

Tratamiento profiláctico y anticipado de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales mediante valganciclovir oral

L. Guirado, N. Rabella*, J. M. Díaz, C. Facundo, A. Maderuelo, N. Margall*, I. Silva, R. García-Maset, J. Calabia, I. Giménez, N. Garra, R. Solà y J. A. Ballarín

Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona. *Servicio de Microbiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Nefrología 2008; 28 (3) 293-300

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad por citomegalovirus (CMV) es un problema sanitario muy importante en receptores de trasplante de órgano sólido (TOS). Una dosis diaria de valganciclovir ha demostrado ser tan clínicamente efectiva y bien tolerada como ganciclovir oral dos veces al día en la prevención de la infección por CMV en los receptores de TOS de alto riesgo.

Métodos: El objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia y severidad de la enfermedad por CMV en 150 receptores de trasplante renal que recibieron tratamiento profiláctico (grupo de alto riesgo, N = 66) o anticipado (grupo de bajo riesgo, N = 84) con valganciclovir oral (900 mg/día) durante tres meses según el riesgo basal de sufrir la misma. Se hizo un seguimiento de los síntomas clínicos de la enfermedad por CMV en los pacientes y la carga viral de CMV en plasma fue monitorizada semanalmente.

Resultados: Un total de 31 pacientes (47%) del grupo de alto riesgo y 26 pacientes (31%) del grupo de riesgo estándar presentaron un resultado de PCR-CMV positivo. Doce pacientes (14,3%) del grupo de riesgo estándar que presentaron una elevada carga viral (PCR-CMV > 1.000 copias/mL) pero que permanecieron asintomáticos recibieron tratamiento anticipado. Cuatro pacientes (4,7%) del grupo de alto riesgo, en un tiempo medio de 35 días después del trasplante y dos pacientes (4,5%) del grupo de alto riesgo, tras completar el tratamiento profiláctico, desarrollaron la enfermedad por CMV, que fue de intensidad media a moderada en la mayoría de los casos. Aquellos pacientes que desarrollaron la enfermedad respondieron al tratamiento con ganciclovir iv durante 14 días seguido de valganciclovir oral hasta tres meses.

Conclusión: El tratamiento profiláctico con valganciclovir oral para la prevención de CMV sólo es requerida en receptores de TOS de alto riesgo.

Palabras clave: Citomegalovirus. Trasplante renal. Valganciclovir oral. PCR-CMV cuantitativa.

Correspondencia: Luis Guirado
Fundació Puigvert
Cartagena, 269 - ático 3.º
Barcelona
236991lgp@comb.es

SUMMARY

Prophylactic and pre-emptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection in renal transplant recipients.

Background: Cytomegalovirus infection is a very important health problem in solid organ transplant recipients (SOT). Once-daily valganciclovir has been shown to be as clinically effective and well tolerated as oral ganciclovir tid in the prevention of CMV infection in high risk SOT recipients.

Methods: The aim of the present study was to evaluate the incidence and severity of CMV disease in 150 renal transplant recipients that received either prophylactic [high risk group (HR), N = 66] or pre-emptive [low risk group (LR), N = 84] therapy with oral valganciclovir (900 mg/day vo) for three months according to their basal risk. Patients were monitored for signs and symptoms of CMV disease and CMV plasma viral load was assessed weekly.

Results: A total of 31 patients (47%) of the HR and 26 patients (31%) of the LR presented a positive CMV PCR result. Twelve patients (14.3%) in the LR that had a high viral load (CMV PCR > 1,000 copies/mL) but remained asymptomatic received pre-emptive therapy. Four patients (4.7%) in the LR, after an average time of 35 days after transplant and two patients (4.5%) in the HR, after prophylactic treatment was completed, developed CMV disease. The disease was mild-moderate in most of the cases. Those patients that developed CMV disease responded to treatment with iv ganciclovir for 14 days followed by treatment with oral valganciclovir for up to three months.

Conclusion: Prophylactic treatment with oral valganciclovir for CMV prevention is only required in high risk solid organ transplant recipients.

Key words: Cytomegalovirus. Renal transplant. Oral valganciclovir. Quantitative PCR.

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus es común en la población general. Cursa en numerosas ocasiones de forma asintomática y el virus queda latente en el organismo sin clínica aparente. A los 30 años de edad hasta un 70% de la población ha desarrollado anticuerpos contra el CMV. Sin embargo, cuando el paciente está inmunodeprimido, como es el caso de los receptores de TOS, el virus puede abandonar su estado de latencia

y causar morbilidad significativa y mortalidad en los primeros meses del trasplante¹⁴. El cuadro clínico de la enfermedad por CMV tiene un amplio rango de intensidad y severidad pudiendo oscilar desde una apariencia pseudogripal con fiebre, malestar general, mialgias y neutropenia hasta formas más graves con afectación digestiva (colitis, hepatitis, gastritis), respiratoria (neumonitis) y/o neurológica (encefalitis)³. También se ha relacionado el CMV con efectos perjudiciales sobre el órgano trasplantado como son la menor supervivencia del injerto^{5,6}, el aumento del número de episodios de rechazo agudo y de la frecuencia de rechazo crónico⁷, aterosclerosis⁸, de procesos linfoproliferativos⁹ de costes sanitarios¹⁰ y de infecciones oportunistas en el receptor de tipo bacteriano y fúngico¹¹.

