

Enfermedad por citomegalovirus: efectos directos e indirectos

Frederic Cofán¹, Ángel Alonso-Melgar², Joan M. Díaz³, Pedro Errasti⁴, Julia Fijo⁵, Pilar Fraile⁶, Álex Gutiérrez⁷, Luisa Jimeno⁸, María O. López², Inés Rama⁹, Rafael Romero¹⁰, María J. Sanahuja¹¹, Rosa Sánchez¹², Ana Hernández¹³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

¹² Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Nefrología Sup Ext 2012;3(1):4-13

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Feb.11388

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) representa una de las más importantes infecciones oportunistas en el trasplante renal (TR), a pesar de los avances que se han producido en el campo del diagnóstico, la monitorización, la profilaxis y el tratamiento¹. El CMV es un virus que pertenece al grupo de B-herpesvirus. Es un virus ubicuo, ADN de doble cadena, altamente prevalente, que infecta al hombre y permanece latente en las células mieloides y los órganos linfoides a lo largo de la vida^{1,2}.

En la mayoría de los casos, la infección por CMV en la población general inmunocompetente es asintomática, aunque puede reactivarse en algunos casos. Sin embargo, en los pacientes inmunosuprimidos puede tener una gran

importancia clínica por sus efectos directos (síndrome viral o enfermedad invasiva) o por sus efectos indirectos^{1,3}.

DEFINICIONES

Es importante no confundir la terminología, a veces no demasiado clara, de la infección por CMV. Clásicamente, el espectro clínico del CMV en el TR ha diferenciado dos grupos: la infección por CMV y la enfermedad por CMV (ECMV). Con las técnicas más sensibles de biología molecular, se ha generalizado una nueva forma de matizar este término que es la infección inactiva por CMV, la infección activa por CMV y la ECMV^{1,4-6}. Se distinguen:

- Infección inactiva de CMV: consiste en la detección de la infección previa por CMV (definida por el estado serológico IgG positivo) en ausencia de marcadores de replicación activa (reacción en ca-

Correspondencia: Frederic Cofán
Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
fcofan@clinic.ub.es

dena de la polimerasa [PCR] negativa o antígeno negativa) y en ausencia de clínica.

- Infección activa por CMV: consiste en la detección de replicación viral sin manifestaciones clínicas. La presencia de una carga viral de ADN-CMV positiva mediante PCR cuantitativa o la detección de una antígeno positiva en ausencia de sintomatología define este término.
- ECMV: replicación viral asociada a sintomatología clínica (síndrome viral o enfermedad invasiva órgano específica). En el caso de la enfermedad invasiva, debería demostrarse el virus en el órgano afecto (inclusiones virales en la histología convencional o inmunohistoquímica en la biopsia, hibridación *in situ* o más raramente cultivo del virus).

HISTORIA NATURAL

En la población general que ha adquirido la infección por CMV en la infancia, el virus permanece latente a lo largo de la vida, aunque puede reactivarse en situaciones de inmunosupresión, inflamación o estimulación alogénica. En el TR, la infección por CMV puede aparecer en tres situaciones: (1) primoinfección o infección primaria: el receptor es seronegativo para CMV y es infectado con un injerto renal seropositivo (D+/R-); (2) reactivación: el CMV latente del receptor (procedente de una infección previa) se reactiva como consecuencia de la inmunosupresión; (3) reinfección: un receptor seropositivo se reinfecta con otro serotipo de CMV diferente a través del injerto renal o por una transfusión^{7,8}.

En ausencia de una profilaxis antiviral, la replicación viral del CMV generalmente aparece entre el 1.º y el 6.º mes post-TR, coincidiendo con el período de máxima inmunosupresión. El espectro clínico es muy variable y puede ir desde una replicación viral sin clínica (infección activa por CMV) o aparecer clínica (ECMV). La clínica también puede variar desde una fiebre bien tolerada o la aparición de una enfermedad invasiva en diferentes órganos. En la actualidad, la mortalidad asociada a una ECMV en el TR es excepcional⁶⁻⁸.

