

## LA ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE RENAL

**Delgado, O.\***, Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria FEA/Adjunto; **Sánchez, A.\***, Licenciada en Farmacia. Residente III; **Cervera, M.\***, Licenciada en Farmacia, Residente II; **Munar, M.<sup>a</sup> A.\*\***, Licenciada en Medicina y Cirugía. Residente III; **Gascó, J.\*\***, Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en Nefrología FEA/Adjunto; **Marco, J.\*\***, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Nefrología, Jefe de Servicio.

\* Servicio de Farmacia. \*\* Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

### Palabras clave:

Citomegalovirus. Trasplante renal. Profilaxis. Ganciclovir.

### Resumen:

El citomegalovirus (CMV) es el mayor patógeno viral después de un trasplante renal. Se estima que el CMV causa enfermedad sintomática en un porcentaje que varía según los trabajos desde un 8-35% y ocasiona la muerte en el 2% de los pacientes.

Los factores de riesgo de la infección por CMV son el estado serológico del donante y receptor, el tratamiento inmunosupresor y la carga viral.

La prevención de la infección y/o enfermedad por CMV en el trasplante renal se puede plantear mediante tres estrategias: profilaxis universal, profilaxis dirigida o tratamiento precoz.

Hay tres tipos de medidas profilácticas para prevenir la infección y enfermedad por CMV en los pacientes trasplantados que deben utilizarse de forma combinada: la disminución en el riesgo de adquisición o reactivación del virus, la inducción de protección inmunológica (vacunación e inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulinas inespecíficas o hiperinmunes) y la utilización de fármacos antivirales; los fármacos utilizados en la profilaxis han sido: aciclovir oral, ganciclovir i.v., oral y valaciclovir. En base a la evidencia disponible se recomienda realizar profilaxis en los siguientes grupos, dependiendo del estado serológico del donante y receptor:

- Donante CMV+ y receptor CMV- (D+/R-): profilaxis recomendada.
- Donante CMV- y receptor CMV+ (D-/R+): depende.
- Donante CMV+ y receptor CMV+ (D+/R+): depende de la inmunosupresión.
- Donante CMV- y receptor CMV- (D-/R-): no hacer profilaxis.

### CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS

#### Key words:

Cytomegalovirus. Renal transplant. Kidney transplant. Prophylaxis. Ganciclovir.

#### Summary:

Cytomegalovirus (CMV) is the single most important infectious agent affecting renal transplant recipients. Symptomatic cytomegalovirus infection occurs in 8-35% of kidney recipients and causes death in 2% of them. The risk factors for CMV disease are recipient and donor CMV serostatus, immunosuppression treatment and viral load.

The key points to prevent CMV infections or disease are: use of CMV seronegative blood products, immunoprophylaxis (vaccination or passive immunity with immunoglobulin) and antiviral therapy. The drugs that have been studied are: acyclovir, ganciclovir and valaciclovir.

Recommendations for or against antiviral therapy were based upon the seropositivity or negativity of the donor and recipient:

- CMV-positive donor, CMV-negative recipient: recommended prophylaxis.
- CMV-negative donor, CMV-positive recipient: recommended prophylaxis were bases upon the type of immunosuppressive therapy.

Correspondencia: Olga Delgado. Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. E-mail: odelgados@sefh.es.

Fecha de recepción: 12-4-00

- CMV-positive donor, CMV-positive recipient: recommended prophylaxis were bases upon the type of immunosuppressive therapy.
- CMV-negative donor, CMV-negative recipient: no prophylaxis were recommended.

*Farm Hosp* 2000;24(5):296-303

## INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas más importantes que se plantean después del trasplante es la prevención y el tratamiento de las infecciones, lo que se ve aumentado con los potentes tratamientos inmunosupresores que interfieren con los mecanismos de defensa del huésped.

El citomegalovirus (CMV) es el mayor patógeno viral después de un trasplante renal (1). Las complicaciones debidas al CMV se manifiestan normalmente de uno a cuatro meses después del trasplante (1); se estima que el CMV causa enfermedad sintomática en un porcentaje que varía según los trabajos desde un 8 (2) a un 35% (3), llegando hasta el 72% en otras publicaciones (4) y ocasionando la muerte en el 2% de los pacientes (3). El CMV no sólo ocasiona aumento en la morbi y mortalidad, sino que también se asocia a aumento del rechazo agudo (5) y disfunción crónica del injerto (1). La infección por CMV se ha estimado que aumenta el coste del trasplante en 2,5 veces (6).