Como consecuencia de la enorme importancia del CMV en los pacientes trasplantados, son numerosas las estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV que se han desarrollado hasta la fecha. En una reciente revisión sistemática, Hodson y cols., compararon los diferentes regímenes de profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus y concluyeron que las medicaciones antivirales ganciclovir, valganciclovir y aciclovir, usadas como profilaxis, mejoraban el pronóstico de los receptores de trasplante de órgano sólido. Reducían el riesgo de mortalidad por CMV en un 60% y la enfermedad derivada de herpes simple, herpes zoster e infecciones bacterianas entre un 35% y un 70%¹². En estudios de comparación directa se vio que ganciclovir era más efectivo que aciclovir en la prevención de la infección y enfermedad por CMV. En un ensayo llevado a cabo comparando ganciclovir y su prodroga valganciclovir no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas, sugiriendo que los beneficios hasta ahora demostrados por ganciclovir podrían extrapolarse a valganciclovir¹³.

En nuestro centro, las estrategias de prevención de la enfermedad por CMV han seguido las orientaciones generales que venían marcadas por la época del trasplante. En la década de los 80, no se realizaba ningún tipo de profilaxis para la enfermedad por CMV y el índice de enfermedad grave diagnosticada era del 62%. En la década de los 90 se adoptó la profilaxis universal de todos los trasplantes renales con aciclovir oral durante 3 meses siguiendo la pauta recomendada por Balfour¹⁴. Los resultados obtenidos con dicha profilaxis universal fueron satisfactorios y mejoraron claramente la política anterior en la que no existía ningún tipo de tratamiento profiláctico. La enfermedad grave cayó del 62% al 9%¹⁵. Posteriormente, se abandonó el tratamiento profiláctico universal con aciclovir y se adoptó una postura terapéutica de tratamiento anticipado de la infección por CMV con ganciclovir oral. El diagnóstico de infección por CMV se hacía con antigenemia (pp65) y no se hacía profilaxis en los casos identificados de riesgo de infección-enfermedad por CMV. El tratamiento anticipado no fue capaz de evitar la enfermedad, ya que una vez iniciada la replicación viral el diagnóstico precoz con la antigenemia no evitaba la progresión de la infección a enfermedad¹⁶. Por todo ello decidimos realizar un nuevo cambio de protocolo en el que incorporaríamos nuevos cambios diagnósticos y terapéuticos. La PCR-CMV cuantitativa en tiempo real sustituyó a la antigenemia con el pp65 y el valganciclovir

oral al ganciclovir oral. El tratamiento profiláctico debía ser general a todas las situaciones de riesgo.

Valganciclovir es un éster valina prodroga de ganciclovir que fue desarrollado para superar las limitaciones del ganciclovir oral y endovenoso. Una dosis diaria única de 900 mg vía oral proporciona unos niveles plasmáticos comparables a los conseguidos con 5 mg/kg de ganciclovir ev. La biodisponibilidad es hasta 10 veces más alta que la del ganciclovir oral¹³. Dicha biodisponibilidad contribuye a disminuir los casos de resistencia al ganciclovir que pueden ocurrir cuando hay una baja exposición a la droga¹⁷⁻¹⁹.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la incidencia e intensidad de la enfermedad por CMV en un grupo de trasplantados renales recientes que iban a realizar tratamiento profiláctico o anticipado de la enfermedad por CMV según la situación de riesgo basal de sufrir la misma. El fármaco que se iba a usar como base de tratamiento era valganciclovir oral a dosis de 900 mg/día. Los resultados se compararían con nuestras series históricas anteriormente descritas y con la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio comprendió desde mayo de 2004 hasta abril de 2006. Se eligieron 150 pacientes con edad superior a 18 años y con adecuada función renal y hematológica, que fueron receptores de un trasplante renal en nuestro centro (102 de donante cadáver y 48 de donante vivo). Los criterios de exclusión incluyeron tratamiento contra CMV durante los 30 días previos, diarrea severa o incontrolada y evidencias de mal absorción.

La inmunosupresión estándar inicial fue triple (tacrolimus 0,1 mg/kg/12 horas vo, micofenolato mofetil 1 g/12 horas vo y prednisona 1 mg/kg/día vo y descenso progresivo). Aquellos pacientes que experimentaron disfunción inicial del injerto suspendieron temporalmente la administración de tacrolimus y recibieron 1,25 mg/kg/día de Timoglobulina® (suero antilinfocitario policlonal de conejo) hasta la resolución de la disfunción del injerto. Las dosis de Timoglobulina® se ajustaron diariamente según recuento linfocitario y no se prolongó el tratamiento más allá de 10 días o de una dosis total acumulada de 10 mg/kg. El tacrolimus se reintrodujo progresivamente y de forma solapada con la retirada de la Timoglobulina®.