La prevalencia de infección activa por CMV o de ECMV es muy variable, dependiendo de los factores de riesgo. Estudios clásicos observan que, sin estrategias de profilaxis, la frecuencia de infección activa en el TR puede ser del 60-80% y de la ECMV del 20-40%⁹.

FACTORES DE RIESGO

La aparición de manifestaciones clínicas del CMV en el TR depende del equilibrio entre la respuesta del huésped a la infección por CMV^{6,9,10} y la agresividad del virus.

Existen unos factores de riesgo dependientes del paciente: (1) inmunidad celular adaptativa CD4/CD8; (2) inmunidad innata: TLR-2, TLR-4, MBL, NK; (3) estado serológico dominante/receptor (D/R), y (4) intensidad de la inmunosupresión. En relación con el estado serológico, se definen cuatro grupos: D-/R-, D+/R+, D+/R- y D-/R+. El grupo de mayor riesgo corresponde al D+/R-, y se consideran de riesgo intermedio los grupos D+/R+ y D-/R+. La intensidad de inmunosupresión también es un factor muy determinante en la expresión clínica del CMV. Los pacientes TR de mayor riesgo son los que han recibido anticuerpos antilinfocitarios policlonales, terapia con recambios plasmáticos o rituximab (por rechazo agudo humoral o terapia de desensibilización).

Los factores virales, aunque menos conocidos, también pueden influir en la clínica de la infección por CMV: (1) heterogeneidad viral; (2) dinámica de replicación y (3) evasión inmunológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la ECMV se debe a sus efectos directos (tabla 1) y a sus efectos indirectos (tabla 2).

Los efectos directos de la ECMV se deben a la destrucción directa de las células infectadas por el virus y a la eliminación de dichas células por el sistema inmune. Los efectos indirectos de la ECMV se deben a los mecanismos inmunomoduladores y a la alteración de los mecanismos inflamatorios ocasionados por el virus y que produ-

Tabla 1. Efectos directos de la enfermedad por citomegalovirus

1. Síndrome viral: fiebre, artromialgias, leucopenia, cefalea
2. Enfermedad invasiva:
 - Frecuentes: gastrointestinales (gastritis, colitis) y hepatitis leve
 - Poco frecuentes: hepatitis grave, neumonitis, encefalitis, pancreatitis, nefritis, carditis
 - Excepcional: retinitis
- Nivel de evidencia: alto

cen una alteración del funcionamiento celular normal. Se ha demostrado que el CMV produce alteraciones a diferentes niveles: (1) diferenciación celular; (2) reparación del ADN; (3) regulación del ciclo celular; (4) apoptosis; (5) migración celular; (6) metabolismo lipídico; (7) trombogénesis y angiogénesis; (8) evasión inmune. Recientemente se considera que algunos efectos indirectos (lesión renal) también pueden ser ocasionados por la infección persistente subclínica a nivel del propio injerto renal^{4,11}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: EFECTOS DIRECTOS

Clínica

La ECMV tiene dos formas de expresión clínica: (1) el síndrome viral y (2) la enfermedad invasiva^{12,13}.

Tabla 2. Efectos indirectos de la enfermedad por citomegalovirus

- Rechazo agudo
- Rechazo crónico
- Superinfección por gérmenes oportunistas:
 - Bacterias: *Nocardia*, *Listeria*
 - Hongos: *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci*
 - Virus: HHV-6, HHV-7
- Diabetes mellitus
- Enfermedad cardiovascular
- Síndrome linfoproliferativo por virus de Epstein-Barr
- Menor supervivencia del injerto
- Mortalidad del paciente

El síndrome viral es el más frecuente y se caracteriza por la presencia de fiebre (> 38 °C) durante al menos dos días en un período de cuatro días, acompañada de leucopenia, trombocitopenia, artromialgias y, en ocasiones, leve aumento de las transaminasas. Actualmente es la forma más frecuente de manifestación clínica. La confirmación diagnóstica clínica se realiza con la detección de marcadores de replicación positivos (carga viral PCR-ADN positiva o antigenemia positiva). En general, es un cuadro bien tolerado y responde de forma muy rápida al tratamiento antiviral^{1,3,4,11}.

