

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

## Impacto de la infección por citomegalovirus en los pacientes sometidos a trasplante hepático

Egilea /Autor:  
M<sup>a</sup> Luisa López García  
Zuzendaria / Director/a:  
Dr. Fco Javier Bustamante Schneider

© 2018, M<sup>a</sup> Luisa López García

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Trasplante hepático.....	1
1.2. Inmunosupresión en el trasplante hepático.....	1
1.3. Las infecciones en el trasplante hepático.....	2
1.3.1. Perfil temporal de las infecciones en el trasplante hepático.....	2
1.4. Infección por citomegalovirus en el trasplante hepático.....	3
1.4.1. Prevención primaria de la infección por citomegalovirus.....	4
1.4.1.1. Estrategia preemptiva.....	5
1.4.1.2. Profilaxis universal.....	5
1.4.1.3. Fármacos antivirales empleados en la prevención y tratamiento del citomegalovirus postrasplante.....	5
1.5. Justificación del estudio.....	6
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	7
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	7
3.1. Población del estudio.....	7
3.2. Datos clínicos y definiciones.....	7
3.3. Pauta de inmunosupresión.....	8
3.4. Profilaxis, controles y tratamiento de la infección por CMV.....	8
3.5. Variables analizadas.....	8
3.6. Análisis estadístico.....	10
4. RESULTADOS.....	11
4.1. Características de la muestra.....	11
4.2. CMV en el post-trasplante hepático.....	12
4.3. Rechazo celular.....	16

4.4. Otras complicaciones infecciosas.....	17
4.5. Análisis de supervivencia .....	18
5. DISCUSIÓN.....	20
6. CONCLUSIONES.....	22
7. BIBLIOGRAFÍA.....	23

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por citomegalovirus (CMV) se trata de una complicación muy habitual en el post-trasplante hepático (post-TH).

**Objetivo:** Determinar la incidencia de CMV en una cohorte de trasplantados hepáticos (TH) (2016-2018) del Hospital Universitario de Cruces y su comparativa respecto a una cohorte histórica (2008-2013) del mismo centro.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo observacional de 132 TH en el que se recogen datos sobre estado serológico CMV, infección/enfermedad CMV, inmunosupresión, profilaxis/tratamiento antiviral, rechazo celular y supervivencia.

**Resultados:** La incidencia de infección CMV es del 47% y de enfermedad CMV del 12,1%. No hay diferencias significativas en las complicaciones infecciosas CMV entre la cohorte actual y la cohorte de referencia. La incidencia de infección y enfermedad tardía CMV es significativamente mayor en donantes seropositivos/receptores seronegativos (CMV D+/R-) sometidos a profilaxis con valganciclovir. La estrategia preemptiva es eficaz en la prevención de enfermedad CMV en donantes seropositivos/receptores seropositivos (CMV D+/R+) (incidencia enfermedad CMV 10,1%). La incidencia de rechazo agudo es del 5,3%, significativamente mayor que en la cohorte de referencia. No se observa impacto del CMV en mortalidad ni en rechazo agudo. No hay asociación significativa entre CMV y otras complicaciones infecciosas.

**Conclusión:** Existe una elevada incidencia de complicaciones infecciosas por CMV en el pos-TH, con escasa repercusión en la mortalidad. La incidencia de infección y enfermedad tardía es significativamente mayor en pacientes con profilaxis con valganciclovir. La estrategia preemptiva es eficaz en la prevención de enfermedad CMV en pacientes CMV D+/R+.

## ABSTRACT

**Background:** Cytomegalovirus (CMV) infection is a very common complication in post- liver transplantation (post-LT).

**Objective:** To determine the incidence of CMV in a cohort of liver transplant (LT) patients (2016-2018) of Cruces University Hospital and its comparison with a historical cohort (2008-2013) of the same centre.

**Patients and Methods:** Observational retrospective study of 132 LT in which data of CMV serologic status, CMV infection/disease, immunosuppression, antiviral prophylaxis/treatment, acute rejection and survival were collected.

**Results:** The incidence of CMV infection is of 47% and CMV disease is of 12.1%. There are no significant differences in CMV infectious complication between the current cohort and the reference cohort. The incidence of CMV late infection and CMV late disease is significantly higher in seropositive donors/seronegative recipients (CMV D+/R-) subject to prophylaxis with valganciclovir. The preemptive strategy is effective in the prevention of CMV disease in seropositive donors/seropositive recipients (CMV D+/R+) (incidence of CMV disease of 10.1%). The incidence of acute rejection is of 5.3%, significantly higher than in the reference cohort. There is not impact of CMV on mortality or acute rejection. There is not significant association between CMV and other infectious complications.

**Conclusion:** There is a high incidence of CMV infectious complications in the post-LT, with little impact on mortality. The incidence of late infection and disease is significantly higher in patients with valganciclovir prophylaxis. The preemptive strategy is effective in the prevention of CMV disease in CMV D+/R+ patients.

## **ABREVIATURAS**

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico.

**CBP:** Colangitis biliar primaria.

**CEP:** Colangitis esclerosante primaria.

**CMV:** Citomegalovirus.

**D/R:** Donante/Receptor.

**EHNA:** Esteatohepatitis no alcohólica.

**GCV:** Ganciclovir.

**HAI:** Hepatitis autoinmune.

**HUC:** Hospital Universitario Cruces.

**IQR:** Rango intercuartílico.

**IS:** Inmunosupresor; IS.

**MMF:** Mofetil Micofenolato.

**OH:** Alcohol.

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.

**RR:** Riesgo relativo.

**TFG:** Trabajo fin de grado.

**TH:** Trasplante hepático.

**VGC:** Valganciclovir.

**VHB:** Virus hepatitis B.

**VHC:** Virus hepatitis C.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. TRASPLANTE HEPÁTICO

Durante las últimas décadas el trasplante hepático (TH) se ha convertido en el tratamiento de elección para determinadas enfermedades hepáticas agudas o crónicas en las que se han agotado las alternativas médicas o quirúrgicas.<sup>[1][2]</sup> No obstante, el limitado número de órganos disponibles en relación al número de potenciales candidatos requiere una selección minuciosa de los pacientes, teniendo en consideración las indicaciones, las comorbilidades y el potencial beneficio de supervivencia con el trasplante.<sup>[2][3]</sup> En general, el TH está indicado cuando la supervivencia estimada de un paciente con enfermedad hepática avanzada es menor del 90% al año o cuando presenta un importante deterioro de su calidad de vida.<sup>[1]</sup>

Tras unos primeros años muy desalentadores, el desarrollo del TH como opción terapéutica se desarrolla rápidamente a partir de 1980 coincidiendo con los avances quirúrgicos y anestésicos, las técnicas de preservación de órganos, los fármacos antiinfecciosos y sobre todo la disponibilidad de potentes inmunosupresores (IS) como la ciclosporina o el tacrolimus.<sup>[1][4][5][6]</sup> Actualmente, las tasas de supervivencia en el primer año post-TH superan el 90%, la supervivencia a 5 años es mayor del 70% y la supervivencia a 10 años alcanza el 60%, con una excelente calidad de vida.<sup>[3][5]</sup> Sin embargo, las infecciones, las complicaciones cardiovasculares y las neoplasias *de novo* siguen siendo una barrera para la supervivencia a largo plazo post-TH.<sup>[7]</sup>

