

Eficacia del tratamiento anticipado con ganciclovir en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de un trasplante de hígado

Francisco López-Medrano^a, Carlos Lumbreras^a, Joaquín R. Otero^b, M. Teresa González-Alegre^a, Rafael San Juan^a, Dolores Folgueira^b, Manuel Lizasoáin^a, Carmelo Loinaz^c, Enrique Moreno^c y José María Aguado^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

^bServicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

^cServicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La infección por citomegalovirus (CMV) es la complicación infecciosa más frecuente en los receptores de un trasplante hepático. Para disminuir la incidencia de esta infección uno de los métodos es el tratamiento anticipado con ganciclovir guiado por la determinación seriada de antigenemia pp65 de CMV.

PACIENTES Y MÉTODO: En los receptores de un trasplante hepático seropositivos para CMV antes del trasplante, se realizaron determinaciones de antigenemia pp65 de CMV los días 14, 28, 45, 60, 90 y 180 postrasplante y cuando se consideró indicado clínicamente. Se realizó tratamiento anticipado con ganciclovir intravenoso (5 mg/kg de peso cada 12 h durante 14 días) en todos los pacientes que tuvieron antigenemia superior a 50 células/200.000 leucocitos. Se analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad activa por CMV.

RESULTADOS: Se incluyó en el estudio a 182 pacientes seropositivos para CMV. Se realizó tratamiento anticipado con ganciclovir en 16 pacientes con antigenemia superior a 50 células/200.000 leucocitos. Presentaron enfermedad activa por CMV 9 de 182 pacientes (4,9%): 2 de los 16 que recibieron tratamiento anticipado con ganciclovir y 7 de los 166 que no lo recibieron. El único factor de riesgo asociado de manera significativa con enfermedad activa por CMV fue la no realización de alguna de las antigenemias previstas ($p < 0,0042$; odds ratio = 8,17; intervalo de confianza del 95% 1,94-34,36).

CONCLUSIONES: El tratamiento anticipado con ganciclovir se asocia a una baja incidencia de enfermedad por CMV. La mala adherencia al protocolo de realización seriada de antigenemia pp65 aumenta el riesgo de enfermedad por CMV.

Palabras clave: Citomegalovirus. Tratamiento anticipado. Trasplante. Hígado.

Efficacy preemptive therapy with ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients

BACKGROUND AND OBJECTIVE: In liver transplant recipients the most frequent infection is that produced by cytomegalovirus (CMV). One of the methods to reduce the incidence of that infection is the CMV pp65 antigenemia-guided preemptive therapy with intravenous ganciclovir.

PATIENTS AND METHOD: Liver transplant recipients were tested for CMV antigenemia at days 14, 28, 45, 60, 90 and 180 postransplantation and when clinically indicated. Patients showing > 50/200.000 leukocytes received ganciclovir 5 mg/kg/12 h for 14 days. Risk factors for active CMV disease where studied.

RESULTS: 182 CMV seropositive patients where included in the study. 16 patients with > 50/200.000 leukocytes received ganciclovir as preemptive therapy. CMV disease appeared in 9/182 patients (4.9%): 2/16 who received PT and 7/166 among those who did not receive preemptive therapy. The only factor associated with increased incidence of CMV disease was to have missing samples for CMV antigenemia during the follow up ($p < 0,0042$; OR = 8,17; 95% CI, 1,94-34,36).

CONCLUSIONS: Ganciclovir antigenemia-guided preemptive therapy is associated with a low incidence of CMV disease. Bad adherence to the protocol of antigenemia samples increases the risk for CMV disease.

Key words: Cytomegalovirus. Preemptive therapy. Transplantation. Liver.

El trasplante hepático (TH) se ha consolidado en las últimas décadas como la mejor opción para el tratamiento de las enfermedades hepáticas avanzadas. En los últimos años se ha producido un gran avance en la técnica quirúrgica, los cuidados postoperatorios y el tratamiento inmunodepresor. A pesar de ello, las complicaciones infecciosas siguen siendo una causa importante de morbilidad en los pacientes receptores de un TH.