La enfermedad invasiva se caracteriza por las manifestaciones clínicas propias del órgano con infección por CMV y coexiste con el síndrome viral. La manifestación clínica más frecuente en el TR es la digestiva, especialmente en forma de gastritis con dolor epigástrico intenso y que no cede con el tratamiento antiulceroso habitual. Otras manifestaciones digestivas menos frecuentes son la esofagitis invasiva, la colitis leve o la colitis hemorrágica. La hepatitis leve con un aumento de las transaminasas (x1, 5-3 veces alanina transaminasa/aspartato transaminasa) también es relativamente frecuente. Otras formas más raras de enfermedad invasiva son: hepatitis grave, neumonitis (más frecuente en trasplante de médula ósea), pancreatitis, encefalitis, meningoencefalitis, nefritis aguda o miocarditis. La coriorretinitis por CMV es excepcional en TR (a diferencia de los pacientes con sida). En general, se acompañan de marcadores de replicación elevados. Hay que destacar que la antigenemia por CMV suele ser negativa en pacientes con gastritis. El diagnóstico de certeza se establece con la demostración de la infección directa de CMV en el órgano mediante biopsia (lesiones citopáticas o inmunohistoquímica directa) o mediante cultivo del tejido (muy poco utilizado). La detección de la PCR-ADN en una muestra de tejido no es diagnóstica en sentido estricto, pero puede ser de utilidad en órganos cuya biopsia conlleva riesgos en, por ejemplo, el pulmón o el sistema nervioso central. En la neumonía por CMV se acepta la detección de PCR-ADN en el lavado broncoalveolar. En el diagnóstico de meningoencefalitis por CMV se acepta la presencia de PCR-ADN en el líquido cefalorraquídeo^{1,2,11}.

La ECMV se considera que es tardía cuando aparece después del 3.^{er}-6.^o mes, generalmente tras finalizar la profilaxis¹⁴.

Fisiopatología

Las manifestaciones clínicas se deben al efecto citopático directo del virus sobre las células que infecta. La destrucción celular produce la sintomatología clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: EFECTOS INDIRECTOS

Clínica

En mayor o menor grado, la infección por CMV también se asocia con unas manifestaciones clínicas que no están directamente relacionadas con la destrucción de las células infectadas por el CMV, sino con un funcionamiento celular anómalo de las células infectadas. Son los llamados efectos indirectos. Se ha descrito: (1) un mayor riesgo de rechazo agudo y rechazo crónico; (2) riesgo incrementado de desarrollar nuevas infecciones oportunistas bacterianas, fúngicas o víricas (*Nocardia*, *Listeria*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci*, HHV-6, HHV-7); (3) diabetes mellitus; (4) enfermedad cardiovascular; (5) síndrome linfoproliferativo postrasplante relacionado con la activación del virus Epstein-Barr. En las tablas 3, 4 y 5 se encuentra la evidencia acumulada de los efectos indirectos de la infección por CMV. El efecto inmunomodulador del CMV aumenta la vulnerabilidad frente a otras infecciones. La diabetes se ha relacionado con un efecto tóxico directo sobre la célula beta pancreática y con alteraciones del metabolismo hepático^{2,10,15-17}.

