



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante de corazón

Patricia Muñoz^{a,*} y María G. Crespo Leiro^b

^aServicio de Microbiología-Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, CIBERES, GESITRA, REIPI, España

^bUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España

RESUMEN

Palabras clave:

Citomegalovirus
Trasplante de corazón
Profilaxis
Infección

La infección por citomegalovirus (CMV) es una complicación frecuente tras el trasplante cardíaco, pudiendo afectar a casi el 50% de los pacientes. El espectro clínico de esta infección incluye, de menor a mayor gravedad, la infección latente, la viremia asintomática, el síndrome CMV y la enfermedad por CMV. Se asocia con rechazo cardíaco, enfermedad vascular del injerto y es una importante causa de morbilidad y mortalidad. Los factores más implicados en la susceptibilidad y gravedad de la infección son el estatus serológico frente al CMV de donante y receptor, la intensidad de la inmunosupresión y el tipo de agentes inmunosupresores. Las estrategias de manejo de esta infección incluyen la profilaxis universal o dirigida, la terapia anticipada y el tratamiento de la enfermedad establecida. La utilización de medidas preventivas ha demostrado reducir de forma muy significativa la incidencia de infección sintomática o enfermedad por CMV, siendo < 3% en algunas series recientes.

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

Prophylaxis of cytomegalovirus infection in heart transplantation

ABSTRACT

Keywords:

Cytomegalovirus
Heart transplantation
Prophylaxis
Infection

Cytomegalovirus (CMV) is a common complication after heart transplantation, affecting almost half of all recipients. The clinical spectrum of this infection includes, in order of greater to lesser severity, latent infection, asymptomatic viremia, CMV syndrome and CMV disease. CMV is associated with rejection and vascular graft disease and is a major cause of morbidity and mortality. The factors most frequently involved in susceptibility to this infection and its severity are donor and recipient CMV serological status, the intensity of immunosuppression and the type of immunosuppressive agents used. The management strategies of this infection include universal or targeted prophylaxis, preemptive therapy and treatment of established disease. The use of preventive measures significantly reduces the incidence of symptomatic infection or CMV disease, which has been reported to be less than 3% in some recent series.

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

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV) es una complicación importante en los receptores de un trasplante cardíaco (TC), tanto por su frecuencia como por sus efectos directos e indirectos. La frecuencia de infección por CMV es variable, sobre todo según la definición utilizada, habiéndose reportado en el 12-43% de los pacientes¹⁻⁵. La localización más frecuente de la enfermedad por CMV en el receptor de TC es el tracto digestivo.

En pacientes con TC, la infección por CMV se ha asociado en algunos trabajos a rechazo agudo⁷, a vasculopatía del injerto⁸⁻¹⁰ y a disfunción renal en el primer año postrasplante^{11,12}, esta última en probable relación con afectación endotelial y daño glomerular secundario. Sin embargo, otros autores no han observado asociación entre infección por CMV y rechazo agudo o vasculopatía del injerto^{13,14}. Tampoco se ha podido demostrar que la seropositividad frente a CMV desempeñe un papel en el desarrollo de vasculopatía del injerto en pacientes pediátricos, ni que se asocie a una mayor mortalidad en adultos ni en niños¹⁵.

En los últimos años, la prevalencia de infección y enfermedad por CMV está modificándose. Si bien el tratamiento con micofenolato mofetil se ha asociado a un incremento de la enfermedad invasiva por CMV en algunos trabajos¹⁶, los inhibidores de la mTOR se asocian

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmunoz@micro.hggm.es (P. Muñoz).

a menores tasas de infección por CMV^{4,17-20}. Otros factores interesantes que pueden ser de gran utilidad en esta población son la detección precoz y la corrección de la hipogammaglobulinemia²¹⁻²⁵. Finalmente, la utilización de medidas preventivas, bien profilaxis o bien terapias anticipadas, ha reducido la incidencia de enfermedad por CMV, como se demuestra en un estudio reciente español en el que ésta ha sido inferior al 3%⁴. En otro estudio, la profilaxis con antivirales ha mostrado ser protectora para el desarrollo de disfunción renal al año¹¹.