La infección por citomegalovirus (CMV) es la enfermedad infecciosa más frecuente en los receptores de un TH¹⁻³. Además de los cuadros clínicos producidos directamente por el virus, también puede de manera indirecta facilitar otras infecciones⁴ e inducir rechazo crónico⁵. Asimismo varios estudios han demostrado que la infección por CMV provoca un aumento del coste y de la duración de la hospitalización^{6,7} en este grupo de pacientes.

No es extraño, por tanto, que la mayor parte de los autores recomiendan la utilización de medidas preventivas que disminuyan el riesgo de padecer esta complicación infecciosa.

Las 2 estrategias más frecuentemente empleadas para evitar la enfermedad por CMV en los pacientes transplantados son la profilaxis y el tratamiento anticipado (*preemptive therapy*). La profilaxis se basa en la administración de un fármaco antiviral (actualmente el más utilizado es el ganciclovir) a todos los pacientes inmediatamente después del trasplante y durante uno a 3 meses tras la cirugía. El tratamiento anticipado se basa en la administración del mismo fármaco antiviral sólo a los pacientes en los que ya se demuestra infección por el virus, pero antes de que aparezcan los síntomas y signos de la enfermedad.

De las diversas pruebas microbiológicas que detectan la infección por CMV, la antigenemia pp65 de CMV en leucocitos polimorfonucleares (prueba de antigenemia) ha demostrado ser más sensible, barata y sencilla que el cultivo viral⁸. En

Correspondencia: Dr. C. Lumbreras.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.

Correo electrónico: clumbrerasb@medynet.com

Recibido el 28-4-2003; aceptado para su publicación el 26-8-2003.

la actualidad esta técnica se utiliza de manera generalizada tanto para el diagnóstico de la infección por CMV como para la monitorización de la respuesta terapéutica a los fármacos antivirales⁹. En el presente trabajo se evalúa prospectivamente la experiencia de tratamiento anticipado con ganciclovir en la preventión de la enfermedad por CMV en el programa de TH del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Pacientes y método

Pacientes

Se incluyó prospectivamente a todos los pacientes que recibieron un TH en el Hospital Universitario 12 de Octubre entre enero de 1997 y agosto de 1999, y que sobrevivieron al menos 14 días. El estudio lo compone un total de 182 pacientes (116 varones y 66 mujeres), con una edad media de 51 años (extremos entre 24 y 67 años).

Estudio virológico

Se estableció el estado serológico basal de todos los receptores y donantes mediante la determinación de anticuerpos anti-CMV con una técnica inmunoenzimática indirecta (Diamedix Corp®) y aglutinación de partículas de látex sensibilizadas (CMV Scan Latex Agglutination Test, Becton-Dickinson®, Cockeysville, Massachusetts, EE.UU.). Tanto en el donante como en el receptor la muestra se extrajo el mismo día del TH (día 0). Además se determinó la presencia del antígeno pp65 de CMV en leucocitos de sangre periférica en los días 14, 28, 45, 60, 90 y 180 tras la cirugía (antigenemia según protocolo), así como siempre que clínicamente se consideró indicado. Se eligió esta frecuencia de extracción protocolizada de muestras porque se adaptaba a las visitas de seguimiento habituales de los pacientes con TH en nuestro hospital. La separación de los leucocitos se realizó mediante un polímero de almidón, posteriormente se fijaron con formol y se tiñeron con un anticuerpo fluorescente dirigido contra la proteína pp65 de CMV (Behring Laboratories®, Bridgewater, Nueva York, EE.UU.). Mediante un microscopio de luz ultravioleta se cuantificó la presencia de la fluorescencia característica del núcleo de los leucocitos infectados por CMV. La prueba diagnóstica se realizó siempre el mismo día de la extracción de la muestra. Se empleó la técnica de antigenemia para la detección de CMV porque era la prueba disponible en nuestro centro en el momento en el que se realizó el estudio.

Tratamiento inmunodepresor

Tras el TH se realizó tratamiento inmunodepresor con ciclosporina o tacrolimus, azatioprina y metilprednisolona. Los episodios de rechazo se trataron inicialmente con 1 g de metilprednisolona diaria durante 3 días consecutivos. Si la respuesta no fue favorable, se administró, según los casos, anticuerpos monoclonales OKT3, tacrolimus o micofenolato.