Fisiopatología

Los efectos indirectos de la infección por CMV son debidos a la interacción entre el CMV con la respuesta inmune del paciente. Aunque se ha discutido mucho sobre ello, se consideran que pueden aparecer en pacientes con un ni-

vel persistente de replicación viral de baja intensidad. En estos casos se producen disfunciones de los mecanismos inmunomoduladores e inflamatorios que producen una al-

Tabla 3. Efectos indirectos: infecciones oportunistas

- La enfermedad por citomegalovirus se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones oportunistas (superinfección) producidas por bacterias (*Nocardia*, *Listeria*), hongos (*Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci*) y virus (HHV-6, HHV-7)
- Nivel de evidencia: alto

- La profilaxis antiviral en pacientes de alto riesgo (D+/R-) se ha asociado con una menor frecuencia de infecciones oportunistas
- Nivel de evidencia: alto

Tabla 4. Efectos indirectos: rechazo agudo y rechazo crónico

EFECTOS INDIRECTOS: rechazo agudo

- La enfermedad por CMV aumenta el riesgo de presentar rechazo agudo del injerto renal
- Nivel de evidencia: bajo

- En los estudios de metaanálisis, la profilaxis antiviral en pacientes de alto riesgo (D+/R-) y el tratamiento anticipado frente el CMV reducen la incidencia de rechazo agudo en un 25-50%
- Nivel de evidencia: alto

EFECTOS INDIRECTOS: rechazo crónico

- Existen estudios experimentales que parecen demostrar que la enfermedad por CMV aumenta el riesgo de desarrollar lesiones crónicas del injerto. Pero no hay suficiente evidencia en clínica para afirmar una relación de causalidad entre infección por CMV y rechazo crónico
- Nivel de evidencia: bajo

CMV: citomegalovirus.

Tabla 5. Efectos indirectos: enfermedad cardiovascular, diabetes y síndrome linfoproliferativo postrasplante

EFFECTOS INDIRECTOS: enfermedad cardiovascular

- La infección por CMV es un factor de riesgo independiente de morbilidad cardiovascular
- Existen estudios experimentales que sugieren que el CMV favorece el proceso aterogénico a nivel endotelial y condiciona un estado de trombogenicidad aumentada
- Nivel de evidencia: moderado

EFFECTOS INDIRECTOS: diabetes

- La infección o enfermedad por CMV es un factor de riesgo independiente de desarrollar diabetes mellitus *de novo* postrasplante renal
- Nivel de evidencia: bajo

EFFECTOS INDIRECTOS: síndrome linfoproliferativo

- La enfermedad por CMV se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar un síndrome linfoproliferativo postrasplante renal asociado al virus de Epstein-Barr
- Nivel de evidencia: moderado

CMV: citomegalovirus.

teración del funcionamiento celular normal, sin llegar a tener un efecto citopático directo^{18,20}.

Se ha demostrado que la respuesta inicial de células T se correlaciona con la duración y la gravedad de la reactivación de CMV²¹. El mantenimiento de la defensa del huésped inmunocompetente frente a CMV depende de la activación y la expansión de las células T citotóxicas CD8+ (CTL). Los péptidos virales pp65 y pp150 estimulan la producción de INF-gamma y promueven la proliferación de las CTL antígeno-específicas, de manera que se consigue un control efectivo de la replicación viral. También es importante el reconocimiento de los productos virales procedentes del gen IE-1^{22,23}. Estudios de transferencia adoptiva han demostrado que la transfusión de células T específicas para CMV son capaces de reconstituir la actividad de CTL anti-CMV en pacientes inmunosuprimidos²⁴. Las células T CD4+ también influyen en la inmuni-

dad frente a CMV. Existen datos que sugieren que el orden de producción de citocinas por las células T CD4+ influye en la actividad antiviral de las CTL^{21,22}.

La capacidad del virus de escapar a los mecanismos de defensa inmunológicos es multifactorial y se debe a un efecto inmunomodulador del virus sobre el sistema inmunológico del huésped. Este efecto inmunomodulador se produce por tres mecanismos: (1) alteración en la replicación celular, (2) alteración en el mecanismo de señalización celular y (3) escape inmunológico. Las células infectadas por CMV se immortalizan por la inhibición de la apoptosis inducida por Bcl^{18,19}. El CMV produce alteración en la glucosilación y plegado de las proteínas intracelulares, con lo que se alteran los mecanismos de señalización intracelular que son claves en el reconocimiento antigénico¹⁸. Además, el CMV interrumpe el desarrollo del receptor de células T, del complejo mayor de histocompatibilidad y de otras proteínas intracelulares. También codifica proteínas unidas a la membrana, que estimulan la liberación de citocinas inductoras de la quimiotaxis de neutrófilos a áreas de infección, aumentando la virulencia patogénica del virus^{18,20}.