Una de las limitaciones del empleo de profilaxis es el posible desarrollo de resistencias. La tasa de resistencia a ganciclovir es baja y está en torno al 1,5%, aunque alcanza el 5% entre el subgrupo D+/R- y hasta el 12,5% entre los pacientes que desarrollan enfermedad²⁶. La mayor exposición previa a ganciclovir es un factor de riesgo independiente para desarrollar infección por una cepa resistente. A pesar de la escasa resistencia a ganciclovir, la tasa de recidiva postratamiento está cercana al 30%²⁷.

Profilaxis del citomegalovirus en el trasplante cardíaco

Tras la primera infección, el CMV permanece latente de por vida. Un reto en el receptor de TC es diferenciar los pacientes con una infección activa que están en riesgo de infección tisular invasiva (enfermedad por CMV) de los que tienen infección subclínica. Según las guías de la British Transplantation Society para manejo de infección por CMV tras trasplante de órgano sólido (TOS), el término latente se utiliza para definir un estado de la infección viral en la cual no se está produciendo replicación del virus. La infección activa puede dividirse en asintomática (sin signos de infección), síndrome viral (fiebre > 38 °C más de 2 días de origen inexplicado y uno de los siguientes signos: leucopenia, mialgias o artralgias) y enfermedad por CMV (evidencia histopatológica de enfermedad tisular por CMV, retinitis por CMV o CMV en el líquido cefalorraquídeo)²⁸.

La carga viral de CMV, utilizada en muchos estudios como marcador subrogado de replicación del virus, ha mostrado ser en muchos estudios un potente factor de riesgo predictor de enfermedad por CMV. La posibilidad actual de monitorizar de forma precisa la carga viral permite cambiar el enfoque del manejo del CMV con el objetivo de evitar el desarrollo de síndrome CMV o enfermedad tisular invasiva.

De forma general hay 2 abordajes para minimizar el impacto de la infección por CMV en los pacientes postrasplante: profilaxis universal anti-CMV y terapia anticipada (*preemptive*) anti-CMV. En muchos centros se utilizan ambos abordajes, dependiendo del estatus serológico frente a CMV de donante y receptor y el grado de inmunosupresión.

El estatus serológico frente al CMV antes del trasplante puede servir para estratificar a los pacientes en riesgo bajo (R-/D-), intermedio (R+) o alto (D+/R-). Según las últimas guías de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT)²⁹, la profilaxis frente al CMV debe iniciarse en las primeras 24-48 h tras la cirugía. Se están haciendo estudios que analizan los efectos de retardar la profilaxis con objeto de que el paciente entre en contacto con el virus y desarrolle inmunidad específica. Los pacientes de riesgo moderado o alto deben recibir ganciclovir intravenoso (i.v.), mientras que los de riesgo bajo no lo necesitan. Algunos grupos administran aciclovir como profilaxis antiherpes virus a los pacientes de riesgo bajo.

Profilaxis en pacientes de alto riesgo

Hay bastante acuerdo en que los pacientes de alto riesgo (D+/R-) deben recibir profilaxis frente a CMV. Sin embargo, hay muy pocos estudios comparativos en trasplantados cardíacos. Resultados obtenidos de estudios que comparan ganciclovir i.v. con placebo en pacientes de alto riesgo demuestran el beneficio de la profilaxis cuando ésta se realiza de forma prolongada, durante 6 semanas y 14 días

después de cada episodio de rechazo³⁰. Por el contrario, la profilaxis con dosis plenas de ganciclovir (5 mg/kg/12 h) no es superior a placebo si sólo se administra durante 4 semanas en este tipo de pacientes, si además reciben inducción con OKT3 durante 2 semanas³¹.

Esta profilaxis en pacientes de alto riesgo (D+/R-) se puede llevar a cabo de forma eficaz con pautas orales. Se han demostrado buenos resultados con valganciclovir (900 mg/día) comparado con ganciclovir oral (3 g/día) durante los primeros 100 días postrasplante³². En este trabajo se incluyeron 56 trasplantes cardíacos y la proporción de enfermedad por CMV fue del 6 frente al 10%. Esta aproximación también se ha estudiado por otros autores con buenos resultados³³ y hay algunos grupos, como el de Stanford, que mantienen el valganciclovir oral (450-900 mg/día) durante 6 meses³. Sin embargo, se ha descrito una incidencia de enfermedad tardía al suspender la profilaxis de hasta el 29-86% en D+/R- y del 36% en D+/R+^{27,34}. No se han podido identificar variables clínicas que definan con claridad qué pacientes presentarán infección tardía.

