



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante de páncreas

Asunción Moreno Camacho^{a,*} y Alberto Rodríguez Benot^b

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

^bServicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

RESUMEN

Palabras clave:

Trasplante de páncreas
Citomegalovirus
Infección
Factores de riesgo
Prevención

El trasplante de páncreas presenta un mayor riesgo de enfermedad por citomegalovirus (CMV) si se compara con el trasplante renal aislado. El manejo de la enfermedad por CMV en el trasplante de páncreas dependerá del riesgo según los perfiles de serología (IgG para CMV) del donante y receptor, y del uso de anticuerpos como terapia inmunosupresora (especialmente timoglobulina). La mayoría de las guías clínicas recomienda el uso de la estrategia de profilaxis frente al tratamiento anticipado en el trasplante de páncreas, tanto en D+/R- como en D+/R+. En los de mayor riesgo (D+/R-) se recomienda profilaxis con valganciclovir 900 mg/día de 3 a 6 meses, ajustado según función renal. En los D+/R+, si se utilizó terapia con un anticuerpo en el trasplante o en algún rechazo, también se recomienda profilaxis con valganciclovir de 1 a 3 meses. Al finalizar la profilaxis se realizará en ambos casos determinación de carga viral (PCR cuantitativa de CMV) o antigenemia durante el primer año. En los D-/R- puede plantearse terapia anticipada con determinaciones de carga viral o antigenemia en cada revisión hasta el primer año. Se pondrá especial atención en la vigilancia ante la aparición de enfermedad tardía por CMV tras la supresión de la profilaxis.

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

Prophylaxis of cytomegalovirus infection in pancreatic transplantation

ABSTRACT

Keywords:

Pancreatic transplantation
Cytomegalovirus
Infection
Risk factors
Prevention

Pancreatic transplantation carries a higher risk of cytomegalovirus (CMV) infection than renal transplantation alone. The management of CMV disease in pancreatic transplantation depends on the risk indicated by the donor's and recipient's serological profiles (CMV IgG) and the use of antibodies as immunosuppressive therapy (especially thymoglobulin). Most clinical guidelines recommend the use of prophylaxis in preference to preemptive therapy in both donor (D+)/recipient (R)- and D+/R+ pancreatic transplantations. In combinations with highest risk (D+/R-), prophylaxis with valganciclovir 900 mg per day for 3 to 6 months is recommended, adjusted to renal function. In D+/R+ combinations, if antibody therapy was used in the transplant or in rejection, valganciclovir prophylaxis is also recommended for 1 to 3 months. When prophylaxis is finished, in both cases, viral load determination (quantitative polymerase chain reaction of CMV) or antigenemia should be carried out for the first year. In D-/R- combinations, preemptive therapy can be considered with determinations of viral load or antigenemia at each follow-up visit during the first year. Once prophylaxis has been suspended, special attention should be paid to the development of delayed CMV disease.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: AMORENO@clinic.ub.es (A. Moreno Camacho).

Introducción

El trasplante de páncreas se considera en la actualidad la mejor opción terapéutica para los diabéticos tipo 1 que presentan enfermedad renal crónica¹. Debido a los avances en las técnicas quirúrgicas y a unos inmunosupresores más eficaces, se ha conseguido una importante mejoría en los resultados de este tipo de trasplante. En España, la tasa de trasplante de páncreas es de 2 pmp, siendo el trasplante simultáneo páncreas-riñón la modalidad más frecuente (75%), seguida del páncreas aislado (casi siempre secuencial con riñón [18%]), combinado con hígado o multivisceral². El trasplante de páncreas aislado en diabéticos tipo 1 sin nefropatía en España es anecdótico. Si bien el trasplante de páncreas supone una mejora de la calidad de vida y una importante ganancia en la expectativa del diabético, 2 aspectos confieren un mayor riesgo de complicaciones (especialmente infecciosas) en estos pacientes: una elevada comorbilidad de base y la necesidad de regímenes inmunosupresores más intensos por la gran inmunogenicidad del páncreas³. La cuádruple terapia inmunosupresora (inducción con anticuerpos, tacrolimus y micofenolato con o sin esteroides) es la pauta inmunosupresora más habitual en este trasplante. Con estos antecedentes puede entenderse que las complicaciones infecciosas, y en especial la infección por citomegalovirus (CMV), en el trasplante de páncreas cobra una principal importancia por su elevada frecuencia, la morbilidad asociada, y la necesidad de una profilaxis y un manejo anticipado rápido y eficaz.

