



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante intestinal

Pilar Martín-Dávila^a, Jesús Fortún-Abete^{a,*} y Rafael San Juan^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

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

RESUMEN

Palabras clave:

Trasplante intestinal
Citomegalovirus
Profilaxis

Los receptores de trasplante intestinal constituyen un grupo de alto riesgo para presentar enfermedad por citomegalovirus (CMV), debido a características específicas del injerto y a la intensa inmunosupresión celular que condicionan las terapias de inducción inmunosupresora en este tipo de trasplantes. La forma más frecuente de enfermedad por CMV es la enteritis del injerto, cuyo diagnóstico no es siempre sencillo dado que la antigenemia para CMV es frecuentemente de bajo grado o negativa, y los hallazgos anatomo-patológicos pueden confundirse con los del rechazo. La inmunohistoquímica o la detección mediante biología molecular en las biopsias colónicas facilitan el diagnóstico. Las recomendaciones actuales del manejo preventivo de la enfermedad por CMV se basan en experiencias puntuales y opiniones de expertos dado que no hay estudios de calidad diseñados específicos en este tipo de receptores de trasplante. En general se prefiere la profilaxis universal frente a CMV en estos pacientes inicialmente con ganciclovir intravenoso y, posteriormente, con valganciclovir vía oral de forma prolongada durante un mínimo de 6 meses, si bien dicha profilaxis puede prolongarse hasta 1 año, según el tipo de tratamiento inmunosupresor del paciente. Varios grupos utilizan además inmunoglobulina específica anti-CMV.

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

Prophylaxis of cytomegalovirus infection in intestinal transplantation

ABSTRACT

Keywords:

Intestinal transplant
Cytomegalovirus
Prophylaxis

Intestinal transplant recipients are at high risk of cytomegalovirus (CMV) disease due to the specific characteristics of the graft and the intense cellular immunosuppression caused by immunosuppressive induction therapy in this type of transplantation. The most frequent form of CMV disease is graft enteritis. Diagnosis of this entity is not always straightforward given that antigenemia for CMV is frequently low grade or negative and the pathological findings can be confused with those of rejection. Diagnosis is aided by immunohistochemistry or molecular biological detection in biopsies of the colon. Current recommendations for the preventive management of CMV disease are based on sporadic experiences and expert opinion, given the lack of specifically-designed, high-quality studies in this type of transplant recipient. In general, universal prophylaxis against CMV is preferred in these patients, initially with intravenous ganciclovir and subsequently with oral valganciclovir for a minimum of 6 months, although this prophylaxis can be prolonged for up to 1 year depending on the type of immunosuppressive therapy used. Several groups also use CMV-specific immunoglobulin.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fortunabete@gmail.com (J. Fortún-Abete).

Introducción

El trasplante intestinal se ha asociado a un alto riesgo de complicaciones infecciosas, principalmente por 2 razones: una relacionada con la gran carga de microorganismos del injerto, cualquier proceso que afecte al intestino puede alterar la capacidad de contención de los microorganismos dentro del injerto y su diseminación a diferentes zonas del cuerpo y, por otro lado, el alto riesgo de rechazo que requiere elevados niveles de inmunosupresión, con estrategias de inducción con anticuerpos antilinfocitarios que se asocian a un mayor riesgo de infección.

El trasplante intestinal comenzó a realizarse en humanos durante los años sesenta. En esa época, los pacientes fallecían de desnutrición tras haberse retirado largas porciones de intestino por enfermedad o por traumatismos abdominales. La nutrición parenteral todavía no estaba disponible. Estos primeros pacientes con trasplante intestinal fallecieron de complicaciones como el rechazo o la infección. Los primeros trasplantes intestinales exitosos comenzaron a realizarse a mediados de los años noventa, cuando comenzaron a estar disponibles fármacos inmunosupresores para controlar el rechazo y métodos para prevenir las infecciones.

Se consideran 3 tipos de trasplante intestinal: el trasplante intestinal aislado; el trasplante combinado de hígado e intestino, que suele incluir duodeno y cabeza de páncreas para evitar anastomosis biliar, y el multivisceral, que incluye cualquier órgano abdominal junto con el intestino delgado.

El principal motivo que lleva al trasplante intestinal son pacientes con dependencia de nutrición parenteral y que presentan complicaciones relacionadas para mantenerla. Entre las causas desencadenantes se incluyen episodios repetidos de sepsis, pérdida de 2 o más accesos venosos centrales, la enfermedad colestásica hepática precoz, la hipertensión portal o episodios de deshidratación.