Tratamiento anticitomegalovirus

Los receptores seronegativos para CMV en el día 0 que recibieron un órgano de un donante seropositivo fueron tratados con ganciclovir intravenoso a una dosis de 5 mg/kg cada 12 h durante 14 días, y además recibieron 6 dosis de inmunoglobulina específica anti-CMV (Cytotect®) a una dosis de 1 ml/kg de peso. Los pacientes a quienes se administraron anticuerpos monoclonales OKT3 también recibieron tratamiento profiláctico con ganciclovir. El análisis de los resultados de estos dos grupos de pacientes no se realiza en el presente trabajo. A los pacientes seropositivos para CMV, aun estando asintomáticos, se les determinó la presencia de antígeno pp65 de CMV en muestras seriadas, como se ha especificado previamente. Si alguna de las determinaciones de la prueba de antigenemia para CMV fue mayor de 50 leucocitos infectados por CMV de

cada 200.000, se administró ganciclovir a una dosis de 5 mg/kg cada 12 h durante 10-14 días. La dosis de ganciclovir se redujo en caso de insuficiencia renal. Elegimos esta cifra de antigenemia de CMV basándonos en la experiencia de nuestro grupo en los 18 meses previos al desarrollo del presente trabajo, período en el cual la incidencia de enfermedad por CMV fue del 35% en los pacientes con antigenemia de CMV superior a 50 células por cada 200.000 leucocitos (mientras que la incidencia global en el programa de TH era del 5%). Las dosis de fármacos inmunodepresores no se redujeron durante el tratamiento antiviral. No se intentó seleccionar a donantes o hemoderivados seronegativos para CMV en ningún caso.

Análisis de factores de riesgo

Se analizaron estadísticamente como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV entre los pacientes seropositivos el empleo de micofenolato durante los episodios de rechazo, el número de unidades de concentrados de hematíes transfundidos durante la cirugía del trasplante, la presencia de episodios de rechazo (al menos uno) y la mala adherencia al protocolo de antigenemias seriadas (no realización de alguna de las antigenemias de CMV programadas o el retraso en 4 o más días sobre la fecha prevista de extracción).

Definiciones

Se basan en las directrices publicadas¹⁰. Se consideró que un paciente presentaba una infección por CMV cuando la antigenemia fue positiva, independientemente de la cuantía. Se consideró que un paciente tenía un síndrome viral por CMV cuando presentaba una temperatura superior a 38,2 °C durante más de 3 días consecutivos, con leucopenia o trombopenia, junto con un hemocultivo positivo para CMV o una antigenemia mayor de 50 células por cada 200.000 leucocitos, siempre en ausencia de otra causa que justificara el cuadro. Se consideró que un paciente presentaba una neumonía cuando tenía síntomas clínicos de infección pulmonar con infiltrado radiológico pulmonar o hipoxemia y cultivo de CMV en el lavado broncoalveolar o la biopsia pulmonar. Se consideró que un paciente presentaba una enfermedad gastrointestinal por CMV cuando tenía clínica (diarrea sanguinolenta, hemorragia digestiva, dolor abdominal, entre otros) y demostración de la presencia de CMV en las biopsias de lesiones del tubo digestivo. Se consideró que un paciente presentaba hepatitis cuando tenía anomalías de la bioquímica hepática junto con la demostración en la biopsia hepática de lesiones inequívocas por CMV, o bien la presencia de lesiones histológicas sugestivas de la infección por CMV y su demostración simultánea mediante cultivo o técnica inmunohistoquímica. Por último, se consideró que un paciente tenía una infección diseminada si tenía infección de dos o más órganos.

Análisis estadístico

Las proporciones se compararon con la prueba de la χ^2 o mediante la prueba exacta de Fisher cuando se trataba de números de pequeña cuantía. Las medi-

dades calculadas se compararon entre sí usando la prueba de la t de Student. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas si la probabilidad de error era menor del 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Se incluyó a un total de 194 receptores de TH, de los cuales 182 tenían una serología positiva para CMV en el momento del trasplante y son el motivo de análisis del presente trabajo (se excluyó a los que habían recibido anticuerpos monoclonales OKT3). Se detectó en algún momento del seguimiento una antigenemia pp65 de CMV positiva en 103 pacientes, en los 79 restantes todas las determinaciones de antigenemia pp65 de CMV fueron negativas (fig. 1).