Desde el momento de recibir el injerto se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes mediante la monitorización de los síntomas de enfermedad por CMV (descritos anteriormente), el tratamiento recibido, el desarrollo de infecciones oportunistas, los episodios de rechazo agudo y la supervivencia del injerto. Entre el primer y el cuarto mes del trasplante se les practicó de forma semanal una PCR-CMV cuantitativa en tiempo real usando el Cobas Amplicor CMV Monitor® Test (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA) y se registraron todos los eventos clínicos relacionados con una posible enfermedad por CMV según intensidad y tipo de afectación, tal y como se detalla en la tabla I. El síndrome pseudomononucleósico fue definido como viremia con > 38° C en ≥ dos ocasiones en ≥ 24 h en un período de 7 días, resultados de laboratorio positivos para CMV, y al menos

uno de los siguientes casos: astenia, dos acontecimientos sucesivos de leucopenia (definido como un recuento de leucocitos $< 3.500/\text{mL}$ o una disminución del 20% de células si el recuento previo al desarrollo de síntomas clínicos es $< 4.000/\text{mL}$) en un intervalo ≥ 24 h, linfocitosis atípica $> 5\%$, trombocitopenia, o elevación de enzimas hepáticas ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Los pacientes se dividieron en dos grupos con relación al riesgo de padecer infección-enfermedad por CMV:

– *Grupo de alto riesgo:* Comprendió 3 tipos de situaciones, aquellos receptores con serología previa negativa para CMV que recibieron un injerto de un donante positivo (D+/R-), aquéllos que requirieron de tratamiento con suero antilinfocitario (SAL) y aquellos que necesitaron un aumento de su inmunosupresión basal como consecuencia de uno o más episodios de rechazo agudo (RA). Determinados pacientes cumplieron más de uno de estos criterios de riesgo. Todo este grupo de pacientes recibió tratamiento con valganciclovir oral durante 3 meses de forma profiláctica. Las dosis se ajustaron a función renal.

– *Grupo de riesgo estándar:* Abarcó a todos los trasplantados que no cumplían ninguno de los criterios anteriores. Cuando la PCR-CMV fue superior a 1.000 copias/mL se inició tratamiento anticipado mediante valganciclovir oral durante 3 meses a las dosis que se detallan en la tabla II. Si los síntomas de enfermedad precedieron a la detección anticipada del CMV en sangre mediante PCR, el tratamiento fue con ganciclovir ev durante 14 días y se completó el tratamiento hasta 3 meses con valganciclovir oral.

El objetivo de eficacia primaria fue evaluar la proporción de pacientes que desarrollaron la enfermedad por CMV durante los primeros tres meses post trasplante.

Se utilizó estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar y proporciones) para analizar las características de los pacientes, los grupos de tratamiento y los eventos acontecidos durante el estudio.

Tabla I. Intensidad de la enfermedad por CMV

Intensidad definida como:

1. **Leve-moderada:** Infección por CMV confirmada, con clínica poco relevante. Síndrome pseudomononucleósico.
2. **Grave:** Infección por CMV confirmada con neutropenia severa y/o elevación importante de enzimas hepáticas y/o afectación demostrada gastrointestinal y/o respiratoria y/o del SNC.
3. **Exitus:** Infección por CMV confirmada en el momento de la muerte, siendo responsable del desenlace fatal.

Tabla II. Carga vírica en el momento del debut de la enfermedad en el grupo de riesgo y tiempo medio de negativización de la PCR-CMV

Enfermedad por CMV	Tiempo tras la profilaxis (días)	Tipo de enfermedad	Carga vírica al debut (copias/mL)	Negativización tras tratamiento (días)
Paciente 1	30	S. pseudomononucleósico	206.000	40
Paciente 2	7	S. pseudomononucleósico	34.300	30
Paciente 3	21	Respiratoria y digestiva	105.000	90

RESULTADOS

Grupo de alto riesgo. Tratamiento profiláctico

Un total de 66 pacientes (44,29% del total) fue considerado de alto riesgo para enfermedad por CMV y recibió tratamiento profiláctico con valganciclovir oral ajustado a función renal durante un período de 3 meses. Los criterios clínicos y analíticos que condicionaron el inicio de tratamiento profiláctico fueron descritos anteriormente. La distribución de los pacientes de riesgo por grupos se detalla en la figura 1 y fue la siguiente:

- Grupo D+/R-, 24 pacientes, los cuales recibieron valganciclovir oral desde el inicio de la tolerancia oral post-trasplante.
- Grupo SAL, 40 pacientes, algunos de los cuales ya habían iniciado la profilaxis por ser grupo de riesgo D+/R-. El resto de pacientes de este grupo inició la profilaxis concomitantemente con el inicio de tratamiento con suero antilinfocitario.
- Grupo RA, 22 pacientes, que iniciaron valganciclovir conjuntamente con los bolus de corticoides si no lo habían recibido previamente por cualquiera de las dos causas anteriores.

