

Infección por citomegalovirus en el trasplante hepático

JAVIER FERNÁNDEZ Y MIQUEL NAVASA
Servicio de Hepatología. IMD. Hospital Clínic. Barcelona.

El citomegalovirus (CMV) es la infección viral oportunista más frecuente tras el trasplante hepático y constituye una complicación potencialmente grave. Dicha gravedad depende tanto de la morbimortalidad asociada a la propia enfermedad por CMV como de las complicaciones que induce: aumento en la incidencia de infecciones oportunistas y disfunción del injerto¹. Por ello, existe una clara necesidad de establecer estrategias profilácticas eficaces y coste-efectivas. Dos aproximaciones se han propuesto en su profilaxis, la universal y la limitada a pacientes de alto riesgo, sin que exista en la actualidad una actitud consensuada.

Puntos clave

- El citomegalovirus (CMV) es la infección viral oportunista más frecuente tras el trasplante hepático y se asocia a importantes tasas de morbilidad.
- El estado serológico donante-receptor pretrasplante y el empleo de anticuerpos antilinfocitarios en la terapia de inducción y antirrechazo son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de infección y enfermedad por CMV.
- El ganciclovir es actualmente el principal agente antiviral empleado tanto en el tratamiento como en la profilaxis del CMV.
- La terapia anticipada es eficaz y coste-efectiva en pacientes de riesgo intermedio.
- El esquema profiláctico de elección en individuos de alto riesgo no está aún definido, siendo el tratamiento prolongado con ganciclovir la estrategia más empleada.

Epidemiología y patogenia

La infección por CMV es común en la población general y habitualmente asintomática. El virus permanece en estado latente tras la infección, pudiendo reactivarse en estados de inmunosupresión². Clínicamente se distingue entre infección y enfermedad por CMV. La infección se define como el aislamiento viral en líquidos biológicos o tejidos, o la seroconversión del paciente en ausencia de síntomas clínicos. La enfermedad supone la afectación tisular por CMV, su aislamiento viral en sangre o la seroconversión del paciente en presencia de manifestaciones clínicas^{3,4}. En el trasplante hepático, la incidencia de infección por CMV varía entre el 35 y el 60% de los pacientes según las series, desarrollando enfermedad un 20-30% de los casos^{1,3-5}.

Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de infección y enfermedad por CMV (tabla 1), entre los cuales el estado serológico de donante y receptor es el más importante⁴⁻⁶. Los pacientes CMV-seronegativos que reciben un órgano o, en menor medida, hemoderivados de un donante seropositivo tienen un alto riesgo de desarrollar infección y enfermedad por CMV, 75 y 40-60%, respectivamente. Los receptores seropositivos presentan un riesgo intermedio, 50-60% y 10-20%, respectivamente. El riesgo en receptores seronegativos de donantes seronegativos es bajo (< 10%)⁴. Otro factor de riesgo destacado es el empleo de sueros antilinfocitarios en la terapia de inducción o antirrechazo.

Tabla 1. Factores de riesgo de infección o enfermedad por CMV

- Estado serológico donante/receptor:
D+R- > D+R+ > D-R+ > D-R-
- Hiperinmunosupresión
- Rechazo y terapia antirrechazo
- Empleo de anticuerpos antilinfocitarios
- Retrasplante
- Hepatitis fulminante como causa del trasplante
- Altos requerimientos transfusionales en el período perioperatorio
- Infección por herpes virus 6
- Trombosis de la arteria hepática

D: donante; R: receptor.