Un total de 87 sujetos tuvieron siempre antigenemias inferiores a 50 células/200.000 leucocitos, y por tanto no recibieron tratamiento anticipado con ganciclovir por vía intravenosa. Por otra parte, 16 pacientes presentaron antigenemia superior a 50 células/200.000 leucocitos y por tanto recibieron tratamiento anticipado con ganciclovir (fig. 1).

De los 182 pacientes seropositivos, 9 (4,9%) desarrollaron enfermedad activa por CMV. La distribución de los pacientes que presentaron enfermedad activa fue la siguiente: 2 pertenecían al grupo de 16 que habían recibido tratamiento anticipado (antigenemia superior a 50/200.000 células). De estos 2 pacientes, uno presentó un síndrome viral y el otro un cuadro de hepatitis. Los otros 7 pacientes que presentaron enfermedad activa por CMV pertenecían al grupo de 87 que no recibieron el tratamiento anticipado por tener una antigenemia positiva inferior a 50/200.000 leucocitos. De estos 7 pacientes 5 presentaron un síndrome viral por CMV, uno tuvo colitis y el restante, hepatitis (tabla 1).

Tal como se observa en la figura 2, el único factor que se asoció al desarrollo de enfermedad por CMV fue la falta de adecuación al protocolo de recogida de las muestras para la realización de anti-

TABLA 1

Distribución de los sujetos que presentaron enfermedad activa por citomegalovirus durante el seguimiento

Paciente	Tiempo transcurrido desde el TH (días)	Enfermedad por CMV	Tratamiento anticipado	Mala adherencia al protocolo de antigenemias seriadas	Antigenemia según protocolo, inmediatamente antes del inicio de la clínica*	Antigenemia coincidiendo con el inicio de la clínica*
1	68	Síndrome viral	Sí**	No	Negativa	> 50
2	54	Hepatitis	Sí**	No	10-50	> 50
3	46	Colitis	No	No	< 10	< 50
4	38	Hepatitis	No	Sí	10-50	> 50
5	28	Síndrome viral	No	Sí	No realizada	> 50
6	36	Síndrome viral	No	Sí	No realizada	> 50
7	46	Síndrome viral	No	Sí	No realizada	> 50
8	32	Síndrome viral	No	Sí	No realizada	> 50
9	98	Síndrome viral	No	Sí	1-10	> 50

TH: trasplante hepático; CMV: citomegalovirus. *Células infectadas por CMV/200.000 leucocitos; **por presentar antigenemia extraída según el protocolo > 50 células/200.000 leucocitos.

genemia de CMV; esta incorrección en la recogida de las muestras se produjo en 40 de los 182 pacientes seropositivos (22%). Hubo enfermedad activa por CMV (fig. 2) en 6 de estos 40 pacientes, frente a 3 de los 142 en los que la recogida seriada de las muestras fue correcta ($p = 0,0042$; *odds ratio* de 8,17 con un intervalo de confianza del 95% entre 1,94 y 34,36).

Cuatro pacientes presentaron leucopenia por debajo de 1.500 leucocitos/ μ l, probablemente en relación con la administración de ganciclovir. En estos sujetos se procedió a la reducción de dosis, sin que en ningún caso hubiera necesidad de retirar el fármaco.

En los 9 pacientes que presentaron enfermedad activa por CMV, la media de los días transcurridos desde la cirugía hasta el inicio de la clínica fue de 48 días (límites entre 28 y 98).

En 8 de los 9 sujetos que presentaron enfermedad por CMV, la prueba de antigenemia en el momento de comenzar la clínica fue superior a 50 células/200.000 leucocitos. El paciente restante presentó un cuadro de colitis por CMV con una determinación de antigenemia menor de 50 células/200.000 leucocitos (tabla 1).