Del conjunto de 66 pacientes del grupo de riesgo, 35 (53%) dieron siempre resultado de PCR-CMV negativa durante todo el período de seguimiento y no presentaron enfermedad en

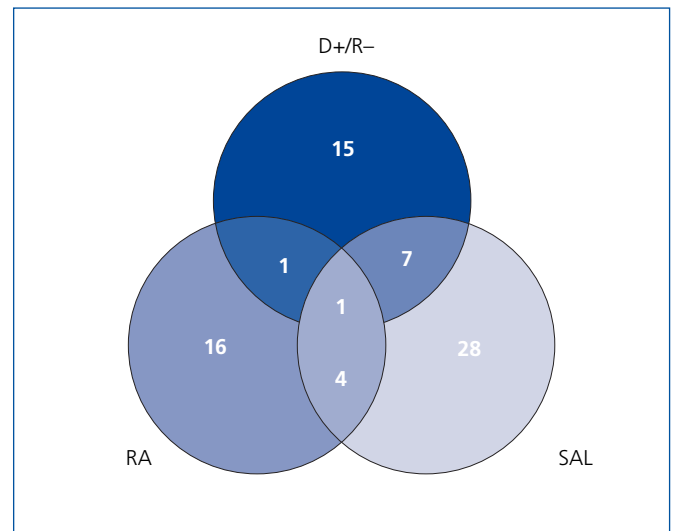


Figura 1. Distribución de los pacientes del grupo de riesgo que recibieron tratamiento profiláctico.

originales

ningún momento. El resto, 31 pacientes (47%), tuvo alguna determinación positiva de la PCR-CMV. 3 de los 66 pacientes (4,5%) cumplió criterios de enfermedad por CMV, siendo definida en 2 casos (3%) como de intensidad leve-moderada (síndrome pseudomononucleósico) y en 1 caso (1,5%) de intensidad grave, por ser afectación pulmonar y digestiva. En los 3 casos la enfermedad surgió tras el cese del tratamiento profiláctico con una media de 20 días tras el cese del mismo. En ningún caso la enfermedad ocurrió durante el tratamiento profiláctico (tabla II). Dos de los pacientes evolucionaron positivamente a la curación mediante el uso de ganciclovir ev y en un caso necesitó adición de foscarnet al ganciclovir por resistencia clínica a éste último. La PCR-CMV media de todo el grupo de riesgo se describe en la figura 2. Se aprecia el aumento de carga vírica que se produce al cese del tratamiento profiláctico y que viene dada por los 3 pacientes que sufrieron la enfermedad. Los 24 pacientes D+/R- demostraron una evolución similar al resto del grupo de riesgo, detectándose PCR-CMV + en 11 de ellos (45,8%).

Grupo de riesgo estándar. Tratamiento anticipado

El resto de pacientes (grupo de bajo riesgo) fue seguido durante 12 semanas a partir del primer mes mediante PCR-CMV semanal. Cuando las copias estaban entre 100 y 1.000 se intensificó el seguimiento (2 veces por semana) pero no se inició tratamiento. Se trató mediante valganciclovir oral (900 mg/día ajustado a función renal) a aquellos pacientes que presentaron PCR-CMV > 1.000 copias/mL sin signos o síntomas de enfermedad (tratamiento anticipado). Cuando el paciente tenía PCR-CMV+ y signos o síntomas de enfermedad se trató con ganciclovir ev 14 días y se finalizó el tratamiento hasta 3 meses con valganciclovir oral.

Un total de 84 de los 150 pacientes fueron catalogados como de bajo riesgo para enfermedad por CMV (56%). Del conjunto de 84 pacientes, 58 (70%) dieron siempre resultado de PCR-CMV negativa durante todo el período de seguimiento y no presentaron enfermedad en ningún momento. El resto, 26 pacientes (30%), tuvo alguna determinación positiva de la PCR-CMV, aunque en su mayoría asintomáticos (85%). Diez

de estos 26 pacientes tuvieron siempre su PCR-CMV por debajo de 1.000 copias/mL y nunca fueron tratados (fig. 3). Dieciséis pacientes fueron tratados por distintas causas. Doce pacientes fueron tratados de forma anticipada por tener una PCR-CMV >1.000 copias/mL. La evolución de la carga vírica media de estos pacientes hasta la negativización durante el tratamiento con valganciclovir oral se detalla en la figura 4. El número medio de copias estaba en torno a 3.000/mL en la primera PCR-CMV+. Todos ellos permanecieron asintomáticos y sin recidivas. Los 4 restantes cumplieron criterios de enfermedad, lo que supone una incidencia de enfermedad del 4,7% (4/84 pacientes) en el grupo de bajo riesgo, siendo definida en todos ellos de intensidad leve-moderada. El tiempo medio de debut de la enfermedad fue a los 35 días del trasplante (31-40 días) y el número de copias/mL fue en general superior a 100.000 ya en la primera determinación (tabla III). Un sólo caso de los 4 anteriores progresó a enfermedad tras no haberse iniciado tratamiento al detectarse una PCR inicial < 1.000 copias/mL. Los otros 3 debutaron como enfermedad. El tratamiento combinado con ganciclovir ev 14 días seguido de valganciclovir oral 3 meses resolvió todos los casos sin dificultad.

La evolución de todos los pacientes se detalla en la figura 5.