Manifestaciones clínicas

La infección por CMV habitualmente se produce entre el segundo y sexto mes postrasplante^{1,3}. La forma más frecuente de presentación de la enfermedad es un síndrome viral caracterizado por fiebre prolongada, astenia, anorexia, mialgias, leucopenia y trombopenia. El CMV puede afectar diversos tejidos generando una enfermedad localizada o diseminada. El hígado es el órgano más frecuentemente afectado en pacientes sometidos a trasplante hepático. Los análisis demuestran una elevación inespecífica de las transaminasas o un patrón de colestasis, por lo que el diagnóstico de la hepatitis por CMV se basa en la realización de una biopsia hepática^{1,3,4}. Otras formas de presentación de la enfermedad menos frecuentes son la afectación gastrointestinal, la neumonitis, la coriorretinitis y la afectación del sistema nervioso central. Por otra parte, el CMV induce una depresión del sistema inmune favoreciendo el desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas, habiéndose asociado asimismo a determinadas formas de disfunción del injerto⁷.

Diagnóstico

Serología y técnicas de cultivo viral

De poca utilidad, en general, debido a que no permiten un diagnóstico precoz y poseen una sensibilidad intermedia. El Shell Vial Assay constituye una nueva técnica de cultivo que permite el diagnóstico precoz de replicación viral¹.

Antigenemia CMV

Permite el diagnóstico precoz de la infección por CMV. Utiliza anticuerpos monoclonales frente al antígeno pp65 del CMV, proteína expresada en los leucocitos de sangre periférica durante la fase temprana de la replicación viral (fig. 1). Se trata de una técnica con una alta sensibilidad, cercana al 100% en la enfermedad y del 70% en infecciones asintomáticas. Su valor predictivo positivo para el diagnóstico de enfermedad por CMV es $\geq 90\%$ ^{1,8}.

Amplificación de ácidos nucleicos

La amplificación del ADN de leucocitos circulantes mediante técnicas de PCR cualitativa constituye una prueba rápida, sensible y específica para el diagnóstico de la infección por CMV. Su especificidad para el diagnóstico de enfermedad activa es menor, al ser capaz de detectar ADN de virus latentes^{4,9}. La cuantificación de la carga viral, la detección de ADN viral en plasma y la amplificación del ARNm en leucocitos circulantes mediante técnicas de RT-PCR, parámetros indicativos de replicación viral, son pruebas más específicas¹⁰.

Diagnóstico histológico

Permite el diagnóstico de certeza de enfermedad tisular por CMV. Se basa en la presencia de inclusiones intranucleares citomegálicas en el tejido afectado (fig. 2). La sensibilidad y especificidad de la prueba mejoran mediante el uso complementario de técnicas inmunohistoquímicas y de hibridación *in situ*, que permiten la detección viral (fig. 3)¹¹.

Tratamiento

Basado en la actualidad en el empleo de ganciclovir intravenoso y en la adecuación del tratamiento inmunosupresor. En los pacientes con neumonitis por CMV o enfermedad diseminada, algunos autores recomiendan su asociación a gammaglobulina hiperinmune anti CMV debido a la mala respuesta al tratamiento antiviral aislado⁴. En pacientes con intolerancia al ganciclovir o con enfermedad por CMV resistente a este agente antiviral se recomienda el empleo de fosfarnet solo o en combinación con el ganciclovir.

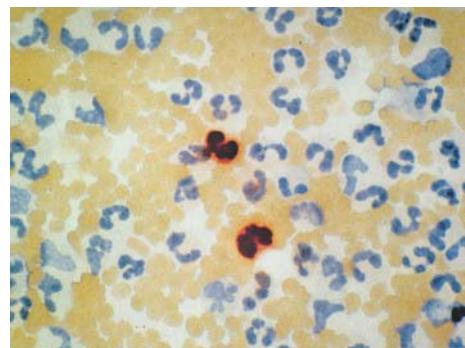


Figura 1. Antigenemia CMV positiva.
Extensión de sangre periférica en la que se observan dos leucocitos marcados con anticuerpos para el antígeno pp65 del CMV.

Gentileza del Dr. Pumarola (Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona).