### 1.2. INMUNOSUPRESIÓN EN EL TH

El objetivo del tratamiento IS es evitar que el sistema inmune rechace el aloinjerto manteniendo un adecuado control inmunológico frente a las infecciones y las neoplasias.<sup>[8]</sup> El esquema IS más habitual en el TH es la llamada “triple terapia”, en la que se combina un inhibidor de la calcineurina (habitualmente tacrolimus) con mofetil micofenolato (MMF) y esteroides (prednisona). Además, es frecuente la utilización de inhibidores de los receptores de la IL-2 o anti-CD25 (basiliximab) como terapia de inducción para retrasar la introducción de anticalcineurínicos en pacientes con riesgo de insuficiencia renal.<sup>[1]</sup>

### 1.3. LAS INFECCIONES EN EL TH

Las infecciones, y no las complicaciones técnicas o inmunológicas, son una de las principales causas de morbimortalidad en los trasplantados hepáticos. Se estima que más del 80% de estos pacientes padecerán alguna infección, siendo responsables de casi la mitad de las muertes en el primer año.<sup>[1][2]</sup> La mayor parte de las infecciones son bacterianas (48%) y en menor medida fúngicas (22%) o virales (12%).<sup>[5]</sup>

El origen y la etiología de las infecciones están en relación con el tiempo transcurrido desde el TH. Inicialmente suelen ser complicaciones infecciosas relacionadas con el postoperatorio y posteriormente, sobre todo a partir del primer mes, con la IS, pero también están implicados otros factores preexistentes (edad, comorbilidades, infecciones latentes,...).<sup>[1][2]</sup> Por ello, durante la valoración preTH se realizan múltiples estudios microbiológicos: virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC), virus herpes, virus Epstein Barr, citomegalovirus (CMV), tuberculosis, toxoplasma, etc. El conocimiento previo de las infecciones latentes en el receptor y de las potenciales infecciones en el donante es esencial para optimizar las estrategias preventivas y terapéuticas en el postrasplante.<sup>[1][5]</sup>

#### 1.3.1. Perfil temporal de las infecciones en el TH

Tanto los factores predisponentes a las infecciones como la intensidad de la IS varían a lo largo del tiempo. La intensidad de la IS es mayor en las primeras semanas post-TH, por lo que el riesgo de infecciones oportunistas o de reactivación de infecciones latentes es alto en los primeros meses y va decayendo posteriormente, coincidiendo con la disminución de la IS. En este sentido se puede dividir el perfil temporal de las infecciones en 3 períodos:<sup>[1][5][7]</sup>

- Periodo precoz (primer mes post-TH): en este periodo tienen lugar aproximadamente el 80% de las infecciones.<sup>[2]</sup> En esta fase inicial el riesgo de infección depende más del estado del receptor previo al trasplante, de las complicaciones del acto quirúrgico o de la propia hospitalización que de la propia IS.<sup>[1][2][5]</sup>
- Periodo intermedio (entre el primer y sexto mes post-TH): constituye la fase de máximo riesgo de infecciones oportunistas como herpes, CMV o

*Pneumocystis jirovecii* por el impacto acumulado de la IS potente y mantenida.<sup>[1][5][7]</sup>

- Periodo tardío (a partir del sexto mes post-TH): coincide con el periodo de minimización de la IS, por lo que el riesgo de infecciones comienza a disminuir paulatinamente y suelen ser de origen comunitario.<sup>[2][5]</sup> Sin embargo, debido a la necesidad de IS de por vida, siempre existe riesgo de infecciones oportunistas tardías.<sup>[1][7]</sup>

#### 1.4. INFECCIÓN POR CMV EN EL TH

El CMV es un herpesvirus que infecta a la mayoría de los seres humanos, con una tasa de seroprevalencia del 30-97%, dependiendo de la población estudiada.<sup>[9][10][11][12]</sup>

En individuos inmunocompetentes la primoinfección suele ser asintomática o presentarse como un cuadro febril benigno similar a la mononucleosis infecciosa<sup>[10][13]</sup>; ocasionalmente, en neonatos o personas con estado inmunitario comprometido puede producir cuadros graves o incluso mortales.<sup>[14]</sup> Sin embargo, tras la primoinfección y gracias a su capacidad para evadir el sistema inmune, el CMV puede permanecer latente en distintos reservorios celulares pudiendo reactivarse durante periodos de estrés o de IS.<sup>[10][13]</sup> Por todo ello, el CMV es un patógeno frecuente en los pacientes con TH.<sup>[5][10][11][13][15][16]</sup> Además de las complicaciones directas producidas por la infección/reactivación viral, el CMV se asocia a otros efectos indirectos con significativo impacto en la morbilidad post-TH.<sup>[10][15]</sup>

En el paciente con TH el CMV puede presentarse como infección (primoinfección y reactivación) o enfermedad<sup>[9][11][13]</sup>:

Infección por CMV: presencia de replicación viral (aislamiento de antígenos virales o ácido desoxirribonucleico (ADN) en cualquier fluido o tejido) con independencia de los síntomas. La primoinfección acontece en los pacientes sin contacto previo con el virus (en este caso el origen suele ser el órgano trasplantado o los hemoderivados), mientras que la reactivación se define como la replicación del CMV en pacientes con datos serológicos de contacto previo con el virus.<sup>[9][11]</sup>

Enfermedad por CMV: evidencia de infección por CMV con síntomas asociados, que a su vez se pueden categorizar como síndrome viral (fiebre, malestar, leucopenia y/o trombocitopenia) o como enfermedad invasiva tisular, con afectación del tracto gastrointestinal (esofagitis, gastritis, enteritis y colitis) o de otros órganos y sistemas (encefalitis, retinitis, neumonitis,...).<sup>[7][9][10][11]</sup> La enfermedad invasiva por CMV suele tener predilección por el órgano trasplantado manifestándose en este caso como disfunción hepática indistinguible clínicamente de otras complicaciones y que suele precisar biopsia hepática para realizar el diagnóstico diferencial.<sup>[7][10][13][14]</sup>

Por su capacidad inmunomoduladora la infección CMV puede favorecer también otros efectos indirectos: complicaciones inmunológicas (rechazo agudo y crónico), aterosclerosis, procesos linfoproliferativos e infecciones oportunistas por bacterias (*Nocardia*), hongos (*Aspergillus*, *Pneumocystis*) y otros virus (herpes virus humano 6 y 7, recurrencia agresiva de la reactivación VHC,...).<sup>[7][10][11][12][15][16]</sup>