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de la infección por CMV son:

- *Estado serológico del donante y del receptor.* El riesgo de padecer infección por CMV es mayor en los trasplantados de órganos sólidos que en otra población de inmunosuprimidos (por ejemplo, los pacientes de cáncer) debido a que el órgano trasplantado (3) y las transfusiones sanguíneas (2) son fuentes de transmisión del virus. Se estima que la recepción de un órgano seropositivo aumenta cuatro veces el riesgo de enfermedad por CMV (7). Los grupos de riesgo por orden de importancia decreciente se pueden ver en la tabla 1 (8).
- *Tratamiento inmunosupresor.* El uso de anticuerpos antilinfocíticos —globulina antilinfocítica (GAL), globulina antitimocítica (GAT) u OKT3 (2, 9-11)— y el tratamiento con micofenolato mofetil (12, 13) se han asociado con aumento de la incidencia de infección viral por CMV. El tratamiento con OKT3 se ha estimado que duplica el riesgo de enfermedad por CMV (7).
- *Carga viral.* La incidencia de infección por CMV depende de la carga viral que reciba el paciente. Esto hace que la profilaxis que sea efectiva en trasplante renal no sea extrapolable al trasplante de pulmón o gastrointestinal, que pueden tener mayor carga viral (2).

**Tabla 1. Grupos de riesgo de infección por CMV en orden decreciente según el estado serológico del donante**

CMV órgano	CMV receptor	Origen del injerto	Riesgo
+	-	Cadáver	Máximo
+	-	Donante vivo	
+	+	Cadáver o donante vivo	↑
-	+	Cadáver o donante vivo	
-	-	Cadáver o donante vivo	Mínimo

## INFECCIÓN, SÍNDROME Y ENFERMEDAD POR CMV

Es importante diferenciar entre infección, síndrome y enfermedad por CMV.

La **infección** se ha definido como la presencia de anticuerpos anti-CMV (Ac-CMV) en un paciente previamente seronegativo o la elevación de los títulos de Ac-CMV en cuatro veces los valores previos al trasplante (3). La infección se puede dividir en primaria y secundaria. La *infección primaria* se define como la infección en un paciente no infectado previamente, que era seronegativo antes del trasplante y que en la mayoría de los casos se infecta a través del injerto (R-/D+). La *infección secundaria* se caracteriza por una elevación de los títulos de Ac-CMV o por aislamiento del virus en pacientes que eran seropositivos. En estos casos es frecuente que el virus se reactive por los tratamientos inmunosupresores (R+/D-), pero el paciente también se puede reinfectar por virus del injerto (R+/D+) (3).

La infección por CMV clínicamente importante se da con más frecuencia y mayor severidad en pacientes con infección primaria que con reactivación o superinfección (13, 14).

Actualmente se dispone de dos test para la detección rápida de la infección citomegálica. Se basan en la detección de antígenos precoces del virus en leucocitos periféricos con anticuerpos monoclonales (un resultado positivo se define como antigenemia), y más precisamente por la detección de fragmentos del DNA vírico mediante PCR (*polymerase chain reaction*). Además, la infección puede demostrarse usando también anticuerpos monoclonales contra antígenos precoces del CMV para marcar células infectadas cultivadas en shell-vial (15). De las tres técnicas, son la antigenemia y el shell vial las que muestran una mejor correlación entre el valor predictivo positivo de enfermedad y la sensibilidad de la técnica y son actualmente las más generalizadas en la clínica.

En el **síndrome** la infección se acompaña de un cuadro autolimitado, manifestado por fiebre prolongada, leucopenia o trombocitopenia de origen desconocido, y algún grado de disfunción del órgano trasplantado y del hígado (3).

Los pacientes pueden desarrollar **enfermedad** por CMV; en este caso, además del cuadro descrito como síndrome, se presenta neumonía, gastritis, hepatitis, supresión médula ósea, retinitis u otras enfermedades de órganos específicos. Las manifestaciones clínicas son fiebre, malestar, cansancio, anorexia, mialgia y artralgia. En la analítica se presenta leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica y alteración de las transaminasas. Los órganos más afectados en trasplantes de riñón son el respiratorio y el gastrointestinal (3); la gastritis es la más frecuente, y la retinitis y neumonía son menos frecuentes (3).

Un problema al revisar la literatura es que los términos síndrome, infección y enfermedad por CMV se utilizan indistintamente, o su criterio varía de unos estudios a otros.

### PROFILAXIS UNIVERSAL, DIRIGIDA O TRATAMIENTO PRECOZ

La prevención de la infección y/o enfermedad por CMV en el trasplante renal se puede plantear mediante tres estrategias diferentes (16):

- Profilaxis universal a todos los pacientes trasplantados.
- Profilaxis dirigida a los pacientes de alto riesgo.
- Tratamiento precoz: el tratamiento se inicia cuando se detecta infección por CMV aunque permanezca asintomática.

#### Profilaxis universal y dirigida

Implica la realización de un tratamiento profiláctico a todos los pacientes trasplantados. En la profilaxis dirigida, a diferencia de la profilaxis universal, sólo reciben tratamiento profiláctico el grupo de pacientes de mayor riesgo; éste implica menor coste, menos efectos secundarios atribuidos a la medicación y menor riesgo de resistencias, pero requiere seleccionar bien los pacientes de riesgo (17). La consideración de paciente de riesgo debe tener en cuenta la serología del órgano trasplantado, la del paciente y el tratamiento inmunosupresor utilizado de inducción o en el rechazo (regímenes que incluyan globulinas antilinfocíticas u OKT3) (7).

