



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Luces y sombras de la infección por citomegalovirus en el trasplante de órgano sólido

M. Carmen Fariñas^{a,*}, Julián Torre-Cisneros^b y Albert Pahissa^c

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IFIMAV, Universidad de Cantabria, Santander, España

^bUCG de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía-Instituto Maimonides de Investigación de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

^cServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

CMV
Trasplante de órgano sólido
Antivirales

La infección por citomegalovirus (CMV) aparece en el 30-80% de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS). Su incidencia y la presencia de enfermedad sintomática varían dependiendo del tipo de trasplante, de la presencia de factores de riesgo asociados, de la intensidad de inmunosupresión y de las estrategias de prevención. El impacto que el CMV tiene en el TOS no sólo viene dado por sus efectos directos produciendo una enfermedad por CMV, sino también por sus múltiples efectos indirectos dado su papel inmunomodulador y de immunoactivación debido a la latencia viral. Las 2 estrategias de profilaxis (profilaxis universal y terapia anticipada) son igualmente útiles, presentan ventajas e inconvenientes y quedan dudas por resolver en cuanto a las poblaciones que la deben recibir y el período que se debe administrar. Es necesario tanto para el diagnóstico y pronóstico como para la evaluación de la respuesta terapéutica que los pacientes con TOS sean monitorizados virológicamente para detectar la infección por CMV. Las nuevas técnicas de PCR *real time* han supuesto numerosas ventajas, pero hay problemas de estandarización y es preciso obtener valores de referencia comunes. Disponemos de antivirales anti-CMV específicos, pero temas como el papel del valganciclovir frente al ganciclovir, la aparición de resistencias y la duración óptima del tratamiento son objeto de debate. La terapia complementaria con inhibidores mTOR o el ensayo de vacunas frente a CMV son aspectos terapéuticos alternativos sobre los que no hay datos concluyentes.

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

Lights and shadows of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation

ABSTRACT

Keywords:

CMV
Solid organ transplantation
Antiviral agents

Cytomegalovirus (CMV) develops in 30-80% of patients undergoing solid organ transplantation (SOT). The incidence and presence of symptomatic disease varies depending on the type of transplant, the presence of associated risk factors, the intensity of immunosuppression, and the prevention strategies used. The impact of CMV on SOT is due not only to the effects of CMV disease *per se*, but also to its multiple indirect effects resulting from its immunomodulatory role and immunoactivation caused by viral latency. The two prophylactic strategies used (universal prophylaxis and preemptive therapy) are equally useful. Both strategies have advantages and disadvantages, and uncertainties remain on the populations that should receive prophylaxis and for how long. Viral monitoring to detect CMV infection is important for diagnosis, prognosis and evaluation of treatment response. The new real-time polymerase chain reaction techniques have provided numerous advantages but standardization remains an issue and common reference values are required. Specific anti-CMV drugs are available but issues such as the role of valganciclovir versus ganciclovir, the development of resistances and optimal treatment length are still being debated. Complementary therapy with mTOR inhibitors and vaccine strategies against CMV are alternatives for which conclusive data are lacking.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: farinasc@unican.es (M.C. Fariñas).

El citomegalovirus (CMV) o herpesvirus humano 5 fue aislado en 1956 de las glándulas salivales y de los riñones de los niños, por lo que inicialmente se denominó "virus de las glándulas salivales". En 1960 Keller propuso la denominación de citomegalovirus teniendo en cuenta las inclusiones citomegálicas típicas que produce la invasión en las células. Klemola y Kaarianinen fueron los primeros que en 1965 describieron la mononucleosis por CMV. En ese mismo año el CMV se aisló por primera vez en un receptor de trasplante renal¹⁻³.

Durante más de 3 décadas, la enfermedad causada por CMV ha sido una de las preocupaciones principales de los médicos dedicados al trasplante. En los años noventa del pasado siglo, entre el 50 y el 70% de los pacientes trasplantados presentaban una infección por CMV, y de éstos, un tercio desarrollaba la enfermedad. Además, entre el 25 y el 30% de los pacientes tratados presentaban una recurrencia^{4,5}.

Hoy en día la infección y la enfermedad por CMV siguen dependiendo del tipo de trasplante y de la intensidad de la inmunosupresión. Es más frecuente en los pacientes trasplantados de pulmón o pulmón y corazón, seguidos de los trasplantados hepáticos, cardíacos y, con menor frecuencia, de riñón. Tiene lugar en estrecha asociación temporal con la máxima inmunosupresión, lo cual es más frecuente durante los primeros meses postrasplante, teniendo un pico de incidencia entre los 2 y los 4 meses⁶⁻⁸.