En un intento de valorar la sensibilidad del protocolo de antigenemias de CMV seriadas en la prevención de la enfermedad, se revisó cuál había sido el valor de la última antigenemia, extraída según el protocolo, inmediatamente antes de comienzo del cuadro clínico de infección activa por CMV; en un caso la antigenemia había sido negativa, en 2 había sido positiva entre 1 y 10 células/200.000 leucocitos, en otros 2 había sido positiva entre 10 y 50 células/200.000 leucocitos y en los 4 restantes no se había cumplido el protocolo de extracción de antigenemias de CMV (tabla 1).

Discusión

La prevención de la enfermedad por CMV se ha convertido en un punto clave de los programas de TH. Antes de la implantación de estas medidas de prevención la incidencia global era del 30%¹¹. En pacientes con antigenemia de CMV superior a 50 células/200.000 leucocitos la incidencia era mayor del 35%. En sujetos tratados con anticuerpos OKT3 la incidencia era mayor del 40%. En el presente estudio se demuestra que con un programa de prevención se puede disminuir la incidencia hasta el 4,9%.

En la actualidad, en prácticamente todos los programas de TH se emplea alguna estrategia profiláctica frente a la infección por CMV: profilaxis universal o tratamiento anticipado. Con cualquiera de estas estrategias se ha conseguido disminuir de manera notable la incidencia de la enfermedad en esta población de riesgo.

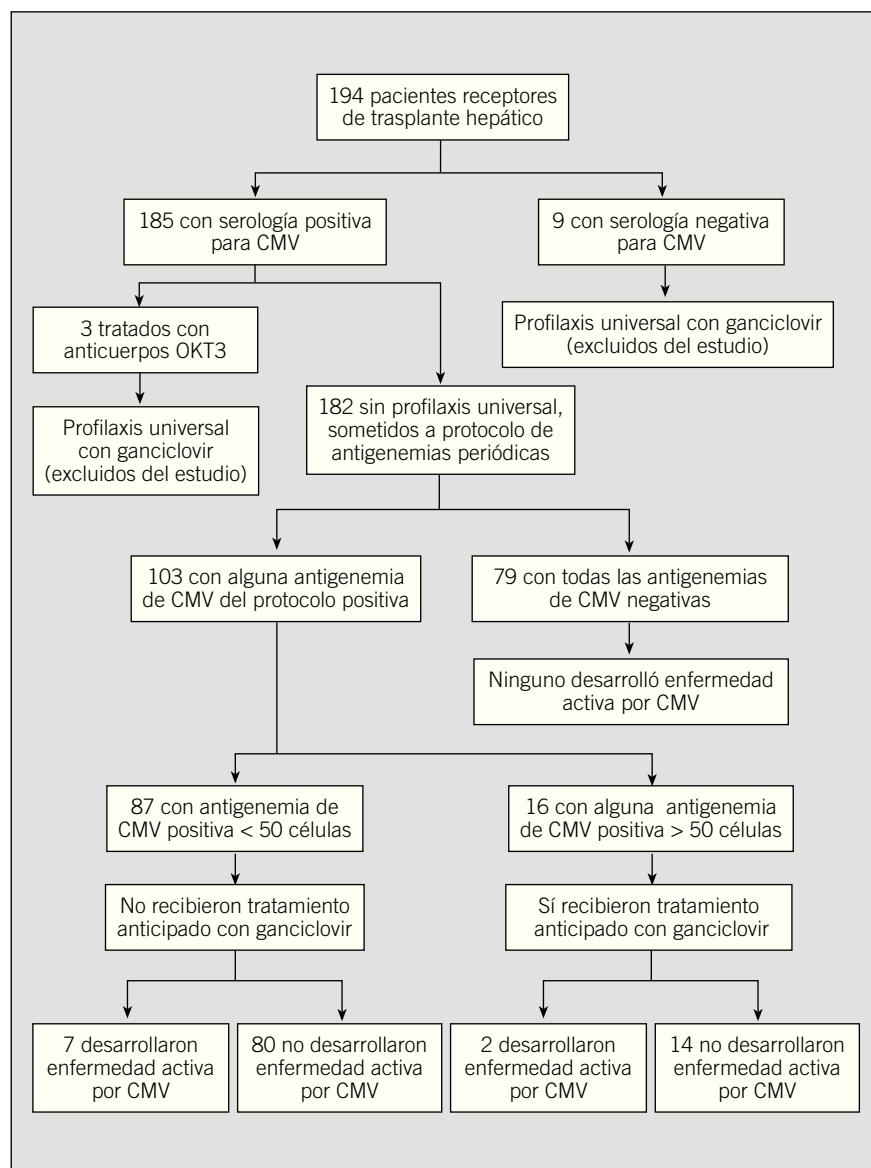


Fig. 1. Distribución de los pacientes receptores de trasplante hepático respecto de la infección y enfermedad activa por citomegalovirus (CMV).