El estatus serológico CMV de donante (D) y receptor (R) es el factor más relevante en el desarrollo de infección/enfermedad por CMV. Los receptores CMV seronegativos que reciben un injerto hepático de un donante CMV-seropositivo (CMV D+/R-) tienen el mayor riesgo (30-80%) de desarrollar enfermedad y sus complicaciones.<sup>[7][10][12][13][16]</sup> Los receptores CMV seropositivos que reciben un injerto hepático de un donante CMV-seropositivo (CMV D+/R+) tienen un riesgo de reactivación muy inferior (20-30%), pero puede aumentar por IS intensa (bolus de corticoides, anticuerpos monoclonal anti-CD3) o en caso de retrasplante. Por el contrario, los receptores CMV-seronegativos de un donante seronegativo (CMV D-/R-) presentan bajo riesgo de infección por CMV.<sup>[5][11]</sup>

#### **1.4.1. Prevención primaria de la infección por CMV**

Considerando la alta incidencia y las consecuencias de la infección CMV en el TH se han desarrollado distintas estrategias preventivas y terapéuticas en función de los riesgos específicos de los receptores.<sup>[10][15][17]</sup>

#### 1.4.1.1. Estrategia preemptiva

Consiste en detectar precozmente la reactivación de CMV de tal manera que los fármacos antivirales sean administrados antes del desarrollo de la enfermedad. Esto implica realizar una monitorización seriada del virus cada 7-10 días durante las 12 primeras semanas post-TH utilizando métodos de alta sensibilidad como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta estrategia se utiliza habitualmente en los pacientes CMV D+/R+, cuyo riesgo de reactivación es moderado. <sup>[9][10][18]</sup>

#### 1.4.1.2. Profilaxis universal

Consiste en administrar terapia antiviral durante los primeros 3-6 meses postrasplante a todos los pacientes de alto riesgo (CMV D+/R-) para prevenir la enfermedad primaria por CMV. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que esta estrategia es altamente efectiva en la prevención de los efectos directos e indirectos de la infección por CMV. A pesar de su eficacia virológica, esta pauta se asocia a mayor toxicidad, coste y a la posibilidad de resistencias y formas tardías de CMV. <sup>[9][10][15]</sup>

#### 1.4.1.3. Fármacos antivirales empleados en la prevención y tratamiento del CMV postrasplante

El valganciclovir oral (VGC) es el principal fármaco empleado en la prevención y tratamiento del CMV, reservándose el ganciclovir intravenoso (GCV) para el tratamiento de las formas más graves. <sup>[9][10][13][14][15][19]</sup> Otros antivirales como el foscarnet o el cidofovir se utilizan como tratamiento de 2ª línea en el caso de resistencias o fracaso a tratamientos previos, aunque su uso está limitado por su toxicidad. <sup>[9][14][13]</sup> El maribavir y el letermovir son nuevos antivirales aún en fase de desarrollo clínico. <sup>[13]</sup>

La estrategia de tratamiento consiste en disminuir la intensidad de la IS y en administrar VGC o GCV durante 2-4 semanas hasta la resolución de los síntomas clínicos y la negativización de la carga viral de CMV en dos muestras separadas al menos una semana, habiendo recibido tratamiento durante por lo menos durante dos semanas. <sup>[9][10][15][17]</sup>

Esta estrategia terapéutica reduce el riesgo de resistencias y recurrencias de la enfermedad.<sup>[15]</sup> Tras completar el tratamiento antiviral, se debe considerar de manera individualizada la terapia de mantenimiento (profilaxis secundaria) dependiendo de la situación clínica o del riesgo de reinfección (mayor riesgo en CMV D+/R-).<sup>[10][13]</sup>

### **1.5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El Hospital Universitario Cruces (HUC) es un centro de alta actividad trasplantadora, con más de 1400 trasplantes realizados desde 1996 y aproximadamente 75 nuevos TH cada año. Sin embargo, a pesar de su gran experiencia en el ámbito del trasplante hepático, la incidencia de infecciones por CMV sigue siendo elevada, aunque a lo largo de los años hayan disminuido considerablemente las restantes complicaciones postoperatorias. Por ello, interesa evaluar el impacto en la morbimortalidad por CMV en una serie de trasplantados recientes, analizar los posibles factores implicados y revisar las estrategias de prevención y tratamiento actuales.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO**

La principal hipótesis del estudio es que la incidencia del CMV en el post-TH ha aumentado en estos últimos años, probablemente por la utilización de pautas inmunosupresoras más potentes. El objetivo secundario es analizar el efecto de las estrategias preventivas y terapéuticas frente al CMV.

Por ello, este estudio pretende determinar la incidencia de la infección CMV en una cohorte de trasplantados hepáticos en el HUC durante el periodo comprendido entre septiembre de 2016 a septiembre 2018, así como su posterior comparación con datos agregados de una cohorte de pacientes trasplantados en este mismo centro durante el periodo 2008 a 2013.

### 3. PACIENTES Y MÉTODOS

#### 3.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo observacional unicéntrico de 148 pacientes adultos trasplantados hepáticos en el HUC entre el 1 de septiembre de 2016 y el 30 de septiembre de 2018. Se excluyeron del estudio los pacientes fallecidos en el primer mes postrasplante (n=8) y los retrasplantes (n=8), por lo que finalmente se han analizado 132 casos. Para determinar los posibles cambios en la incidencia de CMV en relación a la IS se compararon los datos de esta serie de pacientes con los de una cohorte de referencia de 114 pacientes trasplantados entre el 6 de enero de 2008 y el 2 de abril de 2013 que previamente habían sido incluidos en otro estudio del HUC. La fuente primaria del estudio ha sido la base de datos preexistente de TH, convenientemente anonimizada y con supervisión del director del trabajo fin de grado (TFG).

#### 3.2. DATOS CLÍNICOS Y DEFINICIONES

**Infección CMV:** presencia de carga viral positiva por PCR cuantitativa en un paciente asintomático y con PCR negativa previa. Se consideró primoinfección como la presencia de carga viral positiva por PCR cuantitativa en un paciente con serología previa negativa para CMV. La presencia de carga viral positiva por PCR cuantitativa en un paciente con serología positiva previa para CMV se consideró reactivación CMV. Se definió la infección tardía por CMV como la presencia de carga viral positiva por PCR a partir del 90 día post-TH.

**Enfermedad CMV:** presencia de carga viral positiva asociada a síndrome viral por CMV y/o enfermedad invasiva tisular por CMV confirmada histopatológicamente. Se consideró enfermedad CMV tardía la presencia de carga viral positiva asociada a síndrome viral por CMV o presencia de enfermedad invasiva tisular a partir del 90 día post-TH.

### **3.3. PAUTA DE INMUNOSUPRESIÓN**

La IS recibida en el postoperatorio inmediato consistía en triple terapia oral con tacrolimus 0,1mg/kg/día, MMF 1g/12h y prednisona 20mg/24h (en pauta descendente hasta su retirada al 3<sup>er</sup> mes). En pacientes con insuficiencia renal, ascitis pretrasplante, altas necesidades transfusionales, complicaciones intraoperatorias o por criterio clínico del equipo quirúrgico se empleó una pauta nefroprotectora con basiliximab 20mg iv (el 1<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> día post-TH), MMF 1g/12h, prednisona 20mg/24h e introducción diferida de tacrolimus 0,05mg/kg/día. Los fármacos y las dosis utilizadas en la serie de referencia (años 2008-2013) fueron los mismos que en la serie actual, aunque la doble terapia (tacrolimus y esteroides) fue en ese periodo la pauta más utilizada.