Finalmente, el CMV es capaz de escapar al funcionamiento normal del sistema inmunológico a través de la reducción en la expresión de moléculas HLA (antígenos leucocitarios humanos) clase I y II. Este fenómeno da lugar a una reducción en la vigilancia de los linfocitos CD8+, que es la primera línea celular responsable del reconocimiento de las células infectadas por CMV^{18,19}.

Los factores de riesgo para la aparición de los efectos indirectos son: seropositividad para CMV, viremia positiva persistente de baja intensidad y ECMV¹¹.

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO

Dentro de los efectos indirectos, la infección por CMV también se ha asociado con una menor supervivencia del injerto y del paciente^{25,26}. Los estudios se basan en series históricas cuando no estaba tan bien establecida la profilaxis. Con los modernos tratamientos actuales no existen

estudios específicos. La asociación ocurre especialmente en los pacientes de alto riesgo (D+/R-). En las tablas 6 y 7 se resume la evidencia actual.

Hartmann et al. observaron que el RR de mortalidad a largo plazo en el TR era de 2,7 (intervalo de confianza [IC] 95% 1,55-5,01, $p < 0,001$) en pacientes con infección por CMV asintomática y de 2,48 (IC 95% 30-4,74, $p = 0,006$) en receptores con ECMV⁸.

Tabla 6. Efectos indirectos: supervivencia del injerto

- La enfermedad por CMV se ha asociado con una menor supervivencia del injerto renal
- Nivel de evidencia: bajo
- La profilaxis antiviral frente al CMV en pacientes de alto riesgo (D+/R-) ha demostrado un beneficio en la supervivencia del injerto renal a largo plazo
- Nivel de evidencia: alto
- Se necesitan más evidencias para evaluar el impacto de la enfermedad por CMV de inicio tardío sobre el riesgo de fallo del injerto

CMV: citomegalovirus.

Tabla 7. Efectos indirectos: supervivencia del paciente

- La enfermedad por CMV se ha asociado con una menor supervivencia del paciente debido a la mortalidad directa por el virus, así como por sus efectos indirectos
- Nivel de evidencia: bajo
- La mortalidad por todas las causas en pacientes de alto riesgo para infección por CMV (D+/R-) es menor en aquellos que han recibido profilaxis antiviral
- Nivel de evidencia: alto
- No existe evidencia suficiente para evaluar el papel de la enfermedad por CMV de inicio tardío sobre la supervivencia del paciente
- Nivel de evidencia: bajo

CMV: citomegalovirus.

Según Sagedal et al., la infección asintomática por CMV (*odds ratio* [OR] 2,7, IC 95% 1,5-4,9) y la ECMV (OR 2,58, IC 95% 1,3-4,9) fueron factores de riesgo independientes de mortalidad a largo plazo²⁶.

Estos estudios sugieren que el impacto a largo plazo de la infección por CMV va más allá de las manifestaciones clínicas causadas por el efecto citopático directo de los primeros meses post-TR⁴.

MODULACIÓN DE LOS EFECTOS DIRECTOS E INDIRECTOS: PROFILAXIS ANTIVIRAL

Metaanálisis recientes han demostrado que la profilaxis antiviral en pacientes de alto riesgo (D+/R-) es eficaz en prevenir la ECMV y en reducir algunos de los efectos indirectos del CMV (rechazo agudo, infecciones oportunistas, supervivencia del injerto y mortalidad por todas las causas) (tabla 8).