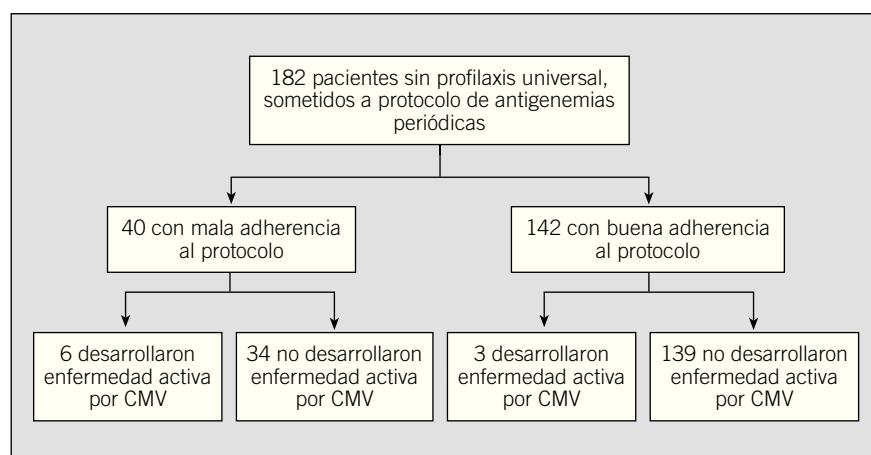


Fig. 2. Relación entre la mala adherencia de los pacientes al protocolo de extracción seriada de antigenemias de citomegalovirus (CMV) y el desarrollo de enfermedad activa por este virus ($p < 0,0042$).

La profilaxis universal se basa en la administración del fármaco antiviral a todos los sujetos receptores de un TH, independientemente de su serología inicial para CMV en el momento del trasplante, y la administración del fármaco se realiza en dosis y duración fijas para todos los sujetos. Presenta la ventaja de su fácil protocolo de administración, pero tiene el inconveniente del coste, un alto riesgo de toxicidad y la posibilidad de generar resistencias en una mayoría de sujetos que nunca desarrollarían enfermedad por CMV. El tratamiento anticipado se basa en tratar la enfermedad subclínica, detectada mediante alguna técnica de laboratorio, antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la infección. Presenta la ventaja de reducir los costes y de que únicamente se administra el fármaco a una minoría de los sujetos con TH, por lo que se disminuye el riesgo de toxicidad y de resistencias, aunque presenta el inconveniente de que requiere una monitorización estricta de los pacientes. En el caso de la infección por CMV esta monitorización se realiza mediante el protocolo de determinaciones periódicas de la antigenemia, con la dificultad logística que esto supone.

La incidencia de enfermedad activa por CMV era especialmente alta en los pacientes de alto riesgo: receptores seronegativos para CMV de un hígado de un donante seropositivo y pacientes en los que se empleaba anticuerpos monoclonales OKT3 en los episodios agudos de rechazo¹¹⁻¹³. Por eso actualmente se recomienda la profilaxis universal con ganciclovir (por vía oral o intravenosa) en estos grupos de pacientes^{9,14,15}.

Respecto de los pacientes seropositivos para CMV en el momento del TH, no hay estudios que hayan definido de manera concluyente cuál es la estrategia más adecuada. La profilaxis universal con ganciclovir intravenoso durante los 100 primeros días postrasplante ha demostrado reducir la incidencia de enfermedad por CMV al 1%¹⁶. Esta estrategia requiere prolongar el ingreso notablemente y mantener un acceso venoso de manera prolongada. Por esta razón la aceptación de esta estrategia actualmente es pequeña. La profilaxis universal con ganciclovir por vía oral durante los primeros 100 días

después del TH consigue reducir la incidencia de enfermedad activa por CMV al 5%¹⁷. Esta estrategia únicamente consigue una supresión subóptima del CMV, con el riesgo de generar resistencias¹⁸.