### **3.4. PROFILAXIS, CONTROLES Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CMV**

En los pacientes CMV D+/R- se realizó profilaxis de infección CMV con VGC 900mg/24h durante 3 meses. En los pacientes trasplantados D+/R+ se realizó estrategia preemptiva con determinaciones seriadas de carga viral CMV, iniciando tratamiento en los pacientes con viremia significativa (PCR > 1000 UI/ml). En ambos casos, para el tratamiento de la infección y/o enfermedad por CMV se utilizó VGC 900mg/12h (900mg/24h en caso de insuficiencia renal) manteniendo el tratamiento durante 2 semanas más desde la negativización de la viremia. En los casos con resistencia o falta de respuesta a VGC se utilizó GCV intravenoso.

### **3.5. VARIABLES ANALIZADAS**

En el estudio se han analizado las variables demográficas habituales, etiología de la hepatopatía, indicación de trasplante, serología CMV D/R, profilaxis/tratamiento CMV, desarrollo de infección y enfermedad CMV postrasplante, tipo y ajustes de IS, otras infecciones, rechazo celular (confirmado histológicamente) y supervivencia. **(Tabla 1).**

Tabla 1. Variables analizadas en el estudio.

<b>Variables a estudio:</b>		
<b>Fecha de realización del TH</b>		
<b>Sexo</b>	Hombre/Mujer	
<b>Fecha de nacimiento</b>		
<b>Etiología de la hepatopatía</b>	Alcohol (OH) VHC VHB OH+VHC OH+EHNA	Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) Hepatitis autoinmune (HAI) Colangitis Biliar Primaria (CBP) Otros
<b>Indicación del TH</b>	Descompensación Hepatocarcinoma Otros	Fallo hepático agudo Retrasplante
<b>Serología CMV D/R</b>	D-/R- D-/R+	D+/R+ D+/R-
<b>Profilaxis CMV con VGC</b>	No/Si	
<b>IS recibida en el primer mes</b>	Basiliximab Esteroides Everolimus	Tacrolimus MMF Ciclosporina
<b>CMV</b>	No Infección Enfermedad	
<b>Fecha infección/enfermedad CMV</b>		
<b>Enfermedad CMV</b>	Síndrome viral Gastrointestinal	Pulmonar Otros
<b>Tratamiento CMV con VGC</b>	No A dosis plenas (900mg/12h) Ajustado a función renal (900mg/24h)	
<b>Tratamiento de rescate CMV con GCV</b>	No/Si	
<b>Cambios en la IS</b>	No Disminuir dosis MMF Suspender MMF	
<b>Rechazo celular agudo</b>	No/Si	
<b>Infección vírica (no-CMV) en el primer año pos-TH</b>	No/Si	
<b>Infección bacteriana en el primer año post-TH</b>	No/Si	
<b>Infección fúngica en el primer año post-TH</b>	No/Si	
<b>Fecha último seguimiento consulta de TH</b>		
<b>Estado último seguimiento</b>	Vivo Fallecido Retrasplantado	

### 3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se han estudiado la incidencia de infección y enfermedad por CMV, el tipo de estrategia preventiva utilizada, el tipo de tratamiento antiviral recibido, así como los cambios realizados en la IS a causa del CMV.

Se ha utilizado la prueba Z para comparar la incidencia de infección y de enfermedad por CMV en los pacientes CMV D+/R- frente a los pacientes en los que se realiza la estrategia preemptiva (pacientes CMV D+/R+). Asimismo, también se ha comparado mediante la prueba Z la incidencia de infección y enfermedad tardía por CMV en pacientes que reciben tratamiento profiláctico con VGC (pacientes CMV D+/R-) frente a los en los que se realiza la estrategia preemptiva (pacientes CMV D+/R+).

Por otro lado, se han comparado la incidencia de infección/enfermedad por CMV de la cohorte actual frente a la incidencia de infección/enfermedad por CMV del periodo comprendido entre 2008-2013 mediante la prueba Z. También se ha comparado mediante la prueba Z la incidencia de rechazo agudo celular en la cohorte actual frente a la del periodo 2008-2013.

Además, se ha estudiado la incidencia de infecciones bacterianas, víricas distintas a CMV y fúngicas durante el primer año post-trasplante, analizando también la asociación entre éstas y la presencia de infección/enfermedad por CMV a través del riesgo relativo (RR).

Por otra parte, se ha analizado la supervivencia global de la cohorte a estudio mediante el método de Kaplan-Meier. Además, se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox para contrastar la supervivencia de los pacientes con infección/enfermedad por CMV frente a la supervivencia de los pacientes sin infección/enfermedad por CMV.

En el análisis de los datos, se ha tomado como estadísticamente significativo la obtención de un valor  $p < 0,05$ . Los datos se expresan en n (%) para las variables cualitativas mientras que las variables cuantitativas se expresan en mediana e IQR o media  $\pm$  SD. Se ha empleado el programa informático IBM SPSS Statistics (versión 24) para evaluar los datos, a excepción de la comparación de proporciones entre los 2 periodos, por disponer únicamente de los datos agregados de la cohorte de trasplantados de 2008 a 2013. Para la realización de las figuras se ha utilizado el programa IBM SPSS Statistics (versión 24) y el programa Excel 2013.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La cohorte final del estudio consistió en 132 pacientes trasplantados (75% hombres), con una mediana de edad de 61,4 años (IQR: 55,5–65,5). Las características clínicas y epidemiológicas de la cohorte se resumen en la **tabla 2**. Las etiologías más frecuentes de la hepatopatía fueron la cirrosis etílica (43,2%) y la cirrosis por VHC (19,7%). La descompensación hepática fue la indicación de TH en el 54,5% de los casos y el hepatocarcinoma en el 40,9%.

La IS durante el primer mes post-TH incluía tacrolimus en el 99,2% de los pacientes (n=131), MMF en el 96,2% (n=127) y prednisona en el 81,8% (n=108). En total, el 79,5% de los pacientes recibió triple terapia. Sólo 5 pacientes (3,8%) fueron tratados con everolimus como IS principal. Por otro lado, la terapia de inducción con basiliximab se administró al 58,3% (n=77) de los pacientes. Esta pauta de IS difiere de la IS de la cohorte de referencia (2008-2013), en la que la mayoría de los pacientes fueron tratados con doble terapia con tacrolimus y esteroides (sólo el 40% recibió MMF y el 17,5% basiliximab).

El 67,4% de los pacientes (n=89) eran CMV D+/R+, el 14,4% (n= 19) CMV D-/R+ y sólo el 2,3% (n=3) CMV D-/R-. El 15,9% (n=21) presentaba la combinación serológica CMV D+/R- que implica el mayor riesgo de infección/enfermedad por CMV; todos estos pacientes excepto uno (95,2%) recibieron profilaxis estándar con VCG (900mg/24h).