No todos los pacientes con TOS tienen el mismo riesgo de desarrollo de infección o enfermedad por CMV. Un donante seropositivo (D+) con un receptor seronegativo (R-) (paciente serodiscordante o *mismat ched*) (D+/R-) es el principal factor de riesgo de enfermedad. La falta de inmunidad específica del receptor permite una gran replicación de CMV. Se ha sugerido que sería deseable el desarrollo de una vacuna eficaz que permitiera convertir a los receptores CMV-negativos en positivos antes del trasplante⁶⁻⁹.

En las reactivaciones (R+), la propia inmunidad humoral y celular del receptor disminuye la dinámica de replicación del virus, con lo que la incidencia y gravedad de la enfermedad es menor. Sería preciso conocer con más profundidad los mecanismos de latencia para poder identificar dianas terapéuticas que bloquearan dicha reactivación⁶⁻⁹.

Igualmente, la necesaria inmunosupresión para evitar el rechazo impide una adecuada respuesta inmune específica. Si a esto asociamos la inmunosupresión añadida, que se precisa a veces, con anticuerpos antilinfocitarios, anticuerpos monoclonales o corticoides a dosis altas, el riesgo se multiplica. Mientras que ciclosporina y tacrolimus a dosis convencionales no suelen reactivar el CMV latente, sí pueden favorecer su tasa de replicación. El uso de micofenolato en el trasplante renal ha disminuido significativamente la incidencia de rechazo, aunque se acompaña de un aumento del riesgo de enfermedad por CMV, particularmente del tracto intestinal. Por otra parte, los inhibidores de la mTOR se asocian a una disminución en la incidencia de enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS)¹⁰⁻¹⁴.

Además de los efectos directos (enfermedad), el CMV produce efectos indirectos causados por la respuesta inflamatoria y alteraciones en la respuesta inmune, lo que explica la frecuente asociación con otras infecciones bacterianas o fúngicas, reactivación de otras infecciones virales o infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o aspergillosis invasiva. Otros efectos indirectos del CMV, como el rechazo agudo y crónico del órgano trasplantado, parecen estar relacionados con la inactivación que el virus produce en el huésped. Un mayor riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante, diabetes mellitus, aparición de arteriosclerosis y enfermedad coronaria, sobre todo en trasplante cardíaco, o el síndrome de bronquiolitis obliterante en el trasplante pulmonar han sido otros efectos indirectos descritos^{6-9,15-20}. Se postula que una replicación viral de bajo grado pudiera ser la causante de esta inactivación que induce estos efectos indirectos.

Dada la importancia que este virus tiene en los pacientes con TOS, se hace necesario, tanto desde el punto de vista del diagnóstico y del pronóstico como para la evaluación de la respuesta terapéutica, que estos pacientes sean monitorizados virológicamente para detectar la

infección por CMV. En la última década se han producido grandes avances en este campo, y a las técnicas más clásicas de serología, cultivo clásico o por Shell vial y antigenemia pp65 se ha añadido el desarrollo de técnicas moleculares que permiten la cuantificación del ADN del CMV en muestras de sangre (ADNemia). La comercialización de gran cantidad de métodos de PCR *real time* ha supuesto numerosas ventajas técnicas que compensan su precio^{6,8,9,21-25}. No obstante, hay problemas de estandarización y actualmente sería preciso obtener valores de referencia comunes que fueran aplicables a los distintos escenarios de la infección por CMV.

Las 2 aproximaciones posibles y útiles como estrategias de profilaxis para evitar la replicación y, por tanto, la enfermedad por CMV, la profilaxis universal y el tratamiento anticipado, presentan ventajas e inconvenientes^{22,23,26-28}. El tratamiento anticipado, que consiste en monitorizar de forma periódica mediante técnicas diagnósticas microbiológicas sensibles (antigenemia pp65 o PCR-CMV) la presencia de CMV, ha mostrado efectos beneficiosos en la evolución del injerto y en la supervivencia del paciente, es menos costoso que la profilaxis y parece inducir menos resistencias. Sin embargo, exige una monitorización muy cuidadosa para detectar de forma precoz la necesidad de un tratamiento. La profilaxis universal consiste en administrar un antiviral de forma continua sin objetivarse datos clínicos o replicación durante el período de más riesgo tras el TOS. Reduce de manera muy eficaz la incidencia de enfermedad por CMV, al menos durante el tiempo de administración, previene la aparición de efectos indirectos, la coinfección por otros virus y no requiere monitorización virológica. No obstante, se ha relacionado con riesgo de desarrollar una enfermedad tardía por CMV y riesgo de desarrollo de resistencia a antivirales^{29,30}. También sigue habiendo dudas y es objeto de debate la población que debe recibir profilaxis o su duración. Aunque la duración de la profilaxis durante 3 meses después del trasplante parece ser suficiente para el paciente seropositivo y en los que reciben anticuerpos antilinfocitarios, la duración óptima de la profilaxis en el D+/R- no está bien establecida.