Respecto al tratamiento anticipado, los estudios en los que se ha estudiado su efectividad incluyen a pocos pacientes¹⁹⁻²² o series de pacientes sin grupo control^{19,21,23}. En estos trabajos con una estrategia de tratamiento anticipado la incidencia de enfermedad activa por CMV ha sido del 0 al 6%, comparable a la de la profilaxis universal, pero con la ventaja de que con el tratamiento anticipado se administraba ganciclovir sólo al 22-55% de los sujetos receptores de un TH, frente al 100% de la profilaxis universal.

En nuestro estudio, basado en el empleo de una estrategia de tratamiento anticipado, la incidencia de enfermedad activa por CMV fue del 4,9%. Esta incidencia es similar a la de los programas basados en la profilaxis universal¹⁷, pero con la ventaja de que únicamente recibieron ganciclovir 16 de los 182 sujetos objeto del estudio, lo que supone un 8,8 frente al 100% que hubiera recibido ganciclovir en una estrategia de profilaxis universal. Respecto a los factores de riesgo (tabla 2), en el presente estudio encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de enfermedad activa por CMV entre los pacientes en los que se realizó de manera adecuada la determinación seriada de las antigenemias de CMV y aquellos en los que el protocolo de extracción no fue correcto. Esta diferencia también la han constatado otros autores²⁴, de lo que se puede deducir que para obtener unos resultados óptimos con el tratamiento anticipado es fundamental la aplicación estricta del protocolo, evitando retrasos en la extracción de las muestras o la no realización de alguna de las extracciones. Algunos autores proponen la creación de un coordinador, diferente del personal médico que atiende clínicamente a los pacientes, encargado de la correcta monitorización de las antigenemias de todos los pacientes con trasplante de órgano sólido⁹. Lógicamente, esta estrategia sólo es aplicable en centros con un alto volumen de trasplantes.

En nuestro estudio se produjo enfermedad por CMV en 7 pacientes que no ha-

bían recibido tratamiento anticipado por haber presentado, en todas las extracciones protocolizadas, antigenemia de CMV menor de 50 células. En 6 de ellos la antigenemia al comenzar la clínica era mayor de 50 células, de modo que es posible que un protocolo de extracción de muestras para antigenemia más estricto (p. ej., semanal en vez de cada 2 semanas) hubiera permitido la detección de una antigenemia elevada antes del comienzo de la clínica y, por tanto, se hubiera podido administrar tratamiento anticipado. A raíz de los resultados de este estudio, la práctica habitual en nuestro hospital en la actualidad consiste en realizar determinaciones de antigenemia de CMV semanalmente durante las primeras 8 semanas postrasplante.

En nuestro estudio no se realizó un análisis de coste-efectividad, pero otros estudios han encontrado que el tratamiento anticipado es menos costoso que la profilaxis universal con ganciclovir, tanto por vía oral como intravenosa^{9,24}.

Recientemente ha surgido un nuevo concepto sobre la infección por CMV en el paciente con TH; hasta ahora estaba demostrado que la infección activa era un factor de riesgo de mal pronóstico en este grupo de población, pero no parecía que ocurriera lo mismo en los sujetos que únicamente presentan infección subclínica. Razonable et al²⁵ han demostrado que la reactivación asintomática de la infección por CMV, sin necesidad de enfermedad activa, es un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto y muerte en pacientes portadores de un TH infectados por virus de la hepatitis C. De este modo surge la cuestión de si estaría indicada la profilaxis universal, al menos en este grupo de pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C. A tenor de los resultados de nuestro estudio, pensamos que el tratamiento anticipado con ganciclovir en receptores de un TH seropositivos para CMV es la mejor estrategia para la prevención de la enfermedad activa por este virus. Se requiere de estudios futuros que determinen qué protocolo es el más adecuado (periodicidad de las extracciones y dintel de antigenemia por encima del cual se debe iniciar el tratamiento anticipado) y la importancia que sobre la viabilidad del injerto pueda tener la infección subclínica por CMV.