Independientemente de la población a la que se dirige, la profilaxis puede ser corta (dos-tres semanas después del trasplante) o larga (que se mantiene durante tres meses o más).

Un metaanálisis mostró que la profilaxis con aciclovir o ganciclovir en el trasplante de órganos sólidos disminuía la enfermedad CMV (RR: 0,5; CI 95%: 0,40-0,62;  $p < 0,001$ ) y la infección CMV (RR: 0,74; CI 95%: 0,62-0,88;  $p < 0,001$ ), aunque no mostró diferencias en la pérdida del injerto ni en el rechazo agudo o en la mortalidad. Este metaanálisis muestra que la profilaxis universal con fármacos antivirales es eficaz, pero es necesario compararla con el tratamiento precoz (18).

### Tratamiento precoz

Supone la administración de fármacos antivirales a un subgrupo de pacientes antes de que aparezca la enfermedad. El proceso depende de datos analíticos o clínicos que identifiquen un subgrupo de individuos con gran riesgo de enfermedad en el momento en el que el tratamiento antiviral tiene una eficacia máxima para impedir que la enfermedad progrese. El tratamiento después de la detección de CMV en un lugar periférico como la orina o la saliva se denomina *supresión* y si se administra después de la detección de viremia se denomina *preemptive* (19).

Actualmente, el debate de cuando hacer profilaxis o tratamiento precoz está abierto. Gran parte del problema radica en los costes, ya que Medicare en EE. UU. no costea la profilaxis en este GRD, aunque sí costea el tratamiento (7). Aunque, en principio, la terapia precoz es preferible a la profilaxis universal, no se puede considerar de forma absoluta, dadas las limitaciones de los marcadores de laboratorio y la de los tratamientos profilácticos de CMV (17).

Para realizar una profilaxis coste-efectiva hay que cuantificar el problema. La tasa de infecciones en los pacientes que no reciben tratamiento antilinfocitario es baja, excepto en el grupo D+/R-, por lo que no estaría justificado utilizar profilaxis en todos los grupos, pero sí en los pacientes D+/R- (20), así como en los que reciben terapia antilinfocitaria o micofenolato mofetil (20).

### ESTRATEGIAS PARA LA PROFILAXIS

Hay tres tipos de medidas profilácticas para prevenir la infección y enfermedad por CMV en los pacientes trasplantados (2). Estas medidas no son excluyentes entre sí y deben utilizarse de forma combinada (7):

#### Disminución del riesgo de adquisición o reactivación del virus

Mediante el manejo del estado serológico del paciente, del órgano trasplantado y de las transfusiones de sangre utilizando donantes y productos sanguíneos seronegativos. Esta medida reduce el riesgo de infección, pero es muy difícil o imposible por la escasez de donantes. Actualmente se manejan el filtrado de hemoderivados o la utilización de sangre pobre en leucocitos (*leukocyte-poor blood*).

#### Inducción de protección inmunológica

- *Vacunación de los pacientes seronegativos.* A mediados de los años setenta se ensayó una vacuna de virus atenuados en pacientes trasplantados de riñón. En dos estudios se observó que no disminuía la incidencia de infección por CMV, pero sí la gravedad y los síntomas en el grupo D+/R-; se valoró como medida a añadir a otras terapias (2, 21).

- *Inmunoprofilaxis pasiva.* Se han utilizado inmunoglobulinas intravenosas inespecíficas (IGIV) e inmunoglobulinas hiperinmunes anti-CMV (IG-CMV). Los ensayos clínicos realizados con estas inmunoglobulinas han mostrado disminuir la incidencia de enfermedad por CMV, pero no en todos los casos (2). La FDA tiene aprobados ambos compuestos para la profilaxis de CMV en pacientes de trasplante renal.

### *Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)*

Las IGIV son hemoderivados que contienen anticuerpos (Ac) naturales contra CMV. Los trabajos iniciales con estos preparados se realizaron en trasplantes de médula ósea (TMO) y después en trasplantes de riñón.

Steinmuller valoró la eficacia de las IGIV frente a un grupo sin tratamiento en pacientes con riesgo de infección primaria (D+/R-) mostrando una disminución significativa del síndrome CMV en el grupo de tratamiento ( $p < 0,02$ ) (3), pero en otro estudio similar no se pudieron encontrar diferencias significativas (22). Posteriormente se publicó un ensayo de IGIV comparándolas con un grupo sin tratamiento en la prevención secundaria de infección CMV, mostrando una disminución de la enfermedad CMV de forma significativa en el grupo tratado ( $p = 0,02$ ), pero no en el síndrome ( $p = 0,13$ ) (23).