En los niños, la indicación en la mayoría de los casos es por síndrome de intestino corto causada por cirugías de resección y, en una pequeña proporción, por alteraciones congénitas de los enterocitos (malabsorción) (8%), alteración de la motilidad (18%) o malabsorción por poliposis (1%).

En el paciente adulto, la causa más frecuente de fallo intestinal también es el síndrome de intestino corto por enfermedad de Crohn, accidentes vasculares mesentéricos, traumatismo, vólvulos o complicaciones quirúrgicas. Otras causas son los tumores benignos mesentéricos o alteraciones de la motilidad.

Según datos publicados recientemente y obtenidos del Registro Internacional de Trasplante Intestinal (ITR), hasta 2009 se habían realizado en todo el mundo más de 2.000 trasplantes de intestino aislado y multiviscerales; el 50% de los receptores estaba vivo y la mayoría era independiente de la nutrición parenteral¹.

Respecto a los datos elaborados por la ONT de la actividad trasplantadora en España, desde el año 1999, año en que se realizó el primer trasplante intestinal en nuestro país, hasta el año 2010, se habían realizado 81 trasplantes intestinales (intestino aislado [36], hígado-intestino [20], multiviscerales [27]).

Las complicaciones más frecuentes postrasplante son las infecciones, el rechazo, la isquemia intestinal y las fistulas o dehiscencias de las anastomosis. Debido a la mayor inmunosupresión que precisan estos pacientes, la frecuencia de infecciones es también elevada. La mejora de los fármacos inmunosupresores, el refinamiento de las técnicas quirúrgicas, las mejores formas para prevenir la infección y una mejor comprensión de la inmunología han contribuido al éxito de los trasplantes de intestino.

Las pautas de inmumosupresión han ido cambiando, siempre manteniendo el tacrolimus, y a lo largo de las 2 décadas de trasplante intestinal se han empleado diferentes estrategias. En los últimos años de la década de los noventa (1995-2001), algunos centros emplearon la irradiación ex vivo del injerto así como la utilización con médula ósea del donante². En la actualidad, aunque hay diferentes

protocolos según centros, se están empleando pautas de inducción o acondicionamiento con anticuerpos deplecionadores de linfocitos (timoglobulina [ATG] o con alemtuzumab [anticuerpo monoclonal anti-CD52])²⁻⁴ o con anticuerpos monoclonales antiinterleucina (IL)-2 (daclizumab o basiliximab), y en el tratamiento de mantenimiento la base es el tacrolimus, en algunos estudios asociado con sirolimus⁵.

En el paciente pediátrico, las pautas de inmunosupresión también varían entre centros, pero los resultados son similares, con tasas de rechazo de entre el 30 y el 50%. La mayoría de los centros hace la inducción con timoglobulina o anticuerpos anti-IL-2 y tratamiento de mantenimiento con tacrolimus y prednisona. La utilización de alemtuzumab como tratamiento de inducción se asoció, en un principio, con un elevado número de complicaciones postrasplante (principalmente respiratorias) en niños menores de 4 años⁶, aunque en el momento actual esta pauta de inducción se está utilizando en algunos programas de trasplante intestinal y multivisceral en adultos. Estudios aleatorizados realizados en otros tipos de trasplante de órgano sólido (TOS) utilizando alemtuzumab en inducción comunicaron una mayor frecuencia de infecciones que en el grupo control⁷.

El uso de anticuerpos antilinfocitarios en la inducción también se ha asociado a una mayor frecuencia de infecciones virales. Su administración causa una linfopenia de larga duración, especialmente afectando a los linfocitos T⁶.

Con estas pautas descritas se ha conseguido reducir la frecuencia de rechazo desde el 80-90% en los primeros años de desarrollo de trasplante intestinal hasta las cifras actuales del 30-50%. Las tasas de supervivencia son ahora similares a las del trasplante pulmonar.

La evolución del trasplante intestinal ha sido tan significativa en estos 20 años que en la actualidad puede considerarse una alternativa exitosa de tratamiento de varias formas de síndrome de intestino corto. La mejoría en las técnicas quirúrgicas, la mejoría de las pautas de inmunosupresión, la compresión de la inmunología del intestino, y un mejor tratamiento y prevención de las complicaciones han contribuido a la mejoría de la supervivencia del injerto y del paciente. Según los datos más recientes de la OPNT (Organ Procurement Transplantation Network), la supervivencia a 1 año del paciente y del injerto de los trasplantes realizados en los últimos años es del 89 y el 79%, respectivamente⁸. El 60-65% de los pacientes transplantados ha podido suspender la nutrición parenteral y reanudar una dieta normal.