La profilaxis también es recomendable en pacientes que reciben *anticuerpos antilinfocitarios* que han de ser incluidos entre los pacientes de alto riesgo. Aguado et al³⁵ realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto en el que se incluyó a 31 pacientes seropositivos que habían recibido inducción con OKT3 durante 14 días. La administración durante 14 días de ganciclovir i.v. a dosis plenas fue más eficaz que gammaglobulina anti-CMV en la prevención de la enfermedad, aunque no hubo diferencias en la incidencia de infección. En 1995 se publicó un estudio retrospectivo que estudió la utilidad de añadir profilaxis con 14 días de ganciclovir i.v. a pacientes seropositivos tratados con OKT3 que ya recibían aciclovir oral durante 3 meses y gammaglobulina anti-CMV. Este estudio, que incluyó 115 pacientes, demostró que un ciclo corto de ganciclovir lograba una reducción importante, aunque no estadísticamente significativa, de la enfermedad en D+/R-³⁶.

Hay 2 estudios retrospectivos que incluyen trasplantes cardiopulmonares, que han obtenido buenos resultados combinando la administración de gammaglobulinas anti-CMV y ganciclovir i.v. durante los primeros 21-28 días postrasplante^{37,38}, con una reducción significativa de la enfermedad, de la muerte relacionada y de la enfermedad vascular del injerto.

Profilaxis en pacientes de riesgo intermedio (seropositivos)

Profilaxis universal o dirigida

Muchos grupos de trasplante recomiendan administrar un ciclo corto (4 semanas) de profilaxis universal con ganciclovir (5 mg/kg/12 h 2 semanas seguido de 6 mg/kg/día otras 2 semanas) basándose en los excelentes resultados de Merigan³¹. Sin embargo, McDonald et al³⁰, también en un estudio prospectivo, no lograron reducir la tasa de enfermedad por CMV en pacientes seropositivos. Este fracaso se achacó a que las dosis de ganciclovir (5 mg/kg 3 veces por semana durante 6 semanas) no eran suficientes.

Un estudio reciente retrospectivo analiza el uso de dosis altas de ganciclovir (10 mg/kg/día) 2 semanas, seguido de 5 mg/kg/día otras 2 semanas en receptores seropositivos. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de infección (el 60 frente al 58%), ni de enfermedad (el 6 frente al 11%), ni de rechazo agudo (el 14 frente al 6%)³⁹.

Algunos datos sugieren que la supresión de la enfermedad por CMV, utilizando una combinación de globulina hiperinmune y ganciclovir, puede reducir tanto los efectos directos del virus como los indirectos (rechazo agudo y crónico)⁷. Potena et al⁴⁰ compararon 2 cohortes consecutivas de trasplantados cardíacos tratados anticipadamente o con profilaxis universal. La profilaxis universal se asoció a un retraso de la infección por CMV, una menor carga viral, menos enfermedad por CMV y un menor engrosamiento de la íntima vascular al año del trasplante.

Tabla 1

Recomendaciones para la prevención de citomegalovirus (CMV) en receptores de trasplante cardíaco (TC), según las Guías de la ISHLT de Cuidados post-TC

Grupo	Recomendaciones/opciones
D+/R-	<p>– Ganciclovir oral (1.000 g 3 veces/día v.o.) o valganciclovir (900 mg/día v.o.) durante 3 meses, o</p> <p>– Ganciclovir i.v. (5-10 mg/kg/día) durante 1-3 meses</p> <p>La terapia anticipada generalmente no se considera aconsejable en este subgrupo debido al elevado riesgo de enfermedad por CMV</p> <p>Algunos centros añaden inmunoglobulina frente a CMV en pacientes de alto riesgo</p>
R+	<p>– Ganciclovir oral (1.000 g 3 veces/día v.o.) o valganciclovir (900 mg/día v.o.) durante 3 meses, o</p> <p>– Ganciclovir i.v. (5-10 mg/kg/día) durante 1-3 meses, o</p> <p>– Terapia anticipada. Monitorización de carga viral o antigenemia CMV. Tratamiento con ganciclovir i.v. o valganciclovir oral</p>

D: donante; i.v.: intravenoso; R: receptor; v.o.: vía oral.