Conti publicó en 1994 un ensayo de IGIV *versus* ganciclovir comparándolo con un control histórico sin tratamiento, observando que no hay diferencia en el síndrome CMV, pero sí en la enfermedad CMV (4 vs 26%,  $p < 0,05$ ), y mejor supervivencia del injerto a un año ( $p < 0,05$ ) en los grupos de tratamiento (14).

Después de analizar estos estudios aleatorizados se ve una tendencia hacia el efecto protector de la IGIV en la patología CMV, aunque no de forma uniforme en todos los trabajos publicados.

### *Inmunoglobulinas anticitomegalovirus (IG CMV)*

Las inmunoglobulinas hiperinmunes anti-CMV se obtiene seleccionando un 5-10% de los donantes con títulos altos de Ac-CMV, consiguiendo inmunoglobulinas con títulos anti-CMV de cuatro a ocho veces más altos que en las inmunoglobulinas no seleccionadas (2).

Las ventajas teóricas de las IG-CMV derivarían de que se requieren volúmenes menores para conseguir los mismos títulos de Ac-CMV, lo que supondría menor sobrecarga proteica, que es una ventaja en los pacientes con insuficiencia renal (3).

Se han realizado varios estudios no comparativos de IG-CMV en pacientes de trasplante renal. Wemer no mostró beneficio significativo a favor de la utilización de IG-CMV (24). En el ensayo de Snyderman (25) se observó una marcada reducción del síndrome CMV ( $p < 0,01$ ) y una continuación de este estudio publicado en 1991 (26) compara el grupo de tratamiento con IG-CMV con el grupo control del ensayo anterior; muestra también una

disminución en el síndrome CMV ( $p = 0,03$ ). Se presentaron efectos secundarios relacionados con la infusión de IG-CMV.

Se han realizado dos ensayos clínicos de IVIG vs IG-CMV. En el primero la incidencia de síndrome CMV fue superior en el grupo IGIV ( $p$  no se describe) (3) y en el segundo la incidencia de infección CMV fue superior en el grupo IG-CMV ( $p$  no publicada) (27).

Por la comparación de los resultados de los estudios realizados con IG-CMV vs placebo y de los del IGIV vs placebo parecen indicar que la IG-CMV es superior a la IGIV. Pero los resultados son difíciles de interpretar ya que existen diferencias importantes en los resultados de los grupos control en cada estudio. A pesar de esta falta de datos determinados autores consideran justificada la utilización de IG-CMV en pacientes de trasplante renal, considerando este tratamiento coste-efectivo en los pacientes D+/R- (2).

### **Utilización de fármacos antivirales**

#### *Aciclovir oral*

El aciclovir inhibe la síntesis de DNA, reduciendo la proliferación viral. El enzima viral timidin kinasa convierte el aciclovir en la forma activa de monofosfato, que posteriormente pasa a trifosfato. El aciclovir trifosfato inhibe la DNA polimerasa, pero el CMV no tiene timidin kinasa, por lo que el aciclovir no se activa y no está recomendado en el tratamiento de la infección por CMV y sólo en altas dosis puede tener efecto. El aciclovir se ha utilizado a dosis bajas y altas (200-3.200 mg/día) para la profilaxis de la infección por CMV (28, 29).

La utilización del aciclovir para la profilaxis de la infección por CMV en trasplante renal se debe a un trabajo publicado en 1989 y que sigue siendo el trabajo más importante en este sentido. Se estudiaron 104 pacientes en un ensayo doble ciego frente a placebo en el que se observó una disminución de infección CMV (31 vs 61%,  $p < 0,01$ ), del síndrome (7,5 vs 29%,  $p < 0,002$ ) y de la enfermedad (2-17%,  $p < 0,017$ ) en el grupo tratado con aciclovir a dosis altas, aunque no se observaron diferencias en cuanto al rechazo de injerto, función del órgano, mortalidad o efectos secundarios (3).

El aciclovir también ha demostrado retrasar la aparición de la enfermedad, lo que es importante, ya que la inmunosupresión tiene un máximo inmediatamente después del trasplante (7).

Posteriormente se han publicado datos sobre la falta de eficacia del aciclovir en pacientes de alto riesgo (29, 30). Bertoni utiliza profilaxis con aciclovir oral a altas dosis y no encuentra enfermedad en los pacientes de riesgo bajo, pero observa una gran incidencia de infección por CMV en los pacientes de alto riesgo (77,7%), considerando como paciente de alto riesgo los receptores CMV negativos que reciben un órgano de cadáver positivo o los pacientes que reciben globulinas antitímocíticas como tratamiento del rechazo. Este autor concluye que el aciclovir a dosis altas es poco eficaz en los pacientes de alto riesgo (30).

Hay autores que continúan utilizando aciclovir a dosis altas 3.200 mg/día × tres meses a pesar del tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocítica y micofenolato mofetil (28, 31).