Las dos estrategias principales para prevenir la ECMV son el tratamiento preventivo (*preemptive therapy*) en el caso de detectar replicación vírica de CMV (mediante PCR o antigenemia) y la profilaxis (ya sea universal o en grupos de riesgo determinados)²⁷⁻⁴⁴. Los grupos de riesgo para ECMV son los receptores seronegativos que reciben un riñón seropositivo (D+/R-) y los receptores seropositivos que reciben tratamiento inmunosupresor intenso con anticuerpos antilinfocitarios. Fishman et al. revisaron en

Tabla 8. Efectos indirectos: consecuencias de la profilaxis

- Metaanálisis recientes han demostrado que la profilaxis antiviral en pacientes de alto riesgo (D+/R-) es eficaz en prevenir la enfermedad por CMV (58-80%) y en reducir algunos de los efectos indirectos del CMV (rechazo agudo, infecciones oportunistas, supervivencia del injerto y mortalidad por todas las causas)
- Nivel de evidencia: alto

CMV: citomegalovirus.

un metaanálisis los datos disponibles sobre profilaxis y tratamiento preventivo frente al CMV³. Observaron un descenso en la mortalidad de los pacientes que recibieron profilaxis frente al CMV, así como un menor coste económico de la profilaxis en comparación a los costes por la monitorización rutinaria y la terapia preventiva³.

En otra revisión sistemática se analizaron los beneficios y riesgos de los fármacos antivirales, tanto en la prevención de la ECMV como en la supervivencia de los injertos y pacientes trasplantados, y se compararon los diferentes regímenes de profilaxis y tratamiento de la infección por CMV⁴⁵. A partir de los datos de 32 estudios y más de 3500 pacientes, se concluyó que la profilaxis comparada con placebo o no tratamiento reducía el riesgo de infección por CMV (17 estudios; riesgo relativo [RR] 0,61, IC 95% 0,48-0,77), ECMV (19 estudios; RR 0,42, IC 95% 0,34-0,52) y mortalidad (17 estudios; RR 0,63, IC 95% 0,43-0,92), principalmente por la reducción de la mortalidad secundaria a infección por CMV. Además, la profilaxis reducía el riesgo de enfermedad por herpes simple, herpes zóster, *Pneumocystis* e infección bacteriana, rechazo agudo y pérdida del injerto. Este análisis no mostró diferencias en el riesgo de ECMV ni en la mortalidad por todas las causas en función del estatus serológico para el CMV⁴⁵.

La duración de la profilaxis ha sido también motivo de controversia. Clásicamente su duración ha sido de 1-3 meses, seguida de monitorización. En el estudio IMPACT, realizado recientemente en 326 pacientes trasplantados renales de alto riesgo D+/R-, se compara una profilaxis de 100 días con valganciclovir frente a una profilaxis de 200 días⁴⁶. Los resultados indicaron que en el grupo que recibió la profilaxis de 200 días la tasa de enfermedad tardía fue de 16%, comparado con el 37% en aquellos que recibieron 100 días. En el brazo de 200 días hubo menos casos de infecciones CMV asintomáticas, infecciones oportunistas y menor tasa de rechazo agudo⁴⁶. A raíz de este estudio se ha generado una controversia sobre la duración de la profilaxis. La profilaxis prolongada puede aumentar el riesgo de toxicidad por valganciclovir, favorecer la aparición de cepas de virus resistentes o la aparición de CMV tardíos.