DISCUSIÓN

Grupo de alto riesgo

El tratamiento profiláctico con valganciclovir oral se manifestó como de gran efectividad en la prevención de la enfermedad por CMV en el grupo de pacientes con alto riesgo de sufrirla. Del total de 66 pacientes de alto riesgo, únicamente 3 (4,5%) desarrollaron la enfermedad y, de ellos, dos lo hicieron con intensidad leve-moderada, y en 1 caso de entendiada grave (1,5%). Nuestra experiencia^{15,16} con los pacientes de riesgo a principios de los 90 había traducido unos superiores índices de enfermedad. La serie histórica de pacientes de riesgo que no siguieron ningún tipo de profilaxis frente al CMV sufrió enfermedad por CMV en un 62,5% de ocasiones, siendo de intensidad leve-moderada en un 37% y de in-

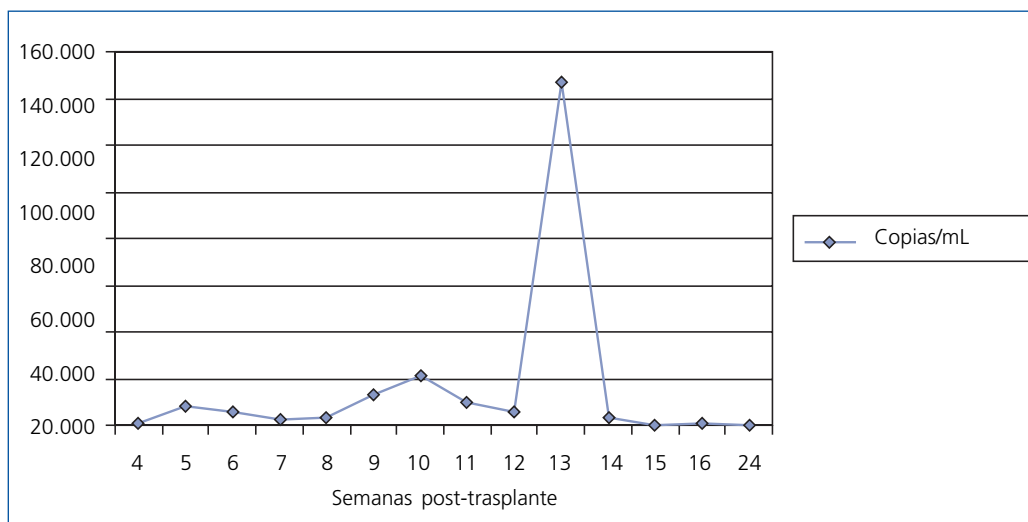


Figura 2. Evolución de la carga vírica media en el grupo de riesgo en función del tiempo post-trasplante.

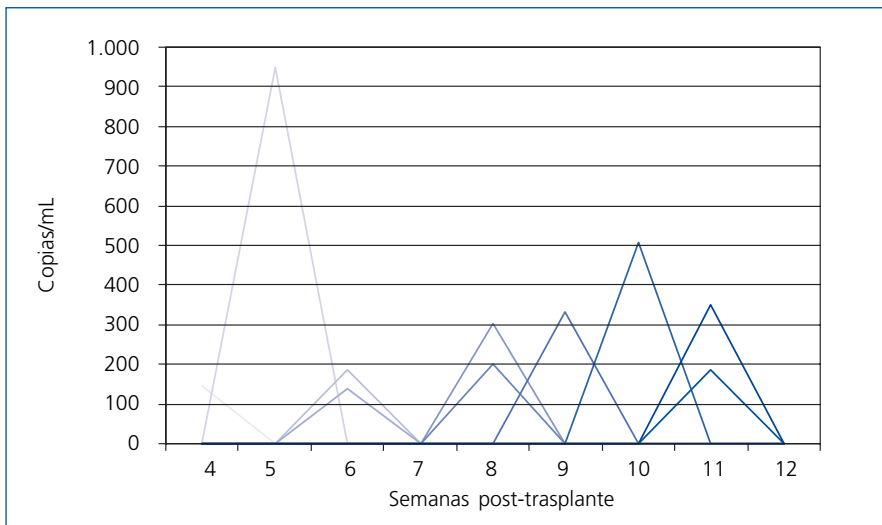


Figura 3. Evolución de la carga vírica en pacientes de bajo riesgo cuya PCR-CMV siempre fue inferior a 1.000 copias/mL y no recibió tratamiento.

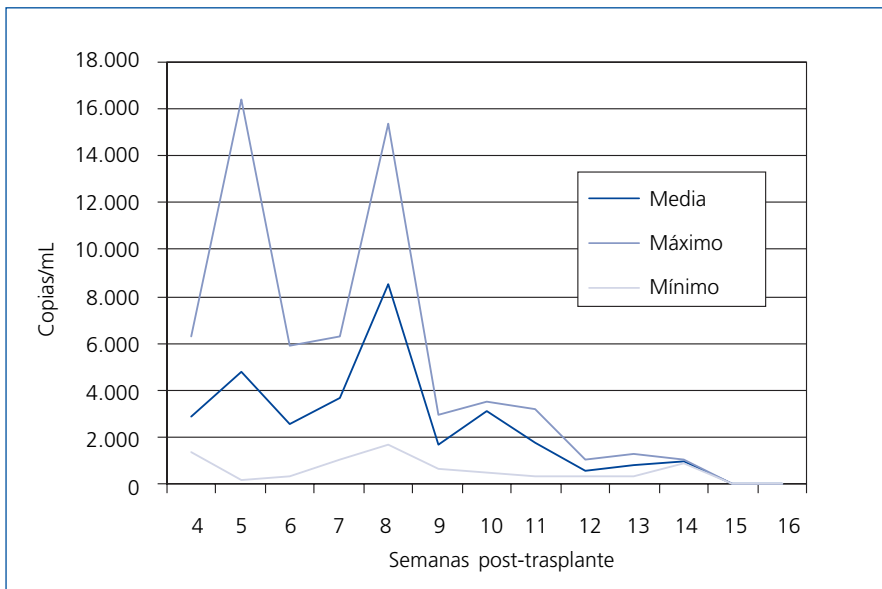


Figura 4. Evolución de la carga vírica en el grupo de pacientes de bajo riesgo que recibió tratamiento anticipado (PCR-CMV > 1.000 copias/mL).