El aciclovir puede estar indicado en pacientes que no sean de alto riesgo, pero, ¿está indicado en estos pacientes hacer profilaxis?

#### *Ganciclovir intravenoso*

El ganciclovir requiere la fosforilación hasta el compuesto trifosfato para tener actividad antiviral. Esta molécula actúa compitiendo con la deoxiguanosina trifosfato (DGTP), que es un sustrato de la DNA polimerasa; la reducción en la incorporación de DGTP, paralelamente a la incorporación del ganciclovir trifosfato, ralentiza o paraliza la extensión de DNA, inhibiendo la replicación viral (16).

Aunque el ganciclovir es el fármaco de primera elección en el tratamiento de la enfermedad por CMV (16), los resultados como fármaco profiláctico vía intravenosa en la prevención de la infección por CMV en trasplante renal no han sido concluyentes (7), considerándose de poca utilidad (2). Algunos estudios no han mostrado diferencia respecto al control, aunque la enfermedad CMV se manifiesta de forma más leve y se presenta más tarde; otros estudios han tenido resultados más alentadores.

Conti en 1997 estudió 150 pacientes transplantados de riñón entre marzo de 1990 y abril de 1995 tratados con ganciclovir i.v. los días del uno al veintiuno después del trasplante con dosis ajustada para la función renal. Se demostró disminución significativa del síndrome y de la enfermedad invasiva por CMV (pneumonitis, hepatitis, enteritis, SNC) (32).

El mismo autor publicó en 1998 un trabajo realizado en 55 pacientes de trasplante renal (entre enero de 1994 y diciembre de 1995) que recibieron ganciclovir i.v. 5 mg/kg durante veintidós días después del trasplante, seguido de nueve semanas de tratamiento oral. Se comparó la eficacia del grupo tratado con micofenolato mofetil y el que no. Los resultados fueron: el síndrome por CMV fue significativamente superior en el grupo de alto riesgo (53%) comparado con el de no alto riesgo que no fue tratado con micofenolato mofetil (10%),  $p < 0,01$ . La enfermedad por CMV fue 12% en el grupo de alto riesgo y 0 en el otro. Este estudio concluye que el tratamiento con ganciclovir es significativamente menos eficaz en el grupo de pacientes de alto riesgo, lo que hace necesarias otras medidas en este tipo de pacientes, como, por ejemplo, la utilización de IG (13).

#### *Ganciclovir oral*

Desde la aprobación por la FDA del ganciclovir oral para el tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes HIV se propuso su posible uso para disminuir la infección por CMV en pacientes transplantados, con la ventaja de su cómoda administración, que permitiría una administración más prolongada.

Aunque los niveles séricos obtenidos con la vía oral son menores a los conseguidos con la vía parenteral, pueden ser suficientes para inhibir la replicación viral después del trasplante. La biodisponibilidad del ganciclovir oral se ha estudiado en cuatro pacientes de trasplante renal y se ha estimado en el 8,4% de la dosis administrada (16).

En primer lugar el ganciclovir oral mostró su eficacia en la reducción de la infección por CMV en el trasplante hepático (4), estudiándose posteriormente en el trasplante renal.

La eficacia del ganciclovir oral en la prevención de la infección por CMV en pacientes de trasplante renal fue demostrada por Ashan es un estudio aleatorizado no ciego en 44 pacientes en el que se comparó ganciclovir oral 750 mg dos veces al día durante doce semanas frente a un grupo sin tratamiento. El tratamiento inmunosupresor incluía OKT3, ciclosporina, azatioprina y prednisona. Los resultados mostraron una disminución de la infección CMV ( $p < 0,05$ ) en el grupo tratado (33). Posteriormente, el autor reúne 51 pacientes de riesgo, de los cuales 16 no reciben profilaxis, 15 ganciclovir oral 750 mg dos veces al día y 20 ganciclovir oral 500 mg dos veces al día (33) (este trabajo incluye pacientes ya estudiados en el estudio de Ahsan 97), mostrándose que la dosis menor de ganciclovir reduce de forma eficaz la infección por CMV.

Otro ensayo clínico estudió de forma no ciega dos ramas de profilaxis en pacientes de trasplante renal (34). Las pautas fueron ganciclovir oral 1.000 mg tres veces al día o aciclovir 200 mg vía oral dos veces al día, ambas pautas durante doce semanas, con un tratamiento inmunosupresor con GAT, azatioprina, prednisona y ciclosporina (el micofenolato mofetil sustituyó a azatioprina en los pacientes de alto riesgo). Este estudio mostró que la profilaxis con ganciclovir oral es segura y previene la enfermedad por CMV totalmente durante la administración del fármaco ( $p < 0,0001$ ), reduce la incidencia de enfermedad después de la profilaxis ( $p = 0,026$ ) y retrasa su aparición ( $p < 0,0001$ ). Estos efectos se ve si el donante es seropositivo, pero no si es seronegativo (aunque el número de casos fue muy pequeño).