**Tabla 2. Características clínicas y epidemiológicas de los receptores.** Los datos se dan en n (%) para las variables cualitativas y mediana e IQR para las variables cuantitativas.

Receptores (n= 132)	
Edad (años)	61,44 (55,57-65,51)
Sexo	
Hombre	99 (75%)
Mujer	33 (25%)
Etiología de la hepatopatía	
OH	57 (43,2%)
VHC	26 (19,7%)
VHB	2 (1,5%)
CEP	4 (3%)
EHNA	3 (2,3%)
OH+VHC	9 (6,8%)
HAI	7 (5,3%)
CBP	3 (2,3%)
OH+EHNA	9 (6,8%)
Otros	12 (9,1%)
Indicación del TH	
Descompensación cirrosis	72 (54,5%)
Hepatocarcinoma	54 (40,9%)
Fallo hepático agudo	3 (2,3%)
Otros	3 (2,3%)
Serología CMV D/R	
D-/R-	3 (2,3%)
D+/R+	89 (67,4%)
D-/R+	19 (14,4%)
D+/R-	21 (15,9%)
Profilaxis CMV con VCG (900mg/24h) D+/R-	20 (95,2%)

#### 4.2. CMV EN EL POST-TH (Tabla 3)

Globalmente, el 59% de los pacientes (n=78) presentó viremia por CMV en algún periodo del seguimiento: infección en el 47% (n=62) y enfermedad en el 12,1% (n=16). La mediana del tiempo transcurrido desde el TH hasta la detección de viremia CMV fue de 8,5 semanas (IQR: 5,9–17,1), que corresponde al periodo inicial con IS más intensa.

**Tabla 3. Infección y enfermedad, tratamiento y cambios en la IS por CMV.**

Infección CMV	62 (47%)
Enfermedad CMV	16 (12,1%)
Síndrome viral	9 (56,3%)
Gastrointestinal	5 (31,3%)
Pulmonar	2 (12,5%)
Tratamiento CMV	
VGC dosis estándar (900mg/12h)	44 (33,3%)
VGC ajustado a función renal (900mg/24h)	10 (7,6%)
Tratamiento de rescate de CMV	
Ganciclovir	2 (1,5%)
Cambios en la IS	
Disminución MMF	41 (31,1%)
Retirada MMF	15 (11,4%)

En el grupo con riesgo de primoinfección (CMV D+/R-) la incidencia de primoinfección fue del 52,3% (n=11) y la incidencia de enfermedad del 33,3% (n=7), a pesar de la profilaxis con VGC en el 95,2% de los casos. En total, el 85,7% (n=18) de los pacientes CMV D+/R- presentó complicaciones infecciosas relacionadas con el CMV a lo largo de los primeros meses post-TH. **(Tabla 4)**

Por otra parte, la incidencia de reactivación CMV en los pacientes CMV D+/R+ con estrategia preemptiva (tratamiento a demanda tras detección de viremia significativa) fue del 55,1% (n=49), pero sólo el 10,1% (n=9) desarrollaron enfermedad.

Por tanto, la incidencia de enfermedad por CMV fue significativamente mayor en los pacientes CMV D+/R- en comparación con los pacientes CMV D+/R+ (33,3% vs. 10,1%; p=0,006).

En cuanto al perfil temporal, en el grupo CMV D+/R- (profilaxis con VGC en el 95,2% de los casos) dos pacientes presentaron infección precoz y otros dos desarrollaron enfermedad precoz. Sin embargo, una vez retirado el VGC profiláctico a los 3 meses postrasplante, el 42,8% (n=9) de los pacientes CMV D+/R- desarrollaron infección tardía y el 23,8% (n=5) enfermedad tardía.

El 49,4% (n=44) de los pacientes CMV D+/R+ presentó infección en los primeros 90 días, mientras que sólo el 10,1% (n=9) desarrolló enfermedad en ese mismo periodo. El 5,6% de los pacientes CMV D+/R+ (n=5) presentó infección tardía, pero ninguno desarrolló enfermedad tardía.

En esta serie, la incidencia de infección tardía (42,8% vs. 5,6%;  $p < 0,001$ ) y de enfermedad tardía por CMV (23,8% vs. 0%;  $p < 0,001$ ) fue significativamente mayor en los pacientes CMV D+/R- en comparación con los pacientes CMV D+/R+.

**Tabla 4. Incidencia de infección/enfermedad CMV precoz/tardía en D+/R- y en D+/R+.**

	CMV D+/R-	CMV D+/R+	p
<b>Pacientes (n)</b>	21	89	
<b>Infección; n (%)</b>	11 (52,3%)	49 (55,1%)	0,802
<b>Precoz</b>	2 (9,5%)	44 (49,4%)	0,002
<b>Tardía</b>	9 (42,8%)	5 (5,6%)	<0,001
<b>Enfermedad; n (%)</b>	7 (33,3%)	9 (10,1%)	0,006
<b>Precoz</b>	2 (9,5%)	9 (10,1%)	0,928
<b>Tardía</b>	5 (23,8%)	0 (0%)	<0,001

Con respecto al perfil clínico de la enfermedad por CMV, el 56,3% (n=9) presentó síndrome viral (fiebre y citopenia), el 31,3% (n=5) afectación gastrointestinal y el 12,5% (n=2) afectación pulmonar. **(Figura 1)** En la cohorte estudiada un paciente falleció por fallo multiorgánico en el contexto de infección diseminada por aspergillus y CMV (esofagitis, neumonitis y probable miocarditis por CMV).

En su conjunto (pacientes CMV D+/R- y CMV D+/R), el 40,9% (n=54) de los pacientes estudiados precisó tratamiento con VGC en algún momento del post-TH, con independencia de la estrategia preventiva utilizada. En este sentido, el 95,2% (n=20) de los pacientes D+/R- recibieron profilaxis con VGC (900mg/24h), pero a

lo largo del seguimiento el 80% de ellos (n=16) acabaron precisando además tratamiento antiviral por viremia/enfermedad CMV. Un paciente D+/R- desarrolló primoinfección por CMV en el postoperatorio inmediato por lo que fue tratado directamente con VGC a dosis completas, sin haber recibido previamente profilaxis.

Por otro lado, en el grupo de estrategia preemptiva CMV D+/R+, únicamente el 40,4% (n=36) requirió tratamiento con VGC por infección/enfermedad CMV.

En este estudio no se evaluó específicamente la toxicidad relacionada con el tratamiento antiviral, aunque en 10 pacientes (7,6%) fue necesario reducir la dosis de VGC por insuficiencia renal. En el 96,2% (n=52) de los pacientes tratados fue suficiente el VGC para negativizar la viremia; sólo dos pacientes (1,5%) precisaron tratamiento de rescate con GCV intravenoso.

En el 42,5% de los pacientes (n=56) la primoinfección/reactivación por CMV obligó a modificar la pauta inmunosupresora motivando la disminución de dosis de MMF en el 31,1% (n=41) y la retirada de MMF en el 11,4% (n=15).