Complicaciones infecciosas y trasplante intestinal

Las infecciones son la principal causa de muerte en la mayoría de las series⁹. También son la principal causa de pérdida de injerto según comunican algunos centros.

El uso de anticuerpos antilinfocitarios en la inducción, como el alemtuzumab, se ha asociado a una mayor frecuencia de infecciones virales. Los antígenos CD52 se expresan en los linfocitos T y B, en los macrófagos, los monocitos y los eosinófilos, aunque con mayor número en la superficie de los linfocitos, representando el 5% de los antígenos de superficie de estas células. Su administración causa una linfopenia de larga duración, especialmente afectando a los linfocitos T¹¹.

En series americanas que analizan las complicaciones infecciosas de los trasplantes de intestino, las infecciones bacterianas son las más frecuentes¹², seguidas de las infecciones virales. Dentro de las infecciones virales, la mayoría está causada por herpesvirus, como citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr (VEB). La infección por VEB puede tener un amplio espectro de manifestaciones clínicas y es la causa de los síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLPT), que producen una explosión clonal de células linfoides B. En el trasplante intestinal, especialmente en el pediátrico, el desarrollo de SLPT se estima en torno al 8-10% durante los años postrasplante.

En datos comunicados recientemente, que analizan las complicaciones infecciosas de 54 trasplantes de intestino realizados en 2 centros españoles, el 78% de los pacientes presentó alguna complicación infecciosa. La distribución según etiologías fue: el 59% bacteriana, el 33% viral y el 8% infecciones fúngicas¹³.

La infección por CMV es muy frecuente y puede causar enteritis y pérdida del injerto, con una sintomatología similar a la del rechazo celular (fiebre, aumento del débito por estoma). Por ello es necesario, además de la monitorización en sangre, la realización de endoscopias para biopsias y diferenciar ambas entidades.

En una serie española, CMV fue el virus más frecuente (el 67% de las infecciones virales) y la principal manifestación fue enteritis del injerto (el 44% de los casos de infección por CMV); el mayor número de casos de enfermedad por CMV ocurrió entre el segundo y sexto meses posttrasplante¹³.

Se recomienda la monitorización periódica de CMV, VEB y adenovirus en sangre y en biopsias intestinales.

La disponibilidad de técnicas que permiten monitorizar algunas de estas infecciones, como son la antigenemia CMV pp65 o, más recientemente, la cuantificación de carga viral de CMV o VEB, ha permitido detectar y adelantar el tratamiento de estas infecciones. También la utilización de estrategias de profilaxis frente a CMV ha permitido reducir la incidencia y las consecuencias de esta infección viral¹⁰.

En el paciente pediátrico, además de los virus más frecuentes y conocidos como el CMV, VEB y los rotavirus, otros virus causantes de infecciones entéricas han comenzado a describirse como agentes patógenos, como los adenovirus y calicivirus. La infección por adenovirus es frecuente, afecta al 20% de los receptores pediátricos¹⁴.

Factores de riesgo de infección/enfermedad por citomegalovirus

El control inmunológico del CMV en el huésped inmunocomprometido es complejo, e incluye la participación de los sistemas inmunes innato y adaptativo. Los polimorfismos de los receptores *toll-like* (TLR) 2 y TLR 4, así como deficiencias de las proteínas de complemento y de la manosa unida a lecitina (MBL) están asociados con un mayor riesgo de enfermedad por CMV. Las células NK (*natural killer*) juegan un papel crítico en el control de la infección primaria y la reactivación del CMV, típicamente aumentando la respuesta a la replicación viral. La respuesta inmune adaptativa de los linfocitos T y B es esencial para controlar la replicación de CMV.

Estudios recientes han permitido incorporar a los factores ya conocidos otros nuevos factores de riesgo identificados de enfermedad por CMV (tabla 1).

La monitorización simultánea de la infección por CMV y la inmunidad de las células T CMV-específicas predicen el control de la infección por CMV mediada por estas células.