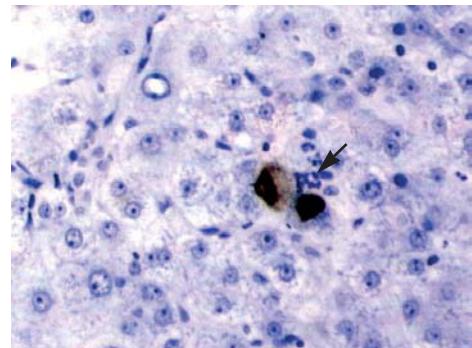


Figura 2. Tinción hematoxilina-eosina de una biopsia hepática. Microabsceso con polimorfonucleares en relación con un hepatocito con citoplasma muy eosinofílico y una inclusión nuclear característica de infección por CMV (flecha).

Gentileza de la Dr. Rosa Miquel (Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona).

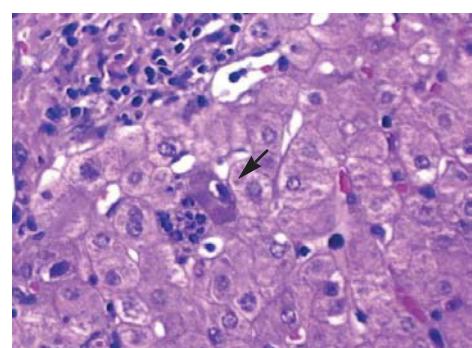


Figura 3. Tinción inmunohistoquímica anti CMV (técnica EnVision) de una biopsia hepática. Positividad nuclear en dos hepatocitos con cambios citomegálicos (flecha).

Gentileza de la Dr. Rosa Miquel (Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona).

Profilaxis

Diferentes estrategias y medidas profilácticas han sido sugeridas en la prevención de la infección y de la enfermedad por CMV sin existir actualmente una actitud consensuada al respecto.

Medidas profilácticas

Selección de donante y receptor. El injerto del donante es una fuente demostrada de CMV, por lo que la selección de donantes seronegativos para receptores seronegativos constituye una medida profiláctica eficaz. Sin embargo, la escasez de donantes seronegativos y el constante incremento del tiempo en lista de espera invalidan en la práctica esta medida¹².

Selección de hemoderivados. El empleo de hemoderivados de donantes seronegativos o de productos sanguíneos filtrados o pobres en leucocitos en receptores seronegativos reduce el riesgo de infección y enfermedad por CMV¹³. De nuevo, la escasez de donantes seronegativos limita la eficacia de esta medida.

Inmunización activa. La vacunación para CMV de receptores seronegativos no ha sido evaluada en el trasplante hepático. Estudios realizados en trasplantados renales con una vacuna atenuada demostraron una disminución en la gravedad de la enfermedad, sin reducir la incidencia de infección o de enfermedad por CMV¹⁴. Varias vacunas basadas en subunidades virales están actualmente bajo investigación, pudiendo constituir una alternativa profiláctica efectiva en el futuro.

Inmunización pasiva. El empleo de gammaglobulina hiperinmune anti CMV se ha demostrado eficaz en la prevención de la infección y de la enfermedad por CMV en pacientes con riesgo intermedio (donante+/receptor+ o donante-/receptor+); sin embargo, su eficacia es menor en pacientes de alto riesgo¹⁵. Este hecho, junto con su elevado coste, hacen que su empleo haya disminuido en favor del de agentes antivirales específicos como el ganciclovir, con una eficacia similar pero mucho más económicos.

Fármacos antivirales. Dos agentes antivirales han sido evaluados en la profilaxis del CMV en el trasplante hepático: el aciclovir y el ganciclovir. La administración intravenosa de estos fármacos durante las primeras semanas postrasplante es una medida profiláctica habitual especialmente en receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo. Diversos estudios han demostrado una mayor eficacia profiláctica del ganciclovir, con incidencias de enfermedad por CMV del 1-11% en comparación con el 10-28% en los enfermos que recibieron aciclovir^{16,17}. Recientemente se han publicado dos estudios distribuidos de forma aleatoria contra placebo en los que se evaluó la eficacia del ganciclovir oral en una estrategia profiláctica universal¹⁸ y en terapia anticipada¹⁹. En ambos estudios, la incidencia de enfermedad por CMV fue significativamente inferior en el grupo de pacientes que recibió ganciclovir con respecto al grupo placebo, 5 frente a 19% y 0 frente a 12%, respectivamente. Dicha eficacia se mantuvo en el subgrupo de pacientes de alto riesgo.