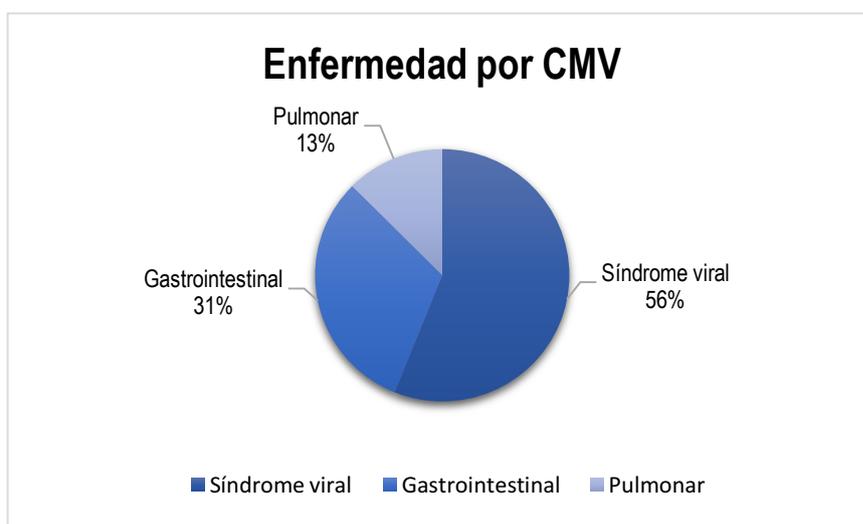


Figura 1. Enfermedad por CMV. Manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV.

A pesar de la utilización casi sistemática de triple terapia con tacrolimus + MMF + corticoides en la serie actual (58% con basiliximab) frente a la doble terapia empleada en la cohorte histórica (17% con basiliximab), no se observaron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones infecciosas por CMV (59,1% vs. 54,4%;  $p=0,44$ ). (**Tabla 5**)

**Tabla 5. Incidencia de infección/enfermedad por CMV en la cohorte de referencia y en la cohorte actual.**

	Cohorte de referencia (2008-2013)	Cohorte actual (2016-2018)	p
<b>Pacientes (n)</b>	114	132	
<b>Infección/enfermedad CMV ; n (%)</b>	62 (54,4%)	78 (59,1%)	0,44

### 4.3. RECHAZO CELULAR

En esta cohorte, la incidencia de rechazo celular agudo confirmado histológicamente fue del 5,3% (n=7). Esta incidencia de rechazo celular fue significativamente menor en la cohorte actual que en la cohorte de referencia de 2008-2013 (5,3% vs. 12,5%;  $p=0,008$ ), aunque dos de los siete pacientes de la cohorte actual presentaron rechazo severo corticorresistente con fallo del injerto y necesidad de trasplante. Tres pacientes con rechazo celular agudo habían presentado previamente viremia por CMV, pero ninguna de estas complicaciones inmunológicas se atribuyeron directamente al CMV.

#### 4.4. OTRAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS

En el primer año post-TH, la incidencia de infecciones bacterianas fue del 31,8% (n=42), la incidencia de infecciones víricas fue del 13,6% (n=18) y la de infecciones fúngicas fue del 4,5% (n=6). **(Tabla 6)**

**Tabla 6. Incidencia de infecciones en el 1º año post- TH.**

	Pacientes (n= 132)
Infección vírica	18 (13,6%)
Infección bacteriana	42 (31,8%)
Infección fúngica	6 (4,5%)

El 10,6% de los pacientes presentó infecciones bacterianas graves (neumonía 5,7%, bacteriemia 4,5% y peritonitis bacteriana secundaria 0,8%). Otras infecciones bacterianas durante el primer año fueron: infección gastrointestinal 5,3% (n=7), infección del tracto urinario 4,5% (n=6), infección de herida quirúrgica 2,2% (n=3), infección del tubo de Kehr 2,2% (n=3) y otras (infección dental, amigdalitis bacteriana, etc) 6,8% (n=9).

La incidencia de infecciones virales fue baja: virus herpes simple (4,5%), virus influenza (1,5%) y un único caso de reactivación de herpes-zoster (0,8%). Sin embargo, aunque tres casos fueron infecciones leves por herpes simple, otros dos pacientes presentaron formas diseminadas (neumonía + esofagitis herpética y meningitis herpética, respectivamente). Por otro lado, los 9 pacientes (6,8%) con VHC activo en el momento del trasplante presentaron recurrencia VHC y fueron tratados con antivirales de acción directa cuando se consideró clínicamente indicado, con una respuesta viral sostenida del 100%.

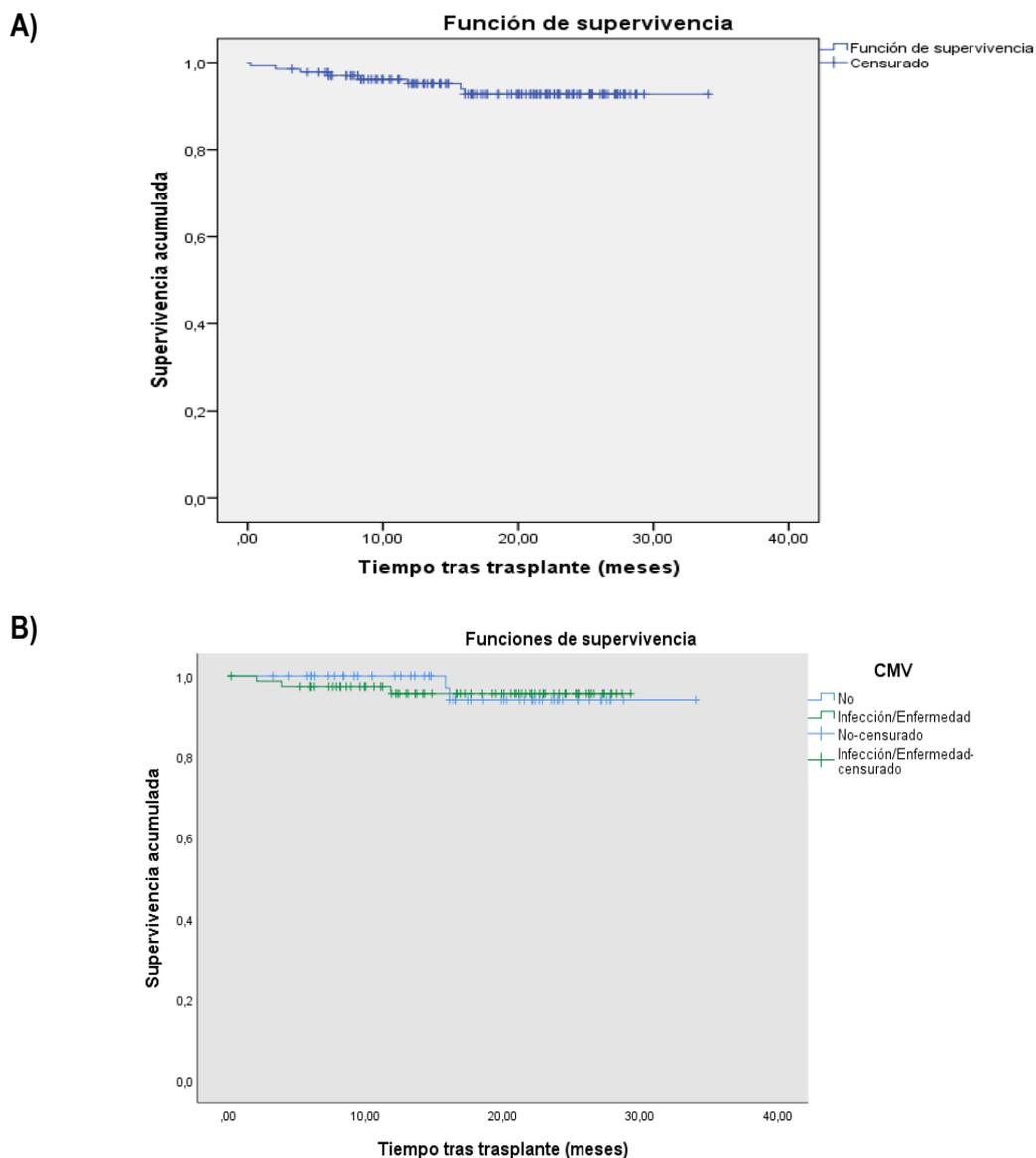
En nuestra serie destaca la baja incidencia de infecciones fúngicas durante el periodo del estudio: candidemia 1,5%, aspergilosis invasiva 0,8%, peritonitis por *C. albicans* y *C. parapsilosis* 0,8%, candidiasis esofágica 0,8% e infección de herida quirúrgica por *Geotrichum candidum* 0,8%. Sin embargo, las consecuencias de la infección fúngica postrasplante fueron muy graves, ya que 2 pacientes fallecieron como consecuencia de infección fúngica diseminada.