Incidencia de citomegalovirus en el trasplante de páncreas

Sin profilaxis, la incidencia de infección por CMV en el trasplante de riñón y páncreas oscila entre el 50 y el 75% en pacientes seropositivos o seronegativos con donantes seropositivos, con tasas de enfermedad alrededor del 10-40%⁴⁻⁹. Comparado con el trasplante hepático o el renal aislado, los pacientes trasplantados de páncreas-riñón presentan un riesgo aumentado de infección por CMV¹⁰. En un estudio observacional se ha comunicado una incidencia de enfermedad por CMV ajustada de 0,5 episodios por 1.000 días, mientras que para el riñón aislado esta incidencia disminuyó a 0,2 episodios. En el análisis multivariante, el riesgo relativo (RR) de presentar enfermedad por CMV en el trasplante de páncreas es 3,7 comparado con el trasplante de riñón aislado¹¹, debido entre otros factores a que los trasplantados de riñón y páncreas requieren una inmunosupresión más potente (utilización de inducción de anticuerpos antilinfocíticos en más del 75% de los pacientes) y presentan más comorbilidades¹².

Incidencia según serología para citomegalovirus de donante y receptor

Pacientes de riesgo de infección primaria (D+/R-). Al igual que ocurre en el riñón aislado, los pacientes con mayor riesgo de sufrir enfermedad por CMV son los que presentan serología IgG positiva en el donante y negativa en el receptor (D+/R-), con un RR aumentado de 7,3 frente a los D+/R+⁵. La situación D+/R- se asocia, además, con otras complicaciones diferentes a la propia enfermedad por CMV en el trasplante de páncreas. Por ejemplo, el estatus D+/R- se ha relacionado con un mayor retraso en la función del páncreas tras el trasplante¹³. El perfil D+/R- también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes postrasplante de páncreas, con un RR de 1,65 veces comparado con D+/R+ o D-/R-¹⁴.

Pacientes D+/R+, D-/R+. Aunque estos pacientes presentan un menor riesgo de desarrollar enfermedad por CMV comparado con los D+/R-, debe tenerse en cuenta que es habitual emplear terapia de inducción con anticuerpos antilinfocitarios en el momento del trasplante, lo que conlleva mayor tasa de viremia/enfermedad (el 20,8 frente al 7,1%)¹⁵, por lo que la mayoría de los expertos recomienda profilaxis antiviral para el CMV^{16,17}. Sin embargo, no todos los anticuerpos parecen presentar el mismo riesgo aumentado de enferme-

dad por CMV; en un estudio reciente en pacientes que reciben profilaxis durante 3 o 6 meses, el uso de inducción con timoglobulina (anticuerpo policlonal) se asoció con mayor tasa de infección por CMV (112 casos por 1.000 pacientes-año) comparado con no inducción (58 casos) o con basiliximab (59 casos), un anticuerpo monoclonal anti-CD25¹⁸. También se ha descrito una mayor incidencia de CMV en trasplante combinado páncreas-riñón cuando se utiliza alentuzumab (anti-CD52) como terapia de inducción comparado con basiliximab¹⁹.

Pacientes D-/R-. Estos pacientes tienen una baja probabilidad de desarrollar infección por CMV (< 10%), con una incidencia de enfermedad < 5%, por lo que las guías recomiendan la monitorización del CMV mediante PCR cuantitativa o antigenemia, y utilizar terapia anticipada^{4,6}. Sólo en caso de haberse transfundido cantidades importantes de sangre sin filtros leucocitarios justificarían el uso de profilaxis en este grupo.