Somerville realizó un estudio de cohortes consecutivo de pacientes con trasplante de riñón-páncreas y páncreas comparando ganciclovir i.v. 5 mg/kg seguido de aciclovir oral frente a ganciclovir i.v. 5 mg/kg seguido de ganciclovir oral. Se presentó enfermedad por CMV en el 59% de los pacientes en el grupo de aciclovir y el 13% en el de ganciclovir ( $p < 0,01$ ). La protección es mejor con ganciclovir oral (35).

## **EL PROBLEMA DE LAS RESISTENCIAS**

Debido a la fácil administración y al perfil de toxicidad relativamente benigno se está extendiendo la utilización de ganciclovir oral en los pacientes transplantados, y un problema asociado a este uso es la aparición de resistencias (36).

Tabla 2. Coste aproximado de las pautas profilácticas para la prevención de CMV en el trasplante renal

Fármaco	Pauta	Coste/tratamiento
Aciclovir .....	800 mg v.o. antes del trasplante y 24 h después, seguido de 800 mg qid (3.200 mg/día) × 12 semanas.	146.496 pesetas
CM-VIG .....	150 mg/kg i.v. a las 72 h del trasplante, seguido de 100 mg/kg 2 y 4 semanas después y 50 mg/kg a las 6, 8, 12 y 16 semanas después del tratamiento.	619.542 pesetas
IGIV .....	500 mg/kg i.v. en el momento del trasplante, a las semanas 2 y 4, seguido por 250 mg/kg en las semanas 6 y 8.	452.880-497.400 pesetas
Ganciclovir oral ....	3.000 mg/día × 12 semanas.	559.652 pesetas

Un inconveniente del ganciclovir es que es el tratamiento de elección para la enfermedad por CMV y siempre plantea dudas el utilizar el mismo fármaco para la prevención y el tratamiento (18).

No se dispone de datos de la incidencia de resistencia a ganciclovir después de la profilaxis del CMV en pacientes trasplantados. Se han aislado un número pequeño de cepas de CMV resistentes a ganciclovir después de trasplantes de pulmón, hígado y médula ósea y se ha asociado a fracaso terapéutico en dos pacientes (16). En base a los datos de resistencias publicados después de la utilización de ganciclovir oral en pacientes de SIDA se puede estimar que las resistencias después de tres meses posttrasplante son posibles, pero no frecuentes (16).

#### Valaciclovir

Recientemente se ha publicado un estudio comparando valaciclovir 2 g cuatro veces al día y placebo en 208 pacientes CMV- de donante CMV+ (R-/D+) y 408 pacientes CMV- y donante + o - (R+/D±) durante noventa días después del trasplante. Valaciclovir mostró una reducción significativa de enfermedad por CMV, infección por CMV, rechazo del injerto (37).

#### Otros fármacos

Otros fármacos utilizados en la profilaxis de CMV en otros tipos de trasplantes son foscarnet, Ác. monoclonales, células específicas citotóxicas T y vacuna CMV. El valor de estos compuestos no se ha establecido en el trasplante de riñón (3).

#### Tratamiento combinado de fármacos

Hay varios trabajos publicados con tratamientos combinados de fármacos en el trasplante renal: bajas dosis de aciclovir + IG-CMV, aciclovir o ganciclovir + IGIV. Los datos son limitados, pero parecen obtenerse algunas ventajas con el tratamiento combinado y se utiliza por algunos autores (7, 17, 38). Los tratamientos combinados tienen ventajas sobre la monoterapia y hay alguna evidencia de que son sinérgicos (17). Wright utiliza aciclovir altas dosis más IG-CMV en los pacientes de alto riesgo (28).

#### VALORACION ECONÓMICA

El coste aproximado de los tratamientos profilácticos de CMV se puede ver en la tabla 2. Hay que tener en cuenta que ningún régimen ha mostrado ser más eficaz comparado con los demás, pero también que el coste de adquisición es una pequeña parte del coste global.

#### GUÍA PARA LA PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR CMV EN TRASPLANTE RENAL (39, 40)

En base a la evidencia disponible se han publicado algunas guías para la profilaxis de la infección por CMV en el trasplante renal. Actualmente ganciclovir es el fármaco considerado de elección para la profilaxis, pudiéndose iniciar vía parenteral a dosis de 5 mg/kg en dos dosis divididas (en función renal normal) durante tres semanas, pasando posteriormente a la vía oral con dosis de 1.000 mg tres veces al día durante doce semanas.

La conveniencia de profilaxis según el estado serológico del donante y receptor se puede resumir en la tabla 3.

#### Donante CMV+ y receptor CMV- (D+/R-): profilaxis recomendada

Riesgo de infección primaria: del 70-90%; de enfermedad: del 50-80%.