TABLA 2

Estudio de los factores de riesgo para enfermedad activa por citomegalovirus

	Con enfermedad activa por CMV	Sin enfermedad activa por CMV	p
Episodios de rechazo (al menos 1)	4/9 3/9	56/173 15/173	NS NS
Empleo de micofenolato			
Concentrados de hematíes transfundidos durante la cirugía, X (DE)	6,26 (14,42)	5,07 (7,22)	NS

NS: diferencia estadística no significativa; CMV: citomegalovirus.
X (DE): media (desviación estándar).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation, an analysis of 101 consecutive cases. Medicine 1988;67:132-43.
- Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. Clin Infect Dis 1996;22:537-49.

3. Stratta RJ, Shaeffer MS, Markin RS, Wood RP, Langas AN, Reed EC, et al. Cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation: an overview. *Dig Dis Sci* 1992;37:673-88.
4. George MJ, Snydam DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, Dougherty NN, et al. The independent role of CMV as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med* 1997;103:106-13.
5. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DGD, Alexander GJM. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:30-5.
6. Kim WR, Badley AD, Wiesner RH, Porayko MK, Seaberg EC, Keating MR, et al. The economic impact of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:357-61.
7. Falagas ME, Arbo M, Ruthazer R, Griffith JL, Werner BG, Rohrer R, et al. Cytomegalovirus disease is associated with increased cost and hospital stay among orthotopic liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:1595-601.
8. Erice A, Holm MA, Gill PC, Henry S, Dirksen CL, Dunn DL, et al. Cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay is more sensitive than shell vial culture for rapid detection of CMV in polymorphonuclear blood leukocytes. *J Clin Microbiol* 1992; 30:2822-5.
9. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;32:742-51.
10. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
11. Lumbierres C, Otero JR, Aguado JM, Lizasoain M, Gomez R, García, I et al. Estudio prospectivo de la infección por citomegalovirus en receptores de trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 1992;99:401-5.
12. Paya CV, Hermans PE, Washington JA, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplants. *Mayo Clin Proc* 1989;64:555-64.
13. Stratta RJ, Shaeffer MS, Markin RS, Wood RP, Kennedy EM, Langnas AM, et al. Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Arch Surg* 1989;124:1443-50.
14. Conti DJ, Freed BM, Singh P, Gallichio M, Gruber SA. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus seropositive renal transplant recipients. *Arch Surg* 1995;130:1217-22.
15. Hibberd PL, Tolka-Rubin NE, Conti D, Stuart F, Thistlethwaite JR, Neylan JF, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:18-26.
16. Winston DJ, Wirin D, Shaked A, Busuttil RW. Randomized comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long term cytomegalovirus prophylaxis in liver transplant. *Lancet* 1995; 346:69-74.
17. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC, 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. *Lancet* 1997;350:1729-33.
18. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boekh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among solid-organ transplants. *Lancet* 2000;356:645-9.
19. Egan JJ, Lomax J, Barber L, Lok SS, Martyszczuk R, Yonan N, et al. Preemptive treatment for the prevention of cytomegalovirus disease. *Transplantation* 1998;65:747-52.
20. Singh N, Yu VL, Mieles L, Wagener MM, Miner RC, Gayowski T. High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1994;120:375-81.
21. Verdonck LF, Dekker AW, Rosenberg-Arska M, Van den Hoek M. A risk adapted approach with short-course of ganciclovir to prevent cytomegalovirus pneumonia in CMV-seropositive recipients of allogenic bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 1997;24:901-7.
22. Rayes N, Oettle H, Schmidt CA, Lohmann R, Steinmüller T, Bechstein WO, et al. Preemptive therapy in CMV-antigen positive patients after liver transplantation –a prospective trial. *Ann Transplant* 1999;4:12-7.
23. Rayes N, Seehofer D, Schmidt C, Oettle H, Müller AR, Steinmüller T, et al. Prospective randomized trial to assess the value of preemptive therapy for CMV infection following liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:881-5.
24. 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;68:1125-30.
25. Razonable RR, Burak KW, Van Cruijsen H, Brown RA, Charlton MR, Smith TF, et al. The pathogenesis of hepatitis C virus is influenced by cytomegalovirus. *Clin Infect Dis* 2002;35:974-81.