Profilaxis en trasplante de páncreas

Desde hace años se utilizan estrategias de prevención con el fin de disminuir tanto la enfermedad por CMV como los efectos indirectos en los injertos y la mortalidad de los pacientes²⁰. Una de ellas es la reducción de la inmunosupresión, habiéndose descrito una menor incidencia de CMV en trasplantes de páncreas de alto riesgo tratados sin esteroides (el 18 frente al 36%)⁴. Sin embargo, las 2 principales estrategias más frecuentemente empleadas como prevención son: a) la profilaxis farmacológica antiviral, y b) el tratamiento anticipado. Ambas estrategias han demostrado ser eficaces para prevenir la enfermedad por CMV en el trasplante de riñón. Sin embargo, hay escasos trabajos prospectivos y aleatorizados de profilaxis en el trasplante combinado de riñón y páncreas.

La mayoría de las guías clínicas recomiendan el uso de la estrategia de profilaxis frente al tratamiento anticipado en el trasplante de páncreas, tanto en D+/R- como en D+/R+^{16,17}. Dichas recomendaciones se han basado en estudios en los que con tratamiento anticipado la incidencia de infección por CMV es elevada (67%), con tendencia a menor supervivencia del injerto pancreático y una alta tasa (38%) de recidiva de enfermedad por CMV⁶. En otro estudio, la profilaxis universal durante 3 meses fue superior a la terapia anticipada, con una reducción significativa de la enfermedad por CMV (el 6,9 frente al 23%)⁹.

Se ha descrito la eficacia de ganciclovir oral en la prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de páncreas-riñón^{7,21}, pero por su reducida biodisponibilidad, la profilaxis más extendida en la actualidad es con valganciclovir ajustado según función renal, habiéndose demostrado reducción de la infección por CMV en un 50% y la tasa de rechazo agudo en un 20%⁷. No hay estudios recientes en trasplante de páncreas que comparen otros tipos de fármacos en profilaxis de CMV. La profilaxis con valganciclovir se suele iniciar en el postrasplante inmediato cuando se permite el uso de la vía oral. La dosis recomendada es de 900 mg/día ajustada según función renal.

La mayoría de las guías recomienda una duración de la profilaxis de al menos 3 meses^{16,17}. Recientemente se ha publicado que en pacientes trasplantados renales de alto riesgo (D+/R-), la profilaxis durante 200 días reduce la enfermedad por CMV durante el primer año a un 16,1%, comparada con 100 días, en que la tasa de infección fue del 36,8%²². Sin embargo, en este estudio no se incluían trasplantes de páncreas, donde la evidencia es más limitada. En una cohorte de trasplantados renales y páncreas-riñón, el uso de profilaxis con valganciclovir durante 6 meses comparado con 3 meses redujo significativamente el riesgo de enfermedad por CMV del 24,4 al 12%²³.

Recomendaciones para la prevención del citomegalovirus en el paciente con trasplante de páncreas con o sin riñón, comunicadas en el documento de consenso recientemente elaborado en nuestro país¹⁷ (tabla 1)

Tabla 1
Resumen de recomendaciones de prevención de citomegalovirus (CMV) en el trasplante pancreático

Tipo de trasplante	Situación D+/R-	Resto de situaciones
Pancreático y páncreas-riñón	<p>PFX: valganciclovir 900 mg/12 h^a durante 3 meses (C-II).</p> <p>Ante presencia de otros factores de riesgo asociados (coinfecciones, tratamiento antirrechazo, comorbilidades) plantearse prolongar la PFX a 6 meses (CIII)</p> <p>Posteriormente TA con valganciclovir 900 mg/12 h o ganciclovir 5 mg/kg/12h^a i.v. (CIII)^b</p>	<p>R+ que no hayan recibido anticuerpos antilinfocitarios o dosis altas de esteroides como tratamiento del rechazo: se recomienda el empleo de terapia anticipada^b (CIII) con valganciclovir 900 mg/12 h^a o ganciclovir 5 mg/kg/12 h^a i.v.</p> <p>En D-/R- con empleo de productos sanguíneos deplecionados de leucocitos y de donantes seronegativos, no es necesario administrar profilaxis. Tratamiento en caso de primoinfección</p> <p>En pacientes que hayan recibido durante más de 3 días anticuerpos antilinfocitarios en la fase de inducción se recomienda el empleo de valganciclovir 900 mg/día durante 3 meses (CIII)</p> <p>En pacientes con rechazo agudo en los que se utilicen anticuerpos antilinfocitarios o esteroides a altas dosis se recomienda valganciclovir 900 mg/día durante 1-3 meses (CIII)</p>