Tabla 1

Factores de riesgo de enfermedad por citomegalovirus (CMV) en trasplante de órgano sólido

Factores	Observaciones
CMV serostatus	D+/R- > D+/R+ > D-/R+ > D-/R-
Rechazo del injerto	
Infección activa CMV	Alta replicación viral
Tipo de órgano	Pulmón > corazón > riñón
Tratamiento de mantenimiento	MMF
Tratamiento de inducción	Timoglobulina, OKT3, alemtuzumab
Infecciones virales concomitantes	HHV6, HHV7
Anergia celular	Ausencia de células CD4 y CD8 CMV específicas
Polimorfismos genéticos de la inmunidad innata y adquirida	TLR2, TLR4, CCR5, <i>mannose-binding lectin</i> , IL-10, MCP-1
Insuficiencia renal	
Otros	Retrasplante, volumen de transfusiones sanguíneas, sepsis o factores asociados con secreción de altos valores de anti-TNF

Adaptada de Eid Drugs 2010¹⁰.

Recomendaciones de monitorización

En las recomendaciones actuales de prevención de la enfermedad por CMV se incluye la monitorización periódica en sangre además de la administración de profilaxis antiviral. En muchos casos de afectación visceral por CMV, como la enteritis del injerto, la detección de CMV en sangre puede cursar con viremias de bajo grado o negativas, por lo que es necesaria la realización de técnicas que permitan detectar CMV en la biopsia de intestino bien mediante inmunohistoquímica, bien por técnicas de diagnóstico molecular como PCR¹⁵.

Respecto a los protocolos de monitorización de la infección por CMV hay diferencias entre centros trasplantadores. En la tabla 2 se recogen las estrategias de los 5 centros trasplantadores de intestino de Estados Unidos con mayor número de trasplantes por centro.

Recomendaciones de profilaxis antiviral

En el trasplante intestinal, al ser de alto riesgo de infección por CMV, se recomienda la profilaxis antiviral al tratamiento anticipado para evitar la enfermedad por CMV. Esta recomendación es similar a las de otros pacientes de alto riesgo como los serodiscordantes CMV (donante positivo/receptor negativo) y los receptores de pulmón/pulmón-corazón, intestino y páncreas/riñón¹⁷. También en las recientes

Tabla 2

Estrategias de monitorización de infección y/o replicación viral

Omaha	Pittsburg	Miami	UCLA	Mt. Sinai
CMV ADN en sangre	Bisemanal por 1 mes, luego mensual	Semanal durante el primer mes, bisemanal durante 5 meses, luego mensual	Bisemanal, luego mensual durante 1-2 años	Semanal el primer mes, luego mensual durante 5 meses
VEB ADN en sangre	Bisemanal por 1 mes, luego mensual	Semanal durante el primer mes, bisemanal durante 5 meses, luego mensual	Bisemanal, luego mensual durante 1-2 años	Semanal el primer mes, luego mensual durante 5 meses
Adenovirus ADN (heces)	Mensual durante 6 meses		Bisemanal	
Cultivos virales de las muestras de biopsia	Sí	No	No	Sí

CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr.

Tomada de Horslen¹⁶.

Tabla 3

Estrategias de profilaxis anticitomegalovirus según centros

Antiviral	Omaha	Pittsburg	Miami	UCLA	Mt. Sinai	Berlín
Gammaglobulina	1 año	2 semanas	4 meses	3 meses		–
Ganciclovir i.v.	2 semanas	2 semanas (alto riesgo 3 meses)		2-3 semanas	100 días/2 semanas	–
Antivirales orales	1 año	Nada	6 meses (niños)			
3-6 meses (adultos)	5 años	3 meses	Sólo tratamiento anticipado			

i.v.: intravenoso.

Modificada de Horslen¹⁶ y Pascher et al¹⁹.

recomendaciones elaboradas por Kotton et al¹⁸ se aconseja una estrategia de profilaxis universal en el trasplante intestinal. La profilaxis antiviral no sólo reduce la incidencia de CMV, sino también los efectos indirectos del CMV sobre el injerto y la supervivencia del paciente.

En el trasplante intestinal no hay estudios aleatorizados sobre la profilaxis antiviral frente a CMV y hay variedad de protocolos. Horslen et al¹⁶ compararon estos protocolos en 5 centros grandes trasplantadores de Estados Unidos. La profilaxis antiviral se realiza con ganciclovir, valganciclovir y algunos asocian gammaglobulina específica.

En la tabla 3 se recogen las diferentes estrategias de profilaxis de CMV en 5 programas de trasplante intestinal en Estados Unidos y en un centro europeo^{16,19}. En todos los centros americanos se utiliza profilaxis universal con una duración de entre 3 y 6 meses y algunos centros utilizan asociado gammaglobulina específica anti-CMV, también con duración variable¹⁹.