Tabla III. Carga vírica (copias/mL) en el momento del debut de la enfermedad en los pacientes del grupo de riesgo estándar

Enfermedad por CMV	PCR semana 4	PCR semana 5	PCR semana 6	PCR semana 7	PCR semana 8
Paciente 1	347	167.000	341.000	80.800	4.990
Paciente 2	0	103.000	6.000	2.420	980
Paciente 3	0	12.500.000	482.000	28.000	2.240
Paciente 4	0	5.540	1.130	0	140

tensidad grave en un 25%. Un 38% de pacientes permaneció asintomático. Posteriormente y mediante la profilaxis con aciclovir oral durante 3 meses siguiendo el esquema ideado por Balfour¹⁴ nuestros porcentajes de enfermedad por CMV en el grupo de riesgo descendieron del 62,5% al 28%, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el grupo que no llevó profilaxis. La conveniencia del tratamiento profiláctico en el grupo de riesgo ya había sido ampliamente demostrada en la literatura por numerosos

autores. En un reciente meta-análisis que abarcaba un importante número de estudios al respecto, Kalil y cols.²⁰ concluyen que el tratamiento profiláctico universal, ya sea con aciclovir o con ganciclovir oral, disminuye la incidencia y severidad de la infección por CMV así como el número e intensidad de los episodios de rechazo agudo aunque en dicho meta análisis no se pudo hacer una comparación directa entre ambos fármacos. También aporta beneficios en número de infecciones bacterianas y fúngicas así como en dismi-

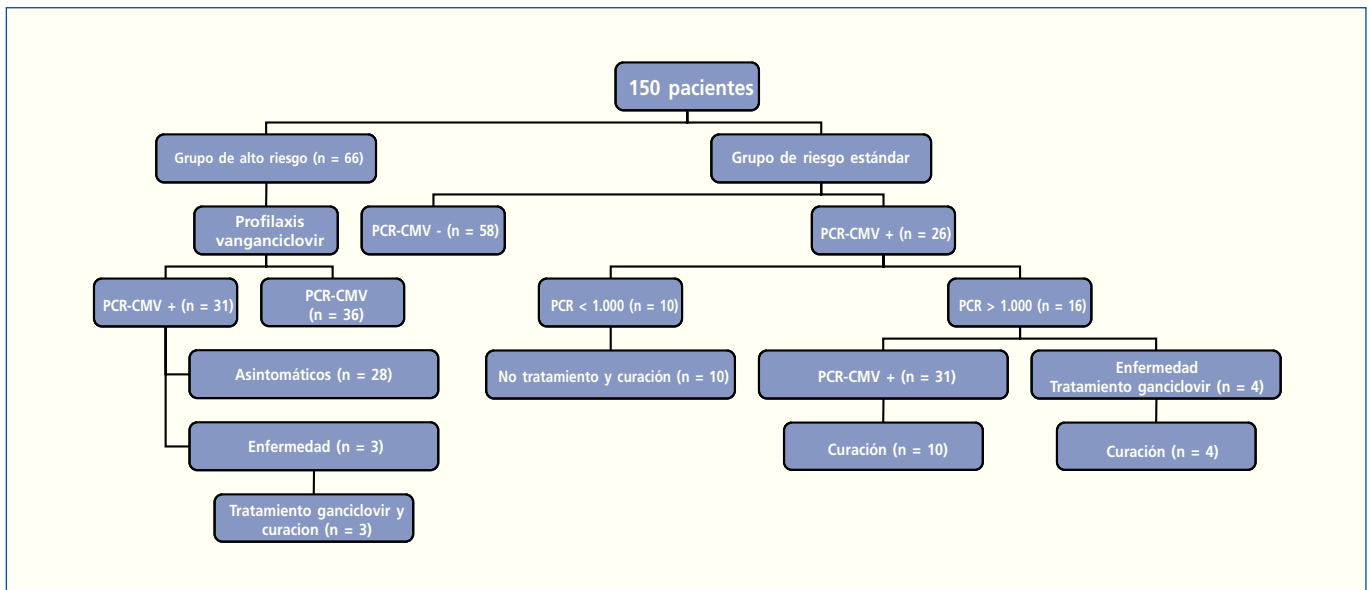


Figura 5. Evolución de todos los pacientes en función del grupo de riesgo al que se asignaron.

nir la posibilidad de fallecimiento del paciente. En nuestro Centro y, coincidiendo con la introducción del ganciclovir oral, abandonamos en 1997 la profilaxis universal con aciclovir de los pacientes de riesgo y utilizamos en ellos tratamiento anticipado con ganciclovir oral cuando la detección del antígeno pp65 fue positiva¹⁶. Mediante dicha estrategia, se detectó antigenemia positiva en el 67% de los pacientes del grupo de riesgo, pero el 100% de los casos que tenía antigenemia positiva desarrolló enfermedad grave. Ello demostró que los pacientes del grupo de riesgo requerían siempre un tratamiento profiláctico anti-CMV. La detección anticipada del virus no permitía evitar la enfermedad si no había profilaxis previa. Bajo estos preceptos adquiridos en nuestra propia experiencia decidimos realizar un protocolo clínico del grupo de riesgo basado en las siguientes ideas:

- a) La profilaxis era imprescindible en este grupo ya que, en caso contrario, no podríamos evitar la enfermedad.
- b) Valganciclovir oral tiene una alta biodisponibilidad y permite realizar tratamiento profiláctico durante un período largo de tiempo de forma cómoda para el paciente, evitando ingresos hospitalarios, hospital de día y administración de medicación intravenosa.
- c) La adición de la PCR-CMV cuantitativa en tiempo real con carácter semanal nos podría ayudar a tener un buen control de la evolución de la infección por CMV en el paciente de riesgo e indicarnos cuales serían los factores predictivos del desarrollo de enfermedad.

Finalizado el período de seguimiento de los pacientes llegamos a las siguientes observaciones:

- a) Ninguno de los 66 pacientes de riesgo sufrió enfermedad por CMV durante el período de tratamiento profiláctico.

- b) Un 53% de los pacientes de alto riesgo nunca tuvo una determinación positiva de la PCR-CMV. Este hecho es muy importante en cuanto demuestra que el tratamiento con valganciclovir oral controla de forma muy efectiva la posibilidad de infección primaria y/o reactivación viral en pacientes que la experiencia anterior demostraba la iban a sufrir en porcentajes muy elevados (62%).
- c) Un 47% de los pacientes de alto riesgo tuvo alguna determinación positiva de su PCR-CMV. Sin embargo, el control de la replicación viral realizado por valganciclovir oral permitió que ningún paciente desarrollara criterios de enfermedad durante la profilaxis. Únicamente 3 pacientes (4,5%) desarrollaron enfermedad al cese del tratamiento profiláctico (20 días de media post-profilaxis, 7-30). Todos ellos evolucionaron a la curación total de la enfermedad por CMV, manifestándose tanto mediante criterios clínicos como por negativización permanente de su PCR-CMV.

En todos estos pacientes con PCR-CMV positiva en algún momento del seguimiento, exceptuando los 3 casos que desarrollaron enfermedad, la carga vírica descendió sin la adición de ganciclovir ev. El tratamiento con valganciclovir oral permitió que, a pesar de la positividad de la PCR-CMV, ésta no adquiriera entidad suficiente para causar signos de enfermedad. En la figura 2 se detalla la carga vírica promedio de los pacientes del grupo de riesgo con PCR-CMV positiva en función del tiempo de seguimiento. En ella se aprecia los períodos en que dicha carga experimenta su máxima frecuencia e intensidad coincidiendo con el cese del tratamiento profiláctico a las 12 semanas post-trasplante. Los pacientes que no desarrollaron enfermedad por CMV negativizaron definitivamente o disminuyeron su carga viral, mientras que aquéllos que desarrollaron enfermedad aumentaron rápidamente la misma por encima de 100.000

copias/mL. El tratamiento de la enfermedad con ganciclovir ev permitió la mejoría de los síntomas y la negativización de la viremia en todos los casos menos en uno que presentó resistencia clínica y analítica al ganciclovir y requirió de fosfocarnet para su resolución. A pesar de dicho tratamiento el paciente mantuvo su función renal estable y dentro de la normalidad.

La tabla IV compara las posibilidades de sufrir enfermedad por CMV en función de las distintas opciones de tratamiento (ausencia de tratamiento, profiláctico, anticipado) y de la técnica usada para el diagnóstico precoz de la infección por CMV (antigenemia con pp25 o PCR-CMV cuantitativa). En ella se puede observar la importante disminución de la enfermedad por CMV en el grupo de pacientes de riesgo seguido con PCR-CMV y tratado de forma profiláctica con valganciclovir oral.

Grupo de riesgo estándar

Este grupo también demostró una excelente respuesta clínica al protocolo. En primer lugar se demostró que es un grupo en el que no es necesario el tratamiento profiláctico universal. Un 70% de pacientes de este grupo tuvo todas sus determinaciones de carga vírica negativas. El resto, un 30%, tuvo alguna PCR-CMV+, no excediendo las preestablecidas 1.000 copias/mL en una buena parte de los casos (38% de ellos y 12% del total de pacientes de esta serie), no requiriendo tampoco de tratamiento profiláctico y/o anticipado. Finalmente un 14%, del total de esta serie de bajo riesgo (12/84 pacientes), se trató de forma anticipada con éxito y únicamente 4 pacientes de 84 (4,75%) sufrieron la enfermedad de forma leve-moderada. No existió ningún caso de enfermedad grave en este grupo de pacientes. La baja incidencia y severidad de la enfermedad por CMV en el grupo de riesgo estándar nos confirma en la elección de la monitorización de la infección mediante PCR-CMV cuantitativa en tiempo real dado que nos permite un diagnóstico muy precoz de la misma y el valganciclovir oral nos es altamente efectivo en el control ambulatorio de esta infección, no desarrollándose enfermedad grave en ningún caso de esta serie. El uso de la PCR-CMV ayuda a que únicamente necesite tratamiento un 18,75% (16/84 pacientes) de los pacientes del grupo de riesgo estándar (14% de forma anticipada y 4,75% de la enfermedad leve-moderada).