El estudio IMPACT (Protección Mejorada Frente a Citomegalovirus en Trasplante) en el que pacientes con trasplante renal (D+/R-) reciben profilaxis con valganciclovir 100 o 200 días postrasplante, demuestra que la profilaxis durante 200 días reduce al 16% la proporción de pacientes con enfermedad por CMV durante el primer año postrasplante, frente al 37% cuando la profilaxis fue de 100 días. La viremia se redujo significativamente del 51 (100 días) al 37% (200 días)³¹. No se evidenció un aumento de la incidencia de resistencia genotípica a ganciclovir cuando se comparó con los que recibieron 100 días de profilaxis³². En este mismo sentido, un estudio reciente en pacientes con trasplante pulmonar que recibieron profilaxis durante 1 año con valganciclovir tuvieron una incidencia de enfermedad por CMV significativamente más baja (12%) que los que sólo recibieron profilaxis durante 3 meses (55%)³³. En todo caso parece que en la población de mayor riesgo (D+/R-) alargar el período de profilaxis puede ser una alternativa a considerar.

Foscarnet y ganciclovir fueron los primeros fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad por CMV³⁴⁻³⁶. Afortunadamente, la aparición en el mercado de valganciclovir para ser administrado por vía oral ha supuesto una revolución no sólo en la profilaxis, sino en el tratamiento de la infección por CMV en los pacientes con TOS^{31-33,37,38}. No obstante, quedan cosas por concretar, como la utilización de valganciclovir en casos graves o la duración del tratamiento. Antivirales como cidofovir o terapia complementaria con inhibidores mTOR, o el papel de las inmunoglobulinas o el ensayo de vacunas frente a CMV, son terapias alternativas acerca de las que no hay datos concluyentes^{35,36,39-41}. La posibilidad de detectar el riesgo de cada paciente que permitiría la individualización del tratamiento sería una de las estrategias más eficaces que deseáramos lograr en el futuro⁴².

Quizás el mayor problema que se plantea hoy en día sea el desarrollo de mutaciones genómicas del CMV que confieren resistencias a ganciclovir y otros antivirales^{29,30,43,44}. La falta de respuesta virológica a partir de las 2-3 semanas de tratamiento debe hacernos sospe-

char la presencia de resistencia e indicar la realización de un test genotípico. No hay datos seguros sobre cuál es el mejor tratamiento alternativo anti-CMV en estos casos. El desarrollo de fármacos como el maribavir se ha interrumpido y el papel que pueden jugar tratamientos complementarios como leflunomida, artesunato, sirolimus y everolimus necesita más evidencias^{45,46}.

En la actualidad se han producido grandes avances en el diagnóstico de la infección por CMV que permiten la instauración de medidas terapéuticas de forma más precoz. Esto, unido a la aparición de nuevos antivirales y a una estrategia adecuada de profilaxis, ha permitido reducir, en parte, los efectos del CMV sobre los pacientes con TOS. Sin embargo, y a pesar de los avances logrados, la enfermedad por CMV sigue siendo una infección muy importante en los pacientes que reciben un TOS. Quizás en un futuro no muy lejano se pueda individualizar el manejo de la enfermedad por CMV permitiendo reducir sus efectos.

Conflicto de intereses

M.C. Fariñas y A. Pahissa declaran no tener ningún conflicto de intereses.