Un estudio reciente realizado en trasplante renal ha obtenido mejores resultados prolongando la profilaxis a 200 días²⁰ aunque no hay datos sobre el efecto de esta prolongación en otros tipos de TOS.

El tratamiento anticipado no está bien estudiado en estos pacientes²¹. Dado su alto riesgo y la elevada morbilidad asociada a la enfermedad por CMV, no se recomienda en la actualidad la prevención de la enfermedad por CMV mediante esta estrategia (D-III).

Consideraciones en el trasplante pediátrico

En los niños no hay estudios específicos realizados en trasplante intestinal y se extrapolan los datos de otros TOS pediátricos de alto riesgo. En general, se emplea profilaxis con ganciclovir intravenoso (i.v.) durante 12 semanas, aunque algunos centros la acortan a 2-4 semanas y otros la prolongan a 6 meses.

Tabla 4

Resumen de estrategias de profilaxis anticitomegalovirus (anti-CMV)

Situación	Tipo de profilaxis	Duración	Comentarios	Nivel de evidencia
D+/R-	Universal	Recomendados 6 meses	Algunos protocolos asocian gammaglobulina específica anti-CMV	C-III
	GCV i.v.			
	VGCV			
	Universal	3-6 meses		C-III
R+	GCV i.v.			
	VGCV			
	Universal	3-6 meses		C-III
	GCV i.v.			
Uso de anticuerpos deplecionadores linfocitarios o dosis altas de esteroides antirrechazo	VGCV			
	GCV i.v.	1-3 meses	ATG, OKT3, alemtuzumab	C-III
	VGCV			
Pediátrico	GCV i.v.	3-6 meses	Poca experiencia con VGCV en niños menores de 12 años	C-III
	VGCV		Ajustar dosis por función renal y peso corporal	
			Algunos centros asocian gammaglobulina específica frente a CMV	

GCV: ganciclovir; i.v.: intravenoso; VGCV: valganciclovir.

La mayoría de los expertos recomienda al menos 3 meses de profilaxis. La duración más prolongada se ha evaluado en adultos con otros tipos de trasplante y representa una alternativa en niños. La utilización del valganciclovir se puede considerar en niños mayores de 12 años de edad²²⁻²⁴, pero la experiencia en niños menores de 12 años es reducida. El empleo de un algoritmo que ajusta la dosificación de valganciclovir a la superficie corporal y la función renal²² permite conseguir concentraciones de ganciclovir similares a las establecidas como seguras y eficaces en los adultos. La dosis pediátrica de valganciclovir se basa en la superficie corporal del niño y el aclaramiento de creatinitina, y se calcula con la fórmula modificada de Schwartz. Sin embargo, los pacientes pediátricos con bajo peso, baja área de superficie corporal y creatinina sérica por debajo del límite de la normalidad pueden tener aclaramientos de creatinina elevados al calcularlos, por lo que al traducirlo en la dosis correspondiente se acerca a las dosis de adulto de 900 mg. Los efectos secundarios de la sobredosificación de valganciclovir incluyen vómitos, diarrea, temblor o convulsiones²⁵.

Respecto a la utilización de gammaglobulina específica para CMV, muchos centros trasplantadores pediátricos utilizan la gammaglobulina como parte de su estrategia de prevención.

Profilaxis anti-CMV en trasplante intestinal: conclusiones (tabla 4)

Profilaxis antiviral CMV en el paciente adulto D+/R-

En el trasplante intestinal se recomienda realizar profilaxis universal con duración mínima recomendada de 6 meses (C-III).

Los fármacos antivirales que se recomiendan en este tipo de trasplante es valganciclovir, ganciclovir i.v. y oral, +/- gammaglobulina específica para CMV (C-III).

Profilaxis en el receptor adulto R positivo (R+)

En los pacientes con trasplante intestinal se recomienda realizar profilaxis universal, con los mismos fármacos y grado de evidencia del apartado anterior, con una duración de entre 3-6 meses (C-III).

Recomendación de profilaxis antiviral con pautas de inducción o tratamiento antirrechazo con anticuerpos deplecionadores de linfocitos

La alteración de la inmunidad celular mediada por células T está aumentada con el uso de fármacos inmunosupresores en la inducción, especialmente con agentes deplecionadores de linfocitos como el OKT3, la timoglobulina o el alemtuzumab, aumentando el riesgo de enfermedad por CMV. Estos inmunosupresores causan una profunda depleción de los linfocitos T durante un período considerable.