D+/R-: donante positivo/receptor negativo; i.v.: intravenoso; PFX: profilaxis universal; R+: receptor positivo; TA: tratamiento anticipado.
^aDosis de antivirales recomendadas para función renal normal (aclaramiento creatinina > 70 ml/min) y recuento de neutrófilos > 1.000/μl.
^bRecomendaciones terapéuticas en caso de replicación de CMV mediante monitorización periódica por antigenemia y/o PCR (ver texto).

Profilaxis:

- En situación D+/R- se recomienda el empleo de profilaxis con valganciclovir durante 3 meses. Ante la presencia en estos pacientes de otros factores de riesgo asociados (coinfecciones, tratamiento antirrechazo, comorbilidades) puede plantearse prolongar la duración de la profilaxis a 6 meses.
- En pacientes que hayan recibido durante más de 3 días anticuerpos antilinfocitarios en la fase de inducción se recomienda el empleo de valganciclovir durante 3 meses.
- En pacientes con rechazo agudo en los que se utilicen anticuerpos antilinfocitarios o esteroides a altas dosis se recomienda valganciclovir durante 1-3 meses.

Terapia anticipada:

- En pacientes que hayan recibido profilaxis universal se monitorizará la presencia de infección por CMV mediante antigenemia o PCR semanalmente durante los 3 meses siguientes, y mensualmente hasta cumplir 1 año postrasplante. En caso de replicación activa se recomienda el empleo de valganciclovir (900 mg/12 h) o ganciclovir (5 mg/kg/12 h) durante al menos 2 semanas y hasta alcanzar 1 o 2 determinaciones negativas de antigenemia o PCR realizadas 1 o 2 veces por semana.
- En pacientes R+ que no hayan recibido tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios o dosis altas de esteroides como tratamiento del rechazo se recomienda el empleo de terapia anticipada.
- En pacientes D-/R- se recomienda utilizar terapia anticipada desde el inicio sin necesidad de profilaxis por la baja probabilidad de desarrollar infección por CMV.

El inicio de la terapia anticipada puede considerarse tras la obtención de una primera prueba positiva de antigenemia o carga viral según los puntos de corte establecidos en cada centro, y prolongarse hasta la obtención de una determinación negativa de antigenemia o carga viral, aunque en pacientes D+/R- sería recomendable la obtención de 2 determinaciones negativas de forma consecutiva.

Limitaciones de la profilaxis

La profilaxis mantenida durante un período prolongado no está exenta de inconvenientes. Uno de los principales inconvenientes de la profilaxis con valganciclovir es la mielotoxicidad. La leucopenia y trombopenia limitan el uso de otras profilaxis, como el cotrimoxazol, o a veces obligan a suspender el micofenolato, incrementando el

riesgo de rechazo agudo. Otra de las desventajas es la aparición de la enfermedad tardía por CMV al suspender la profilaxis, especialmente en la población D+/R-. Su elevado coste también supone un factor importante a considerar. Cuando se utiliza valganciclovir se debe cuidar especialmente la dosis administrada, ya que los valores elevados pueden condicionar toxicidad y las dosis inferiores a las recomendadas pueden generar resistencias, obligando a utilizar, en caso de enfermedad, fármacos alternativos al ganciclovir, tampoco exentos de efectos adversos.