J. Torre-Cisneros declara haber recibido fondos de investigación y honorarios por charlas y asesorías de Roche Farma.

Bibliografía

- Smith MG. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;92:424-30.
- Klemola E, Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J.* 1965;2:1099-102.
- Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:848-55.
- Sai 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.
- Humar A, Snyderman D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:578.
- Pérez Sáenz JL, Cisneros-Herreros JM. Infecciones por citomegalovirus. En: Auxina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 747-57.
- Wreghitt T. Cytomegalovirus infections in heart and heart-lung transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 1989;23 Suppl E:49-60.
- Pahissa Berga A, Gavalda Santapau J. Infecciones en el paciente sometido a un trasplante de órgano sólido. En: Auxina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1467-85.
- Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 1:3-7.
- Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation.* 1995;59:851-9.
- Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant.* 2000;14:136-8.
- Muñoz MA, Andrés A, Gallego R, Morales E, Morales JM, Aguado JM, et al. Mycophenolate mofetil immunosuppressive therapies increase the incidence of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34:97.
- Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Canas E, Gentil MA, Algarra G, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:173-80.
- Vigano M, Dengler T, Mattei MF, Poncelet A, Vanhaecke J, Vermes E, et al. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:23-30.
- Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:38-47.
- Legendre C, Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late onset disease and indirect consequences. *Clin Infect Dis.* 2008;46:732-40.
- Otero J, Gavalda J, Murio E, Vargas V, Calicó I, Llopert L, et al. Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 1998;26:865-70.
- Manez R, Breinig MC, Linden P, Wilson J, Torre-Cisneros J, Kusne S, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 1997;176:1462-7.
- Hjeltnes J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.* 2004;47:1550-6.
- Helantera I, Koskinen P, Tornroth T, Loginov R, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. The impact of cytomegalovirus infections and acute rejection episodes on the development of vascular changes in 6-month protocol biopsy specimens of cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation.* 2003;75:1858-64.
- Baldanti F, Lillieri D, Gerna GG. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol.* 2008;41:237-41.
- Meyer-Koenig U, Weidmann M, Kirste G, Hufert FT. Cytomegalovirus infection in organ-transplant recipients: diagnostic value of pp65 antigen test, qualitative polymerase chain reaction (PCR) and quantitative Taqman PCR. *Transplantation.* 2004;77:1692-8.
- Pérez JL, Ayats J, Fortún J, De Oña M, Pumarola T. Microbiología del trasplante. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:683-90.
- Martín-Dávila P, Fortún J, Gutiérrez C, Martí-Belda P, Candelas A, Honrubia A, et al. Analysis of a quantitative PCR assay for CMV infection in liver transplant recipients: an intent to find the optimal cut-off value. *J Clin Virol.* 2005;33:138-44.
- Marchetti S, Santangelo R, Manzara S, D'Onghia S, Fadda G, Cattani P. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease recipients of solid organ and bone marrow transplants. *New Microbiologica.* 2011;34:157-64.
- Guirado L, Rabella N, Díaz JM, Facundo C, Maderuelo A, Margall N, et al. Tratamiento profiláctico y anticipado de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales mediante valganciclovir oral. *Nefrología.* 2008;28:293-300.
- Gracia-Ahufinger I, Torre-Cisneros J. Cytomegalovirus infection in renal transplantation: from learned lessons to future challenges. *Med Clin (Barc).* En prensa 2011.
- Martín-Dávila P, Fortún Abete J. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal: ¿cuál es la mejor forma de prevenirla? *Nefrología.* 2008;28:253-6.
- Humar A, Kumar D, Preiksaitis J, Boivin G, Siegal D, Fenton J, et al. A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5:1462-8.
- Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Reasonable RR. Emergence of drug-resistance cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcome. *Clin Transplant.* 2008;22:162-70.
- Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010;90:1427-31.
- Chou S, Marousek G, Boivin G, Goyette N, Farhan M, Ives JA, et al. Recombinant phenotyping of cytomegalovirus sequence variants detected after 200 or 100 days of valganciclovir prophylaxis. *Transplantation.* 2010;90:1409-13.
- Finlen Copeland CA, Davis WA, Snyder LD, Banks M, Avery R, Davis RD, et al. Long-term efficacy and safety of 12 months of valganciclovir prophylaxis compared with 3 months after lung transplantation: a single-center, long-term follow-up analysis from a randomized, controlled cytomegalovirus prevention trial. *J Heart Lung Transplant.* En prensa 2011.
- Singh N. Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: Advantages of preemptive therapy. *Rev Med Virol.* 2006;16:281-7.
- Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, De la Cámara R, Cisneros JM, Gavalda J, et al. Recomendaciones GESITRA SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:424-37.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010;89:779-95.
- Humar A, Siegal D, Mousa G, Kumar D. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J Infect Dis.* 2005;192:1154-7.
- Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. on behalf of the VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2106-13.
- Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:711-21.
- San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortún J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;47:875-82.
- Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E, Smith C, Osman M, Harber M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:1256-63.
- Torre-Cisneros J. Toward the individualization of cytomegalovirus control after solid-organ transplantation: the importance of the "individual pathogenic balance". *Clin Infect Dis.* 2009;49:1167-8.
- Bouvin G, Goyette N, Rollag H, Jardine AG, Pescovitz MD, Asberg A, et al. Cytomegalovirus resistance in solid organ transplant recipients treated with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *Antiviral Therapy.* 2009;14:697-704.
- Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:689-712.
- Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1337-41.
- Ozaki KS, Saraiwa Camara NO, Nogueira E, Galvão Pereira M, Granato C, Melaragno C, et al. The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2007;21:675-80.