Combinación de medidas profilácticas. La combinación de agentes antivirales y de gammaglobulina hiperinmune anti CMV parece ofrecer ventajas sobre la monoterapia en pacientes de alto riesgo gracias a su efecto sinérgico²⁰.

Tipos de profilaxis

Diferentes estrategias han sido propuestas en la profilaxis de la infección y de la enfermedad por CMV²¹⁻²⁴.

Profilaxis universal. En ella todos los pacientes trasplantados reciben tratamiento antiviral profiláctico, habitualmente durante períodos prolongados, independientemente del riesgo de enfermedad por CMV. El agente antiviral ideal en este tipo de profilaxis debería ser eficaz, seguro, de bajo coste, de administración oral y con mínima capacidad para inducir resistencias virales. Esta profilaxis se ha realizado con ganciclovir oral¹⁸. La introducción de nuevos fármacos antivirales con una mayor biodisponibilidad (p. ej., valganciclovir) pueden generalizar el uso de esta profilaxis.



Figura 4. Algoritmo recomendado de la profilaxis de la enfermedad por CMV en el trasplante hepático en función del estado serológico pretrasplante de donante y receptor.

Profilaxis selectiva. En esta aproximación profiláctica los agentes antivirales sólo se administran en individuos de alto riesgo. Esta estrategia tiene la ventaja de abaratar costes, limitar los efectos adversos y reducir el desarrollo de resistencias virales^{20,21}. Actualmente no están bien definidos, ni los grupos de pacientes de alto riesgo susceptibles de profilaxis selectiva (grados de riesgo no homogéneos), ni el tipo y duración del tratamiento profiláctico. Los receptores seronegativos de donantes seropositivos constituyen un grupo de alto riesgo en el que el tratamiento con ganciclovir oral o intravenoso durante los 3 primeros meses post-trasplante se ha demostrado eficaz^{16,18}. El tratamiento antirrechazo, el uso de anticuerpos antilinfocitarios, el retrasplante y la politransfusión definen otros grupos de alto riesgo en los que estaría indicado el tratamiento profiláctico con ganciclovir. Su administración en pacientes bajo tratamiento con OKT3 ha demostrado reducir de manera significativa tanto la frecuencia como la gravedad de la enfermedad²⁵.

Profilaxis de la enfermedad. Tratamiento anticipado. La introducción de tests diagnósticos rápidos ha permitido detectar la replicación viral antes de la aparición de enfermedad clínica. La administración de tratamiento antiviral tras la detección precoz de la infección viral, período en el que los agentes antivirales son más efectivos, intenta prevenir el desarrollo de la enfermedad. Actualmente no existe un consenso con respecto al método más adecuado para la detección precoz de la infección por CMV, habiéndose sugerido el empleo tanto de los tests de antigenemia como de las técnicas de PCR cuantitativas^{22,23}. La periodicidad de realización de dichos tests tampoco ha sido bien definida. La terapia anticipada con ganciclovir oral o intravenoso durante cortos períodos de tiempo se ha demostrado eficaz en receptores seropositivos, reduciendo la tasa de enfermedad por CMV a menos del 5% de los casos. Dicha eficacia parece mantenerse en receptores seronegativos de donantes seropositivos, aunque son precisos estudios más amplios que confirmen estos resultados^{19,24}.