Tomada de Costanzo et al²⁹.

Sin embargo, a pesar de estas diversas aproximaciones de profilaxis, lo cierto es que en la vida real un alto porcentaje (90% en algunas series) de TC sufrirá, en algún momento de su evolución, infección por CMV⁴¹. En este sentido, la utilidad de la administración de profilaxis universal prolongada con el objeto de reducir la enfermedad vascular del injerto no ha logrado probarse de manera incontestable.

Tratamiento anticipado

En pacientes seropositivos para CMV que no reciben anticuerpos antitímocíticos las medidas preventivas suelen basarse en el tratamiento anticipado, que algunos autores aplican con éxito incluso a pacientes de alto riesgo⁴². Recientemente se ha publicado un estudio en el que se incluyeron 37 trasplantes cardíacos con antigenemia positiva que recibieron ganciclovir i.v. o gammaglobulina anti-CMV, sin que ninguno desarrollara enfermedad⁴³. Otros autores han publicado también resultados favorables administrando ganciclovir i.v. en esta situación⁴⁴⁻⁴⁶.

Se han publicado experiencias favorables aunque con un reducido número de TC con el uso de valganciclovir oral en tratamiento anticipado⁴⁷⁻⁵⁰.

En definitiva, con respecto a las pautas de profilaxis o terapia anticipada no hay un único protocolo común para todos los centros, sino que, aunque todos están bajo un mismo prisma, éstos pueden diferir en aspectos como la duración de la profilaxis, el agente utilizado, la dosis y la vía de administración. En la tabla 1 se recogen las pautas mas típicamente empleadas según las guías clínicas de la ISHLT de 2010²⁹.

Lo que es evidente es la mejoría lograda en la reducción de enfermedad por CMV cuando se emplean pautas de profilaxis o de terapia anticipada, como se refleja en un estudio reciente español⁴. Se trata de un estudio prospectivo epidemiológico multicéntrico, en el que 199 pacientes (el 92,5% con terapia de inducción) fueron seguidos durante 1 año. Se administró tratamiento anti-CMV al 59% de los pacientes (el 70% como profilaxis, el 10% terapia anticipada y el 20% como tratamiento de infección). De forma global, un 43% de los pacientes tuvo, al menos, un episodio de viremia, pero tan sólo un 2,5% desarrolló enfermedad por CMV. Particularmente interesante es que ningún paciente de riesgo alto (D+/R-) que recibiese profilaxis tuvo síndrome CMV. En este estudio se observó que la presencia de donante CMV+ era un factor de riesgo de viremia por CMV y la utilización de i-mTOR era un factor protector.

Resumen de recomendaciones en trasplante cardíaco

Los pacientes con situación D+/R- deben recibir profilaxis. Puede iniciarse tratamiento con ganciclovir i.v. y utilizar posteriormente valganciclovir oral (900 mg/día) hasta un máximo de 3 meses.

Los pacientes que reciban inducción con OKT3 durante períodos prolongados o como tratamiento de rechazo deben recibir ganciclovir i.v. (5-10 mg/kg/día) durante, al menos, 14 días.