Conclusiones

La mayoría de las guías clínicas, incluidas las de nuestro país, recomiendan el uso de la estrategia de profilaxis frente al tratamiento anticipado en el trasplante de páncreas tanto en D+/R- como en D+/R+. En los de mayor riesgo (D+/R-) se recomienda profilaxis con valganciclovir 900 mg/día de 3 a 6 meses, ajustado según función renal. En los D+/R+, si se utilizó terapia con un anticuerpo antilinfocitario en el trasplante o en algún rechazo, también se recomienda profilaxis con valganciclovir de 1 a 3 meses. En los D-/R- y en los pacientes que han recibido profilaxis (una vez finalizada) puede plantearse terapia anticipada con determinaciones de carga viral (PCR cuantitativa de CMV) o antigenemia en cada revisión hasta el primer año. Se tendrá especial atención en la vigilancia ante la aparición de enfermedad tardía por CMV tras la supresión de la profilaxis. No hay evidencias de nivel A para la prevención de la infección por CMV en el trasplantado pancreático, por lo que la mayoría de las recomendaciones se basa en estudios de bajo nivel o en opiniones de expertos.

Conflicto de intereses

A. Moreno Camacho obtuvo una beca para investigación de Roche Farma, S.A. en el año 2004.
A. Rodríguez-Benot declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet*. 2009;373:1808-17.
- Organización Nacional de Trasplantes de España. Trasplante pancreático en España, 2010. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Dosier_pancreas_2010_web.pdf
- Singh RP, Stratta RJ. Advances in immunosuppression for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13:79-84.
- Axelrod D, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA, Kaufman DB. Reduction of CMV disease with steroid-free immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5:1423-9.

5. Keay S. CMV infection and disease in kidney and pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 1999;1 Suppl 1:19-24.
6. Rayes N, Seehofer D, Kahl A, Kokott S, Pratschke J, Frei U, et al. Long-term outcome of cytomegalovirus infection in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients without ganciclovir prophylaxis. *Transpl Int.* 2007;20:974-81.
7. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 2:ii25-32, ii62.
8. Stratta RJ, Taylor RJ, Grune MT, Sindhi R, Sudan D, Castaldo P, et al. Experience with protocol biopsies after solitary pancreas transplantation. *Transplantation.* 1995;60:1431-7.
9. López-Medrano F, Rueda B, Lizasoain M, Juan RS, Folgueira D, Andrés A, et al. Preemptive therapy is not adequate for prevention of cytomegalovirus disease in pancreas-kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:400-4.
10. Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:711-21.
11. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortún J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation. Management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;47:875-82.
12. Burke GW 3rd, Kaufman DB, Millis JM, Gaber AO, Johnson CP, Sutherland DE, et al. Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results. *Transplantation.* 2004;77:1269-75.
13. Maglione M, Biebl MO, Bonatti H, Göbel G, Ratschiller T, Schneeberger S, et al. Cytomegalovirus mismatch as major risk factor for delayed graft function after pancreas transplantation. *Transplantation.* 2010;90:666-71.
14. Neidlinger N, Singh N, Klein C, Odorico J, Muñoz del Río A, Becker Y, et al. Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:398-406.
15. Kaufman DB, Iii GW, Bruce DS, Johnson CP, Gaber AO, Sutherland DE, et al. Prospective, randomized, multi-center trial of antibody induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:855-64.
16. 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.
17. 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.
18. Luan FL, Samaniego M, Kommareddi M, Park JM, Ojo AO. Choice of induction regimens on the risk of cytomegalovirus infection in donor-positive and recipient-negative kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:473-9.
19. Magliocca JF, Odorico JS, Pirsch JD, Becker YT, Knechtle SJ, Levenson GE, et al. A comparison of alemtuzumab with basiliximab induction in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:1702-10.
20. 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.
21. Weng FL, Patel AM, Wanchoo R, Brahmabhatt Y, Ribeiro K, Uknis ME, et al. Oral ganciclovir versus low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of kidney and pancreas transplants. *Transplantation.* 2007;83:290-6.
22. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1228-37.
23. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2449-58.