El tratamiento del rechazo con anticuerpos antilinfocitarios en pacientes de alto riesgo conlleva un inicio de la profilaxis durante 1 a 3 meses (C-II/III).

Una estrategia similar debe considerarse con tratamiento antirrechazo con altas dosis de esteroides (C-III).

Utilización de la gammaglobulina específica frente a CMV

Se recomienda la utilización de inmunoglobulina específica para CMV para el tratamiento de la neumonitis por CMV, la enteritis en niños y en situaciones de hipogammaglobulinemia. Para otras entidades clínicas, las recomendaciones de utilización de inmunoglobulina específica CMV son recomendaciones con menor grado de evidencia (C-III), aunque algunos grupos la emplean de forma generalizada.

La utilización de gammaglobulina específica anti-CMV en profilaxis es generalizada en muchos de los grupos de trasplante intestinal, a dosis de 150 mg/kg, en semanas 0, 2, 4, 6 y 8, seguido de 100 mg/kg en semanas 12 y 16 (C-III).

Conflictos de intereses

P. Martín-Dávila y R. San Juan declaran no tener ningún conflicto de intereses.

J. Fortún-Abete declara que en los últimos 5 años ha recibido honorarios por ponencias de Laboratorios Roche.

Bibliografía

1. Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med.* 2009;361:998-1008.

2. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplants at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg.* 2009;250:567-81.
3. Tzakis AG, Kato T, Nishida S, Levi DM, Tryphonopoulos P, Madariaga JR, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) combined with tacrolimus in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation.* 2003;75:1512-7.
4. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Wu T, Murase N, Zeevi A, et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transpl Int.* 2009;22:96-109.
5. Fishbein TM, Florman S, Gondolesi G, Schiano T, LeLeiko N, Tschernia A, et al. Intestinal transplantation before and after the introduction of sirolimus. *Transplantation.* 2002;73:1538-42.
6. Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK. Current perspectives on pediatric intestinal transplantation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:226-33.
7. Peleg AY, Husain S, Kwak Ej, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis.* 2007;44:204-12.
8. Mazariegos GV, Steffick DE, Horslen S, Farmer D, Fryer J, Grant D, et al. Intestine transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010;10:1020-34.
9. Fryer JP. The current status of intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:266-72.
10. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs.* 2010;70:965-81.
11. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation.* 2006;81:1361-7.
12. Loinaz C, Kato T, Nishida S, Weppeler D, Levi D, Dowdy L, et al. Bacterial infections after intestine and multivisceral transplantation. The experience of the University of Miami (1994-2001). *Hepatogastroenterology.* 2006;53:234-42.
13. Sanjuan R. Complicaciones infecciosas en el trasplante intestinal: experiencia española con receptores infantiles y adultos. 1er Congreso de la Sociedad Española de Trasplantes; 2011.
14. Avitzur Y, Grant D. Intestine transplantation in children: update 2010. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:415-31.
15. Kusne S, Manez R, Frye BL, St. George K, Abu-Elmagd K, Tabasco-Menguillon J, et al. Use of DNA amplification for diagnosis of cytomegalovirus enteritis after intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 1997;112:1121-8.
16. Horslen SP. Optimal management of the post-intestinal transplant patient. *Gastroenterology* 2006;130 2 Suppl 1:S163-9.
17. Humar A, Snydman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S78-86.
18. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snydman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010;89:779-95.
19. Pascher A, Kohler S, Neuhaus P, Pratschke J. Present status and future perspectives of intestinal transplantation. *Transpl Int.* 2008;21:401-14.
20. 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.
21. Mueller AR, Pascher A, Platz KP, Braun F, Fandrich F, Rayes N, et al. Immunosuppression following intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:325-8.
22. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR, Ives J, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:636-43.
23. Bueno J, Ramil C, Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. *Paediatr Drugs.* 2002;4:279-90.
24. Spivey JF, Singleton D, Sweet S, Storch GA, Hayashi RJ, Huddleston CB, et al. Safety and efficacy of prolonged cytomegalovirus prophylaxis with intravenous ganciclovir in pediatric and young adult lung transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2007;11:312-8.
25. FDA Drug Safety Communication: New dosing recommendations to prevent potential Valcyte (valganciclovir) overdose in pediatric transplant patients. 15-9-2011. Ref Type: Internet Communication.