En una revisión sistemática muy reciente del grupo de Cochrane en 2010 se evaluó el beneficio de la profilaxis antiviral en la prevención de la ECMV y en la mortalidad en los receptores de un trasplante de órgano sólido⁴⁷. Se identificaron 34 estudios (3850 pacientes). La profilaxis con aciclovir, ganciclovir o valganciclovir comparado con placebo o no tratamiento redujo significativamente el riesgo de ECMV (19 estudios; RR 0,42, IC 95% 0,34-0,52), infección por CMV (17 estudios; RR 0,61, IC 95% 0,48-0,77) y todas las causas de mortalidad (17 estudios; RR 0,63, IC 95% 0,43-0,92), especialmente debido a una reducción en la mortalidad por ECMV (7 estudios; RR 0,26, IC 95% 0,08-0,78). La profilaxis redujo el riesgo de enfermedad por herpes simple y herpes zóster, infecciones bacterianas, *Pneumocystis* aunque no hongos, el rechazo agudo y la pérdida del injerto⁴⁷. Curiosamente, valganciclovir oral y ganciclovir endovenoso fueron tan efectivos como ganciclovir oral. En la actualidad todavía no está claramente establecida la duración óptima de la profilaxis antiviral.

En el tratamiento anticipado (*pre-emptive therapy*), la revisión sistemática de Cochrane concluyó que dicho tratamiento anticipado frente a placebo redujo significativamente el riesgo de ECMV (6 estudios, 288 pacientes; RR 0,29, IC 95% 0,11-0,80), pero no de rechazo agudo (3 estudios, 185 pacientes; RR 1,06, IC 95% 0,64-1,76) o mortalidad global (2 estudios, 176 pacientes; RR 1,23, IC 95% 0,35-4,30)⁴⁸. Finalmente, el tratamiento con inmunoglobulinas no tiene un efecto favorable en la profilaxis de la ECMV de los receptores de un trasplante de órgano sólido⁴⁹.

CONCLUSIONES

Metaanálisis recientes han demostrado, con un nivel de evidencia alto, que la profilaxis antiviral en pacientes de alto riesgo (D+/R-) es eficaz en la prevención de la ECMV (50-80%) y en la reducción de algunos de los efectos indirectos del CMV (rechazo agudo, infecciones oportunistas, supervivencia del injerto y mortalidad). Es decir, la profilaxis antiviral es beneficiosa en la preven-

ción de los efectos directos e indirectos de la infección por CMV. Este efecto beneficioso es más importante en los TR de alto riesgo D+/R-. Las conclusiones del grupo de revisiones sistemáticas de Cochrane concluyen que la profilaxis antiviral frente a CMV debería ser utilizada de rutina en R+ y D+/R-.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:195-202.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
3. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation-challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007;21:149-58.
4. Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy* 2010;30:144-57.
5. Emery VC. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. *J Clin Pathol* 2001;54:84-8.
6. Razonable RR. Management of viral infections in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:685-700.
7. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of cytomegalovirus seropairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant* 2003;3:445-51.
8. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;82(2 Suppl):S15-7.
9. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48:772-86.
10. Rubin RH. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the 'silo hypothesis'. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:399-407.
11. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snydman DR, et al.; Transplantation Society International CMV Consensus Group. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779-95.
12. Razonable RR. Strategies for managing cytomegalovirus in transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1983-97.
13. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs* 2010;70:965-81.
14. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;46:840-6.
15. Razonable R. Direct and indirect effects of cytomegalovirus: can we prevent them? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:1-5.
16. Freeman RB Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant* 2009;9:2453-8.
17. 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.
18. Eid AJ, Brown RA, Arthurs SK, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Larson TS, et al. A prospective longitudinal analysis of cytomegalovirus (CMV)-specific CD4 and CD8 T cells in kidney allograft recipients at risk of CMV infection. *Transpl Int* 2010;23:506-13.
19. Eid AJ, Brown RA, Hogan WJ, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Litzow MR, et al. Kinetics of interferon-gamma producing cytomegalovirus (CMV)-specific CD4 and CD8 T lymphocytes and the risk of subsequent CMV viremia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:519-28.
20. Cummins NW, Deziel PJ, Abraham RS, Razonable RR. Deficiency of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8 T cells in patients presenting with late-onset CMV disease several years after transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:20-7.
21. Jenkins C, Garcia W, Godwin MJ, Spencer JV, Stern JL, Abendroth A, et al. Immunomodulatory properties of a viral homolog of human interleukin-10 expressed by human cytomegalovirus during the latent phase of infection. *J Virol* 2008;82:3736-50.