En pacientes R+ no existe una pauta ideal de prevención. Se recomienda la monitorización secuencial cuantitativa de CMV en pacientes que no reciban profilaxis. Si la monitorización resulta positiva se recomienda la utilización de ganciclovir i.v., a dosis de 5 mg/kg/12 h durante 2 a 4 semanas, aunque se pueden considerar también pautas con valganciclovir oral. Se recomienda descartar la presencia de hipogammaglobulinemia, sobre todo en pacientes con enfermedad por CMV recidivante⁵¹.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. Clin Infect Dis. 2001;33:629-40.
- Gurgui M, Puig M. Infecciones por bacterias y hongos en el trasplante cardíaco. En: Aguado J, editor. Infecciones en pacientes trasplantados. Madrid: Elsevier; 2004. p. 445-70.
- Haddad F, Deuse T, Pham M, Khazanie P, Rosso F, Luikart H, et al. Changing trends in infectious disease in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2010;29:306-15.
- Delgado JF, Manito N, Almenar L, Crespo-Leiro M, Roig E, Segovia J, et al. Risk factors associated with cytomegalovirus infection in heart transplant patients: a prospective, epidemiological study. Transpl Infect Dis. 2011;13:136-44.
- Li L, Chaudhuri A, Weintraub LA, Hsieh F, Shah S, Alexander S, et al. Subclinical cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viremia are associated with adverse outcomes in pediatric renal transplantation. Pediatr Transplant. 2007;11:187-95.
- Sepulveda L, Llancaqueo M, Zamorano J, Bermúdez C, Cortés C. Cytomegalovirus infections in cardiac transplant patients: an experience at a clinical hospital, university of Chile. Transplant Proc. 2007;39:622-4.
- Potena L, Holweg CT, Chin C, Luikart H, Weissshaar D, Narasimhan B, et al. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. Transplantation. 2006;82:398-405.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357:2601-14.
- Potena L, Grigioni F, Ortolani P, Magnani G, Marrozzini C, Falchetti E, et al. Relevance of cytomegalovirus infection and coronary-artery remodeling in the first year after heart transplantation: a prospective three-dimensional intravascular ultrasound study. Transplantation. 2003;75:839-43.
- Fearon WF, Potena L, Hirohata A, Sakurai R, Yamasaki M, Luikart H, et al. Changes in coronary arterial dimensions early after cardiac transplantation. Transplantation. 2007;83:700-5.
- Navarro-Manchón J, Martínez-Dolz L, Almenar Bonet L, Sánchez-Lazaro I, Raso R, Grima EZ, et al. Predictors of renal dysfunction at 1 year in heart transplant patients. Transplantation. 2007;89:977-82.
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report-2011. J Heart Lung Transplant. 2011;30:1078-94.
- Zakliczynski M, Krynicka-Mazurek A, Pyka L, Trybunia D, Nadziakiewicz P, Przybylski R, et al. The influence of cytomegalovirus infection, confirmed by pp65 antigen presence, on the development of cardiac allograft vasculopathy. Transplant Proc. 2007;39:2866-9.
- Zakliczynski M, Krynicka-Mazurek A, Konecka-Mrowka D, Nozynski J, Zeglen S, Przybylski R, et al. Cytomegalovirus infection does not accelerate microvasculopathy development in heart transplant recipients. Transplant Proc. 2009;41:3219-21.
- Mahle WT, Fourshee MT, Naftel DM, Alejos JC, Caldwell RL, Uzark K, et al. Does cytomegalovirus serology impact outcome after pediatric heart transplantation? J Heart Lung Transplant. 2009;28:1299-305.
- Eisen H, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three years results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2005;24:517-25.
- Hill JA, Hummel M, Starling RC, Kobashigawa JA, Perrone SV, Arizon JM, et al. A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. Transplantation. 2007;84:1436-42.
- Demopoulos L, Polinsky M, Steele G, Mines D, Blum M, Caulfield M, et al. Reduced risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients treated with sirolimus: a pooled analysis of clinical trials. Transplant Proc. 2008;40:1407-10.

