben S, Cober E, Ojo T, Sandusky E, Lischka P, et al. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *Am J Transplant.* 2011;11:1079-84.
51. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol.* 2011;85:10884-93.
52. Lischka P, Hewlett G, Wunberg T, Baumeister J, Paulsen D, Goldner T, et al. In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1290-7.
53. Gerbase MW, Dubois D, Rothmeier C, Spiliopoulos A, Wunderli W, Nicod LP. Costs and outcomes of prolonged cytomegalovirus prophylaxis to cover the enhanced immunosuppression phase following lung transplantation. *Chest.* 1999;116:1265-72.
54. Kelly JL, Albert RK, Wood DE, Raghu G. Efficacy of a 6-week prophylactic ganciclovir regimen and the role of serial cytomegalovirus antibody testing in lung transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59:1144-7.
55. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:1219-26.
56. Lefeuve S, Chevalier P, Charpentier C, Zekkour R, Havard L, Benammar M, et al. Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in thoracic transplant patients: retrospective study of efficacy, safety, and drug exposure. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:213-9.
57. Minces LR, Nguyen MH, Kwak EJ, Silveira FP, Abdel Massih RC, Shields RK, et al. Indefinite valganciclovir prophylaxis (VGC px) among D+/R- lung transplant (LTx) recipients reduces CMV disease but is limited by toxicity. V-497. In 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago 2011.
58. Kruger RM, Paranjothi S, Storch GA, Lynch JP, Trulock EP. Impact of prophylaxis with cytomegalovirus alone on the incidence of CMV viremia in CMV-seropositive lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:754-63.
59. Maurer JR, Snell G, DeHoyos A, Kesten S, Winton T. Outcomes of lung transplantation using three different cytomegalovirus prophylactic regimens. *Transplant Proc.* 1993;25:1434-5.
60. Gould FK, Freeman R, Taylor CE, Ashcroft T, Dark JH, Corris PA. Prophylaxis and management of cytomegalovirus pneumonitis after lung transplantation: a review of experience in one center. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:695-9.
61. Valentine HA, 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.
62. Weill D, Lock BJ, Wewers DL, Young KR, Zorn GL, Early L, et al. Combination prophylaxis with ganciclovir and cytomegalovirus (CMV) immune globulin after lung transplantation: effective CMV prevention following daclizumab induction. *Am J Transplant.* 2003;3:492-6.