22. McLaughlin-Taylor E, Pande H, Forman SJ, Tanamachi B, Li CR, Zaia JA, et al. Identification of the major late human cytomegalovirus matrix protein pp65 as a target antigen for CD8 virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Med Virol* 1994;43:103-10.
23. Bunde T, Kirchner A, Hoffmeister B, Habedank D, Hetzer R, Cherepnev G, et al. Protection from cytomegalovirus after transplantation is correlated with immediate early 1-specific CD8 T cells. *J Exp Med* 2005;201:1031-6.
24. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med* 1995;333:1038-44.
25. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004;66:329-37.
26. Sagedal S, Rollag H, Hartmann A. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk. *Clin Transplant* 2007;21:309-13.
27. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. *Clinical Transplant* 1997;11:633-9.
28. Balfour HH, Jr, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL, Fryd DS. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *New Engl J Med* 1989;320:1381-7.
29. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, Schnitzler MA, Lippmann BJ, Buller RS, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64(12):1843-6.
30. Conti DJ, Freed BM, Singh TP, Gallichio M, Gruber SA, Lempert N. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus seropositive renal transplants recipients. *Arch Surg* 1995;130(11):1217-21; discussion 1221-2.
31. Flechner SM, Avery RK, Fisher R, Mastroianni BA, Papajcik DA, O'Malley KJ, et al. A randomized prospective controlled trial of oral acyclovir versus oral, ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;66(12):1682-8.
32. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, Stuart F, Thistlethwaite JR, Neylan JF, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease, in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123(1):18-26.
33. Kletzmayr J, Kotzmann H, Popow-Kraupp T, Kovarik J, Klausner 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.
34. Leray H, Mourad G, Chong G, Segondy M, Mion C. Prophylactic treatment of cytomegalovirus primary infection with ganciclovir in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27(4):2448.
35. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1998;340:1462-70.
36. Nafar M, Pezeshki ML, Farrokhi F, Einollahi B, Pour-Reza-Gholi F, Firouzan A, et al. A randomized prospective trial of oral versus intravenous ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in high-risk kidney recipients. *Transplant Proc* 2005;37(7):3053-5.
37. Pavlopoulou ID, Syriopoulou VP, Chelioti H, Daikos GL, Stamatiades D, Kostakis A, et al. A comparative randomised study of valacyclovir vs. oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(9):736-43.
38. Pouteil-Noble C, Megas F, Chapuis F, Bosshard S, Colin C, Hadj-Aissa A, et al. Cytomegalovirus prophylaxis by ganciclovir followed by high-dose acyclovir in renal transplantation: A randomized, controlled trial. *Transplan Proc* 1996;28(5):2811.
39. Reischig T, Jindra P, Mares J, Cechura M, Svecová M, Hes O, et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005;79(3):317-24.
40. Reischig T, Opatrny K, Jr, Bouda M, Treska V, Jindra P, Svecova M. A randomized prospective controlled trial of oral ganciclovir versus oral valacyclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Transpl Int* 2002;15(12):615-22.
41. Rondeau E, Bourgeon B, Peraldi MN, Lang P, Buisson C, Schulte KM, et al. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(9):858-62.
42. Rostaing L, Crespin A, Icart J, Lloveras JJ, Durand D, Martinet O, et al. Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis by acyclovir in pre-transplant CMV-positive renal transplant recipients. *Transplant Int* 1994;7 Suppl 1:S331-5.
43. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized

- clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8:975-83.
44. Pescovitz MD. Benefits of cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Transplantation* 2006;82(2 Suppl):S4-8.
45. Hodson EM, Barclay PG, Craig JC, Jones C, Kable K, Strippoli GF, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19(4):CD003774.
46. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:1228-37.
47. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD003774.
48. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GF, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD005129. Review.
49. Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, Craig JC. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25(1):CD005133.