La experiencia adquirida en nuestra serie de pacientes trasplantados renales nos lleva a las siguientes conclusiones:

- El grupo de pacientes con riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-, tratamiento con suero antilinfocitario y/o incremento de la inmunosupresión por rechazo agudo) requiere necesariamente de tratamiento profiláctico anti-CMV. En caso contrario, el riesgo de sufrir enfermedad grave por CMV es muy alto en este grupo de trasplantados (62%).
- El tratamiento profiláctico con valganciclovir oral durante 3 meses ha demostrado ser de alta eficacia en la prevención de la enfermedad por CMV. Únicamente un 4,5% de pacientes del grupo de riesgo han sufrido enfermedad por CMV, aunque en general de intensidad leve-moderada y solamente un caso presentó enfermedad de intensidad grave.
- Ningún paciente ha sufrido enfermedad por CMV durante el curso del tratamiento profiláctico, lo cual ayuda a evitar la enfermedad por CMV en fases iniciales del trasplante.
- El tiempo medio de aparición de la enfermedad tras el cese del tratamiento profiláctico ha sido de 20 días (7-30) y se ha producido en muy pocos pacientes (3/66). La carga vírica media en el debut de la enfermedad fue de 115.000 copias/mL (34.300-206.000). Esto nos indica que el seguimiento con PCR-CMV tras el cese del tratamiento profiláctico debería alargarse como mínimo un mes al objeto de detectar precozmente los signos de replicación viral.
- Ganciclovir ev ha sido eficaz en el tratamiento de los pacientes con enfermedad por CMV tras el cese de la profilaxis.
- El grupo de riesgo estándar no requiere de tratamiento profiláctico. La monitorización de la infección mediante la PCR-CMV permite el diagnóstico precoz de la misma y el valganciclovir oral el control efectivo, impidiendo el desarrollo de enfermedad grave en la práctica totalidad de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman J, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741.
2. Rubin RH. Clinical approach to infection in the compromised host. En: Rubin RH, Young LS, eds. *Infection in the Organ Transplant Recipient*. New York, NY: Kluwer Academic Press, 2002: 573.

Tabla IV. Incidencia de enfermedad por CMV en el grupo de riesgo en función del tipo de tratamiento y la técnica utilizada para la detección del CMV

Grupo de riesgo de enfermedad por CMV	Sin tratamiento profiláctico o anticipado	Acyclovir profilaxis universal	Antigenemia pp65 + tratamiento anticipado	Vanganciclovir oral profilaxis universal y PCR-CMV cuantitativa
N	50	50	72	66
Duración tratamiento	Sin tratamiento	3 meses	3 meses	3 meses
Enfermedad	62%	28%	67%	4,5%
Enfermedad grave %	25%	9%	67%	1,5%
Tratamiento enfermedad	Ganciclovir ev	Ganciclovir ev	Ganciclovir ev	Ganciclovir ev*

*Adición de Fosfocarnet en un caso por resistencia clínica a ganciclovir

3. Vanèiková Z, Dvorák P. Cytomegalovirus infection in immunocompromised individuals —a review. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1: 179-187.
4. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients.
5. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 8-12.
6. Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA* 1989; 261: 3607-3609.
7. Sageda S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M y cols. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 850-856.
8. Lemström K, Koskinen P, Krogerus L, Daemen M, Bruggeman C, Häyry P. Cytomegalovirus antigen expression, endothelial cell proliferation and intimal thickening in rat cardiac allografts after cytomegalovirus infection. *Circulation* 1995; 92: 2594-2604.
9. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 70-78.
10. Das A. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 467-475.
11. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteraemia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 468-474.
12. Hodson EM, Jones ChA, Webster AC, Strippoli GM, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D, Craig JC. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105-15.
13. Paya C, Humar A, Domínguez E y cols. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620.
14. Balfour HH Jr, Chase BA, Spatulation JT, Simmons LR, Fry DS. A randomized, placebo-controlled trial of oral aciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989; 320:1381-7.
15. Vila A, Guirado LL, Balios A, Díaz M, Baro E, Olaya M, Andrade M, Agraz I, Sola R. Aciclovir prophylaxis of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1999 Sep; 31 (6): 2335-6
16. Guirado L, Herreros MA, Muñoz JM, Rabella N, Facundo C, Agraz I, Díaz M, Díaz JM, Durán F, Sola R. Use of cytomegalovirus antigenemia as a marker for preemptive treatment. *Transplant Proc* 2002 Feb; 34 (1): 67-8.
17. Chou S. Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 20.
18. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM y cols. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2811
19. Boivin G, Goyette N, Gilbert E, Covington E. Analysis of Cytomegalovirus DNA Polymerase (UL54) Mutations in Solid Organ Transplant Patients Receiving Valganciclovir Ganciclovir Prophylaxis. *J Med Virol* 2005; 77: 425-429.
20. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Frelfeld AG. Meta-Analysis: The Efficacy of Strategies to Prevent Organ Disease by Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Ann Intern Med* 2005; 143: 870-880.