A pesar del conocido efecto inmunodepresor del CMV en esta serie no se ha podido identificar una asociación significativa entre el CMV y las infecciones bacterianas (RR: 0,814; IC 95%: 0,472–1,405), víricas (RR: 1,846; IC 95%: 0,772–4,414) y/o fúngicas (RR: 2,769; IC 95%: 0,318–24,100).

#### 4.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En el periodo del estudio (mediana de seguimiento 18,1 meses; IQR: 11,1–24,0) fallecieron 5 pacientes (3,7%): 2 casos por neoplasia postrasplante (recurrencia de hepatocarcinoma y neoplasia gástrica), 1 por fallo multiorgánico y 2 por causa infecciosa. Estos últimos fallecimientos fueron debidos a infección diseminada por *Aspergillus spp.* en un caso y por *Aspergillus spp.* asociado a infección diseminada CMV en el otro.

La supervivencia media de la cohorte fue de  $32,8 \pm 0,5$  semanas. En el periodo estudiado no se observaron diferencias significativas de supervivencia entre los pacientes con y sin infección/enfermedad CMV ( $\chi^2=0,007$ ; gl=1; p=0,931). (**Figura 2**)



**Figura 2. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier después del TH (n=132).** (A) Supervivencia global en meses de los pacientes trasplantados. (B) Supervivencia en meses de los pacientes trasplantados en relación al desarrollo de la infección/enfermedad por CMV.

## 5. DISCUSIÓN

La primoinfección/reactivación del CMV sigue siendo un importante problema en el post-TH. Este estudio retrospectivo unicéntrico demuestra que el 59,1% de los pacientes trasplantados presentaron en algún momento infección CMV y el 12,1% enfermedad por CMV. A pesar de esta elevada incidencia, y del fallecimiento de un paciente por infección CMV diseminada, en este estudio no se ha demostrado un efecto significativo del CMV en la supervivencia global ni en otras complicaciones infecciosas o inmunológicas, aunque es innegable su impacto en la morbilidad y probablemente también en términos económicos, aunque este es un aspecto que no ha sido analizado en este estudio.

La elevada incidencia de la infección por CMV en este estudio contrasta con los datos obtenidos por Weigan *et al.*<sup>[20]</sup> que describen una incidencia de infección CMV del 28,7% en un estudio retrospectivo de 211 trasplantados hepáticos. Asimismo, Liu *et al.*<sup>[21]</sup> describen una incidencia de enfermedad CMV post-TH del 4,9%. Estos datos contrastan con la incidencia de infección del 59,1% y de enfermedad del 12,1% halladas en este estudio, lo cual puede deberse a los diferentes criterios diagnósticos y definiciones de infección y enfermedad, pero probablemente también por las distintas pautas de IS. Si bien no se ha podido confirmar el papel del MMF y del basiliximab en la infección CMV, la baja tasa de rechazos en esta serie sugiere un elevado nivel de IS global que probablemente facilita las infecciones relacionadas con el CMV, a pesar del estricto programa de vigilancia y profilaxis. Aunque la incidencia de complicaciones infecciosas por CMV en este estudio sea similar a la de una publicación previa realizada en el HUC<sup>[22]</sup> no establecer conclusiones discriminando la incidencia de infección y enfermedad ya que en ese trabajo no diferenció pacientes con infección y pacientes con enfermedad CMV.

En el estudio actual no se puede confirmar la eficacia de la profilaxis con VGC en los pacientes de alto riesgo (CMV D+/R-) puesto que a pesar de la profilaxis en el 95,2% de los casos la incidencia de infección CMV y de enfermedad en estos pacientes fue del 52,3% y de 33,3% respectivamente. Esta alta incidencia de enfermedad CMV en pacientes sometidos a profilaxis con VGC contrasta con una menor incidencia hallada en otros estudios retrospectivos realizados en pacientes

sometidos a TH que reciben profilaxis con VGC (8,5%-21,7%)<sup>[23][24]</sup>. No obstante, estudios que comparan la eficacia de la profilaxis con VGC frente a la estrategia preemptiva en pacientes de alto riesgo (CMV D+/R-) demuestran que la profilaxis con VGC es más efectiva que la estrategia preemptiva en la prevención de complicaciones infecciosas por CMV ya que los pacientes con profilaxis con VGC tienen una incidencia de infección CMV y de enfermedad invasiva CMV significativamente menor que los pacientes con estrategia preemptiva<sup>[25]</sup>.

Un resultado muy relevante de este estudio es la demostración de la alta incidencia de infección tardía por CMV en pacientes CMV D+/R- a pesar de completar los 3 meses de profilaxis, probablemente porque en este periodo aún están demasiado inmunosuprimidos y con insuficiente recuperación de la respuesta inmune antiviral. De hecho, estudios previos como el de *Humar et al.*<sup>[26]</sup> demuestran que pautas prolongadas de profilaxis reducen la incidencia de infección y enfermedad por CMV en el primer año post trasplante renal, sin aumentar la incidencia de efectos adversos. Este dato sugiere que la profilaxis extendida e individualizada debe ser considerada en este subgrupo de pacientes.