En resumen, en pacientes con riesgo intermedio existen diferentes estrategias profilácticas eficaces. Sin embargo, aplicando criterios de coste-eficacia, la estrategia más adecuada sería la terapia anticipada con ganciclovir oral. En grupos de alto riesgo, el esquema profiláctico de elección no está aún definido. En la actualidad, el tratamiento prolongado con ganciclovir constituye la estrategia más empleada. La eficacia de la terapia anticipada con ganciclovir oral o intravenoso en este subgrupo de pacientes debe ser estudiada adecuadamente. La figura 4 muestra una propuesta de algoritmo profiláctico estratificado según el estado serológico pretrasplante de donante y receptor.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

- Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:83-121.
2. Monto HO. Infectious diseases and their etiologic agents. Cytomegalovirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995:1351-64.
3. Stratta RJ, Shaeffer MS, Markin RS, Wood RP, Langnas AN, Reed EC, et al. Cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation. An overview. *Dig Dis Sci* 1992;37:673-88.
4. ● Kari SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;22(3):537-49.
5. Mutimer D. CMV infection of transplant recipients. *J Hepatol* 1996;25:259-69.
6. Humar A, Kumar D, Caliendo AM, Moussa G, Ashi-Sulaiman A, Levy G, et al. Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:599-604.
7. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis* 1999;1:8-12.
8. Van der Bij W, Schirm J, Torensma R, Van Son WJ, Tegzess AM. Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood. *J Clin Microbiol* 1988;26:2531-5.
9. Patel R, Smith TH, Espy M, Wiesner RH, Krom RA, Portela D, et al. Detection of cytomegalovirus DNA in sera of liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1994;32:1431-4.
10. Patel R, Smith TH, Espy M, Portela D, Wiesner RH, Krom RA, et al. A prospective comparison of molecular diagnostic techniques for the early detection of cytomegalovirus in liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1995;171:1010-4.
11. Bakholt LM, Ehrnst A, Veress B. Clinical use of immunohistopathologic methods for the diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in human liver allograft biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:553-60.
12. Rakela J, Wiesner RH, Taswell HF, Hermans PE, Smith TF, Perkins JD, et al. Incidence of cytomegalovirus infection and its relationship to donor-recipient serologic status in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:2399-402.
13. Ho M. Cytomegalovirus: biology and infection. 2nd ed. New York: Plenum, 1991;440.
14. Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, Brayman K, Harris S, Jackson S, et al. Effect of Towne live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;114:525-31.
15. Snydman DR, Werner BG, Daugherty NN, Griffith J, Rubin RH, Dienstag JL, et al. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:984-91.
16. Winston DJ, Wirin D, Shaked A, Busuttil RW. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients. *Lancet* 1995;346:69-74.
17. Pan SH, Rosenthal P, Howard TK, Podesta LG, Sher L, Mokowka L. Evaluation of three cytomegalovirus infection prophylactic regimens in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1992;24:1466-77.
18. ● Gane E, Saliba F, Valdicasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group. *Lancet* 1997;350:1729-33.
19. Paya CV, Wilson JA, Espy MJ, Sia IG, DeBernardi MJ, Smith TF, et al. Preemptive use of oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus infection in liver transplant patients: a randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2002;185:854-60.
20. Paya CV. Defining an optimal regimen for cytomegalovirus prophylaxis in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28:9-11.
21. Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. *N Engl J Med* 1991;324:1057-9.
22. Kusne S, Grossi P, Irish W, St George K, Rinaldo C, Rakela J, et al. Cytomegalovirus PP65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: a cost effective strategy for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1125-231.
23. ●● Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;32:742-51.
24. Singh N, Yu VL, Micles L, Wagenner MM, Miner RC, Gayowski T. High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomised trial. *Ann Intern Med* 1994;120:375-81.
25. Lumbreras C, Otero JR, Herrero JA, Gomez R, Lizasoain M, Aguado JM, et al. Ganciclovir prophylaxis decreases frequency and severity of cytomegalovirus disease in seropositive liver transplant recipients treated with OKT3 monoclonal antibodies. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2490-2.