19. Vigano M, Tuzcu M, Benza R, Boissonnat P, Haverich A, Hill J, et al. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:584-92.
20. Vigano 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.
21. Sarmiento E, Rodríguez-Molina J, Muñoz P, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Fogueda M, et al. Decreased levels of serum immunoglobulins as a risk factor for infection after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:4046-9.
22. Sarmiento E, Rodríguez-Molina JJ, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Urrea R, Muñoz P, et al. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:49-53.
23. Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, Fernández-Yáñez J, Muñoz P, Bouza E, et al. The potential impact of substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections. *Transplant Proc.* 2007;39:2385-8.
24. Yamani MH, Avery R, Mawhorter SD, McNeill A, Cook D, Ratliff NB, et al. The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: a randomized single-center study. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1766-9.
25. Sarmiento E, Lanio N, Gallego A, Rodríguez-Molina J, Navarro J, Fernández-Yáñez J, et al. Immune monitoring of anti cytomegalovirus antibodies and risk of cytomegalovirus disease in heart transplantation. *Int Immunopharmacol.* 2009;9:649-52.
26. Li F, Kenyon KW, Kirby KA, Fishbein DP, Boeckh M, Limaye AP. Incidence and clinical features of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2007;45:439-47.
27. Kijpittayarit-Arthurs S, Eid AJ, Kremers WK, Pedersen RA, Dierkhsing RA, Patel R, et al. Clinical features and outcomes of delayed-onset primary cytomegalovirus disease in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:1019-24.
28. Andrews PA, Emery VC, Newstead C. Summary of the British Transplantation Society Guidelines for the Prevention and Management of CMV Disease After Solid Organ Transplantation. Transplantation. 2011. Epub ahead of print.
29. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:914-56.
30. Macdonald PS, Keogh AM, Marshman D, Richens D, Harvison A, Kaan AM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of low-dose ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:32-8.
31. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med.* 1992;326:1182-6.
32. 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.
33. Cervera C, Pineda M, Linares L, Marcos MA, Esteva 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.
34. Gupta S, Mitchell JD, Markham DW, Mammen PP, Patel PC, Kaiser P, et al. High incidence of cytomegalovirus disease in D+/R- heart transplant recipients shortly after completion of 3 months of valganciclovir prophylaxis. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:536-9.
35. Aguado J, Gómez-Sánchez M, Lumbreras C, Delgado J, Lizasoain M, Otero J, et al. Prospective randomized trial of efficacy of ganciclovir versus that of anti-cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin to prevent CMV disease in CMV-seropositive heart transplant recipients treated with OKT3. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1643-5.
36. Valenza M, Czer LS, Pan SH, Aleksic I, Freimark D, Harasty DA, et al. Combined antiviral and immunoglobulin therapy as prophylaxis against cytomegalovirus infection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:659-65.
37. 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.
38. Bonaros NE, Kocher A, Dunkler D, Grimm M, Zuckermann A, Ankersmit J, et al. Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone in high-risk heart transplant recipients. *Transplantation.* 2004;77:890-7.
39. Lee SO, Rim JH, Sung H, Kim SH, Choi SH, Lee CW, et al. Comparison of higher dose and lower dose ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in seropositive heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:31-7.
40. Potena L, Grigioni F, Magnani G, Lazzarotto T, Musuraca AC, Ortolani P, et al. Prophylaxis versus preemptive anti-cytomegalovirus approach for prevention of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:461-7.
41. Potena L, Holweg CT, Vana ML, Bashyam L, Rajamani J, McCormick AL, et al. Frequent occult infection with Cytomegalovirus in cardiac transplant recipients despite antiviral prophylaxis. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1804-10.
42. Villa M, Lage E, Ballesteros S, Canas E, Sánchez M, Ordóñez A, et al. Preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease following heart transplantation directed by PP65 antigenemia. *Transplant Proc.* 2003;35:732-4.
43. Vrtovc B, Thomas CD, Radovancevic R, Frazier OH, Radovancevic B. Comparison of intravenous ganciclovir and cytomegalovirus hyperimmune globulin preemptive treatment in cytomegalovirus-positive heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:461-5.
44. Egan J, Lomax J, Barber L, Lok S, Maryszczuk R, Yonan N, et al. Preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in lung and heart transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65:747-52.
45. Senechal M, Dorent R, Du Montcel ST, Fillet AM, Ghossoub JJ, Dubois M, et al. Monitoring of human cytomegalovirus infections in heart transplant recipients by pp65 antigenemia. *Clin Transplant.* 2003;17:423-7.
46. Casillo R, Grimaldi M, Ragone E, Maiello C, Marra C, De Santo L, et al. Efficacy and limitations of preemptive therapy against cytomegalovirus infections in heart transplant patients. *Transplant Proc.* 2004;36:651-3.
47. Devyatko E, Zuckermann A, Ruzicka M, Bohdjalian A, Wieselthaler G, Rodler S, et al. Pre-emptive treatment with oral valganciclovir in management of CMV infection after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1277-82.
48. Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, Del Valle P, San Juan R, Hernando S, Folgueira D, et al. Efficacy and safety of valganciclovir as preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005;37:3766-7.
49. Len O, Gavalda J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, et al. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2008;46:20-7.
50. 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.
51. Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC/REIPI sobre manejo de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:735-58.