Por otro lado, los datos de nuestro estudio en pacientes con riesgo moderado CMV D+/R+ (infección 55,1%, enfermedad 10,1%) indican que la estrategia preemptiva de control periódico de viremia y tratamiento a demanda es altamente eficaz y supone un claro ahorro de tratamientos, en comparación con la estrategia de profilaxis empleada en otros centros. En esta serie, el 34,8% de los trasplantados no llegaron a presentar reactivación (y, por tanto, no precisaron tratamiento) y sólo el 10,1% desarrolló enfermedad precoz (que respondió favorablemente al VGC). Además, no se observó ningún caso de enfermedad tardía. Varias revisiones sistemáticas también confirman que los tratamientos preemptivos disminuyen la incidencia de enfermedad por CMV<sup>[27][28][29]</sup>, pero la estrategia empleada en este estudio además logra evitar tratamientos en un número significativo de pacientes, reduciendo efectos adversos y costes innecesarios.

Estudios como el de *Singh et al.*<sup>[30]</sup> también concluyen que la estrategia preemptiva con VGC es altamente eficaz ya que el 85% de los pacientes negativizan la carga viral a la semana de iniciado el VGC, el 100% la negativizan a las 4 semanas y

además se reduce significativamente el riesgo de enfermedad por CMV. En nuestra experiencia, el VGC fue un tratamiento seguro y altamente eficaz ya que solo en dos casos fue necesario recurrir al GCV intravenoso.

Por último, mencionar la baja tasa de mortalidad post-TH hallada en la cohorte estudiada, así como la baja incidencia de otras infecciones oportunistas durante el primer año post-TH.

Este estudio tiene una serie de limitaciones, puesto que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, en el que los datos analizados se han obtenido a través de una base de datos preexistente. Además, se trata de un estudio observacional en el que no se dispone de casos control por lo que no se puede contrastar la eficacia de la profilaxis con VGC frente a otras estrategias en los pacientes de alto riesgo (CMV D+/R-). Por tanto, sería necesario diseñar un estudio intervencional en el que los pacientes sean sometidos aleatoriamente a estrategia preemptiva vs. profilaxis universal para confirmar estos hallazgos y generar nuevas hipótesis.

## **6. CONCLUSIONES**

- La incidencia de infección y enfermedad por CMV en los pacientes con TH sigue siendo elevada, aunque con escaso impacto en la supervivencia pero con importante morbilidad.
- La estrategia preemptiva (control seriado de viremia y tratamiento a demanda) es eficaz en la prevención de enfermedad CMV en los pacientes de riesgo moderado (pacientes CMV D+/R+).
- La profilaxis estándar con VGC durante 3 meses en pacientes de alto riesgo CMV D+/R- controla adecuadamente la infección/enfermedad CMV precoz, pero no evita una elevada incidencia de enfermedad tardía por CMV.
- En este estudio no se ha podido establecer el impacto de las estrategias actuales de IS sobre el riesgo específico de complicaciones infecciosas por CMV.

## 7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Valdivieso A. Guía de trasplantes de órganos abdominales. Madrid: Arán; 2016.
2. Latorre R, Ochoa A, Salcedo M. Trasplante hepático. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado 2012;11(12):704-19.
3. Farreras Valenti P, Domarus A, Rozman C, Cardellach F. Medicina interna. 18ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
4. Cameron JL, Cameron AM. Current Surgical Therapy. 12ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016.
5. Nina M Clark, Scott J Cotler. Infectious complications in liver transplantation [Monografía en Internet]. Bond S: UpToDate; 2018 [citado 14 ene 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/infectious-complications-in-liver-transplantation>.
6. Sussman NL, Vierling JM. Liver transplantation in adults: Overview of immunosuppression [Monografía en Internet]. Robson KM: UpToDate; 2018 [citado 14 ene 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-adults-overview-of-immunosuppression>.
7. Jay A Fishman. Infection in the solid organ transplant recipient [Monografía en Internet]. Bond S: UpToDate; 2018 [citado 14 ene 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/infection-in-the-solid-organ-transplant-recipient>.
8. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. World J Gastroenterol. 2009;15(34):4225.
9. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. Am J Transplant. 2013;13:93-106.
10. Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. World J Gastroenterol. 2008;14(31):4849-60.
11. Yadav SK, Saigal S, Choudhary NS, Saha S, Kumar N, Soin AS. Cytomegalovirus Infection in Liver Transplant Recipients: Current Approach to Diagnosis and Management. J Clin Exp Hepatol. 2017;7(2):144-51.

12. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *TransplantRev*. 2014;28(2):84-91.
13. Koval CE. Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *InfectDisClinNorth Am*. 2018;32(3):581-97.
14. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
15. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisan S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *TransplantRev (Orlando)*. 2016;30(3):119-43.
16. Liu P-Y, Cheng S-B, Lin C-C, Lin C-H, Chang S-N, Cheng C-Y, et al. Cytomegalovirus disease after liver transplantation: a nationwide population-based study. *Transplant Proc*. 2014;46(3):832-4.
17. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant*. 2013;13(s3):24-40.
18. Sun HY, Cacciarelli TV, Wagener MM, Singh N. Preemptive therapy for cytomegalovirus based on real-time measurement of viral load in liver transplant recipients. *TransplImmunol*. 2010;23(4):166-9.
19. Razonable RR, Paya CV. Valganciclovir for the prevention and treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised hosts. *Expert RevAnti InfectTher*. 2004;2(1):27-41.
20. Weigand K, Schnitzler P, Schmidt J, Chahoud F, Gotthardt D, Schemmer P, et al. Cytomegalovirus infection after liver transplantation incidence, risks, and benefits of prophylaxis. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2634-41.
21. Liu P-Y, Cheng S-B, Lin C-C, Lin C-H, Chang S-N, Cheng C-Y, et al. Cytomegalovirus disease after liver transplantation: a nationwide population-based study. *Transplant Proc*. 2014;46(3):832-4.

22. Gastaca M, Valdivieso A, Bustamante J, Fernandez JR, Ruiz P, Ventoso A, et al. Favorable longterm outcomes of liver transplant recipients treated de novo with once-daily tacrolimus: Results of a single-center cohort. *Liver Transpl.* 2016;22(10):1391-400.
23. Montejo M, Montejo E, Gastaca M, Valdivieso A, Fernandez JR, Testillano M, et al. Prophylactic therapy with valgancyclovir in high-risk (cytomegalovirus D+/R-) liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2189-91.
24. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2006;81(12):1645-52.
25. Bodro M, Sabé N, Lladó L, Baliellas C, Niubó J, Castellote J, et al. Prophylaxis versus preemptive therapy for cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2012; 18: 1093-99.
26. 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(5):1228-37.
27. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis.* 2006;43(7):869-80.
28. Strippoli GFM, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2006;81(2):139-45.
29. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):870-80.
30. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Gayowski T, Wagener MM, Cacciarelli TV. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: impact on viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation.* 2005;79(1):85-90.