Se recomienda hacer profilaxis sea cual sea la pauta inmunosupresora. El grado de evidencia es diferente se-

Tabla 3. Guía para la profilaxis en pacientes con trasplante de riñón según el estado serológico del donante y receptor

D	R	Inmunosupresión	Profilaxis	Grado evidencia
+	-	Sueros antilinfocitarios	Sí	A
		Convencional	Sí	B
-	+	Sueros antilinfocitarios	Sí	A
		Convencional	No	C
+	+	Sueros antilinfocitarios	Sí	A
		Convencional	No	C
-	-	Sueros antilinfocitarios	No	D/E
		Convencional	No	D/E

gún la pauta inmunosupresora que se utilice; si se hace con sueros antilinfocíticos —gammaglobulina antilinfocítica (GAL), gammaglobulina antitímocítica (GAT), muromonab OKT3)— es grado A y si la inmunosupresión es convencional es grado B.

#### Donante CMV+ y receptor CMV- (D-/R+): depende

Riesgo reactivación CMV latente por el tratamiento inmunosupresor. Riesgo de infección y/o enfermedad 20% (no tratados con OKT3).

La recomendación de profilaxis es distinta según la pauta inmunosupresora:

- Si se utilizan sueros antilinfocitarios se recomienda la profilaxis (grado A).
- Si se realiza inmunosupresión convencional (sin sueros antilinfocitarios) no se realizará profilaxis (grado C). Algunos autores realizan profilaxis con este grado de evidencia.

#### Donante CMV+ y receptor CMV+ (D+/R+): depende

Riesgo de reactivación y superinfección.

La recomendación de profilaxis es distinta según la pauta inmunosupresora.

- Si se utilizan sueros antilinfocitarios se recomienda la profilaxis (grado A)
- Si se realiza inmunosupresión convencional (sin sueros antilinfocitarios) no se realizará profilaxis (grado C). Algunos autores realizan profilaxis con este grado de evidencia.

#### Donante CMV- y receptor CMV- (D-/R-): no hacer profilaxis

Dada la baja prevalencia de infección no está recomendada la profilaxis sea cual sea el tratamiento inmunosupresor (grado D/E).

Así, la profilaxis está indicada siempre que se utilicen sueros antilinfocíticos (excepto si D-/R-), y sólo si es D+/R- con inmunosupresión convencional.

**Tabla 4. Grados de evidencia clínica**

Grado A	.....	Intervención recomendada en base a evidencia de alta calidad.
Grado B	.....	Intervención recomendada en base a evidencia moderada.
Grado C	.....	No se recomienda porque la evidencia insuficiente o dudosa.
Grado D	.....	Intervención no aconsejada en base a evidencia moderada.
Grado E	.....	Intervención no aconsejada en base a evidencia de alta calidad.

En el protocolo se han utilizado los criterios de grado de evidencia indicados en la tabla 4.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990;12:S754-S66.
2. Patel R, Snyderman DR, Rubin RH, Ho M, Pescovitz M, Martin M, et al. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61:1279-89.
3. Dickinson BI, Gora-Harper ML, McCraney SA, Gosland M. Studies evaluating high-dose acyclovir, intravenous immune globulin, and cytomegalovirus hyperimmune globulin for prophylaxis against cytomegalovirus in kidney transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1996;30:1452-64.
4. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. *Clin Transplantation* 1997;11:633-9.
5. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G, Donia-Maged A, Tardy JC, Bosshard S, et al. Cytomegalovirus infection: an etiological factor for rejection? *Transplantation* 1993;55:851-7.
6. McCarthy JM, Karim MA, Frueger H, Keown PA. The cost impact of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993;55:1277-82.
7. Martin M. Prophylactic cytomegalovirus management strategies. *Transplant Proc* 1995;27(Supl 1): 23-7.
8. Tsevat J, Snyderman DR, Pauker SG, Durand-Zaleski I, Wemer BG, Levey AS. Which renal transplant patients should receive cytomegalovirus immune globulin? A cost-effectiveness analysis. *Transplantation* 1991;52:259-65.
9. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Oliver D, Rota TR, Hamilton J, Betts RF, et al. Multicenter seroepidemiologic study of the impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation. *Transplantation* 1985;40:243-9.
10. Singh TP, Gruber SA, Lempert N, Freed B, Conti DJ. Efficacy of cytomegalovirus prophylaxis in renal retransplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 964-5.
11. Bia MJ, Andiman W, Gaudio K, Kliger A, Siegel N, Smith D, Flye W. Effect of treatment with cyclosporine versus azathioprine on incidence and severity of cytomegalovirus infection posttransplantation. *Transplantation* 1995;40:610-4.
12. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:225-32.
13. Conti DJ, Isenberg A, Shen GK, Hahn A, Singh TP. Failure of ganciclovir prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in immunologic high-risk recipients. *Transplant Proc* 1998;30:1314-5.
14. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal

- transplant recipients: a trial of ganciclovir vs immunoglobulin. *Arch Surg* 1994;129: 443-7.
15. Snyderman DR, Rubin RH, Werner BG. New developments in cytomegalovirus prevention and management. *Am J Kidney Dis* 1993;21:217-28.
  16. Noble S and Faulds D. Ganciclovir: An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs* 1998; 561: 115-46.
  17. Paya CV. Defining an optimal regimen for cytomegalovirus prophylaxis in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28:9-11.
  18. Couchoud C, Cucherat M, Haugh M, Pouteil-Noble C. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents in solid organ transplantation: a meta-analysis. *Transplantation* 1998; 65:641-7.
  19. Griffiths PD. Prophylaxis against CMV infection in transplant patients. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:299-301.
  20. Smith SR, Butterly DW, Conlon PJ, Harland RC, Emovon OE. Incidence of cytomegalovirus disease in renal transplantation without antilymphocyte induction: is prophylaxis necessary? *Transplant Proc* 1998;30:2097-9.
  21. Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, Brayman K, Harris S, Jackson S, et al. Effect of townes live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant. *Ann Int Med* 1991;114:525-31.
  22. Kasiske BLI Heim-Duthoy KL, Tortorice KL, Ney AL, Odland MD, Rao KV. Polyvalent immune globulin and cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Arch Intern Med* 1989;149:2733-6.
  23. Steinmuller DR, Novick AC, Strem SB, Graneto D, Swiff C. Intravenous immunoglobulin infusions for the prophylaxis of secondary cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1990;49:68-70.
  24. Werner BG, Snyderman DR, Freeman R, Rohrer R, Tilney NL, Kirkman RL and the Treatment IND Study Group. Cytomegalovirus immune globulin for the prevention of primary CMV disease in renal transplant patients: analysis of usage under treatment IND Status. *Transplant Proc* 1993; 25: 1441-3.
  25. Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, Berardi VP, Tilney NL, Kirkman RL, et al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1987;317:1049-54.
  26. Snyderman DR, Werner BG, Tilney NL, Kirkman RL, Milford EL, Cho SI, et al. Final analysis of primary cytomegalovirus disease prevention in renal transplant recipients with a cytomegalovirus-immune globulin: comparison of the randomized and open-label trials. *Transplant Proc* 1991;23:1357-60.
  27. Fassbinder W, Ernst W, Hanke P, Bechstein PB, Scheuermann EH, Schoeppe W. Cytomegalovirus infections after renal transplantation: effect of prophylactic hyperimmunoglobulin. *Transplant Proc* 1986; XVIII: 1393-6.
  28. Wright FH, Banowsky LH. Cytomegalovirus infection and prophylaxis in renal transplantation. *Financial Considerations* 1998;30:1318-9.
  29. Kletzmayer J, Kotzmann H, Popow-Kraupp T, Kovarik J, Klauser R. Impact of high-dose oral acyclovir prophylaxis on cytomegalovirus (CMV) disease in CMV high-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:325-30.
  30. Bertoni E, Rosati A, Zanazzi M, Moscarelli L, Di Maria L, Riperno R, et al. Cytomegalovirus disease prophylaxis in renal transplantation by high dose oral acyclovir: efficacy and limits. *Transplant Proc* 1998; 30:2094.
  31. Birkeland SA, Andersen HK, Gahrn-Hansen B. Prophylaxis against herpes infections in kidney transplant patients with special emphasis on CMV. *Scand J Infect Dis* 1998;30:221-6.
  32. Conti DJ, Shen G, Singh T, Isenberg A, Freed BM. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 1997;29:804-6.
  33. Ahsan N, Holman MJ, Sonderbye L, Langhoff E, Yang HC. Oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus infection in postkidney transplant «CMV at risk» recipients: a controlled, comparative study of two regimens (750 mg Bid and 500 mg Bid). *Transplant Proc* 1998;30:1383-5.
  34. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, Schnitzler MA, Lippmann BJ, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, Shenoy S, Howard TK, Storch GA. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;6:1843-6.
  35. Somerville T, Hurst G, Alloway R, Gaber A, Shokouh-Amiri MH and Stratta R. Superior efficacy of oral ganciclovir over oral acyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney-pancreas and pancreas alone recipients. *Transplant Proc* 1998;30:1546-8.
  36. Singh N, Yu VL. Oral ganciclovir usage for cytomegalovirus prophylaxis in organ transplant recipients. Is emergence of resistance imminent? *Dig Dis Sci* 1998;43:1190-2.
  37. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valaciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Eng J Med* 1999;340:1462-70.
  38. Martin M. Combination protocols for prevention of CMV disease in the high risk transplant patient. *Transplant Proc* 1996;28(Supl 2):12-3.
  39. Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, Mazulli T, Krajden M, et al. Clinical practice guidelines: prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1697-708.
  40. Sayegh MH, Vella JP, Bennett WM, Brennan DC. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Up To Date* 1999;7:1.