



# Profilaxis de citomegalovirus en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos

Marcela Ferrés, Bruno Nervi y Pablo Ramírez

## Prophylaxis against cytomegalovirus infection in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation

CMV is one of the main infectious problems for SOT and HSCT. The severity of the complications are mainly associated with the type of transplant and immune status against the virus of the transplant donor and the transplant recipient. It is important to prevent exposure, using safe blood transfusion CMV seronegative donors (B1) and/or use of blood leucocytes-depleted by filtration (A1). In addition to preventing exposure, there are two widely used prevention strategies: universal prophylaxis with antiviral therapy or “pre-emptive” strategy based on the use of antivirals only to the early detection of CMV replication in blood. The first option is most used in the SOT management, especially for those identified as the high risk group of CMV disease: R (+), with D (+) or D (-) (A1), where the recommended drug is ganciclovir or valganciclovir. The second approach is preferable for HSCT, which recommends weekly monitoring for CMV viral load from day 10 to 100 post transplant (A3). This strategy requires having a viral laboratory support (A2). The selected antiviral in the case of pre-emptive therapy is intravenous ganciclovir (A1).

**Key words:** Cytomegalovirus, prophylaxis, ganciclovir, valganciclovir, transplant, solid organ transplantation, hematopoietic stem cells transplantation.

**Palabras clave:** Citomegalovirus, profilaxis, ganciclovir, valganciclovir, trasplante, trasplante de órganos sólidos, trasplante de precursores hematopoyéticos.

Laboratorio de Infectología y Virología Molecular, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago (MF).  
Departamento de Oncología Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago (BN).  
Departamento de Oncología Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago (PR).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Correspondencia a:**  
mferrés@med.puc.cl  
bnervi@gmail.com  
pramirez@med.puc.cl

## Introducción

Citomegalovirus (CMV) representa una importante causa de morbilidad y mortalidad en la población de pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos (TOS) y trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). Como virus de la Familia *Herpesviridae* comparte sus propiedades de amplia distribución mundial, su capacidad de transmisión a través de contacto directo con diferentes fluidos biológicos, entre otros, sangre, sus derivados y tejidos, todos ellos objetivos de este consenso.

La infección se traduce en un síndrome febril entre la 4ª y 8ª semana post-trasplante, pero también se puede manifestar como leucopenia, trombocitopenia, o como enfermedad órgano específica: hígado, pulmón, intestino, retina, sistema nervioso central o con un conjunto de ellas, como enfermedad diseminada.

Citomegalovirus también es responsable de efectos indirectos asociados, en parte, a su efecto inmunomodulador; entre ellos: morbilidad relacionada a rechazo y pérdida del órgano trasplantado, aparición de enfermedades malignas como el síndrome linfoproliferativo por virus de Epstein Barr (VEB), infecciones por otros agentes oportunistas como *P. jiroveci* y muerte<sup>1</sup>.

## Epidemiología

En Chile se ha estimado que la infección por CMV tiene en adultos una seroprevalencia global alta, diferenciada por nivel socio económico, 87-98% en el nivel medio y bajo, y alrededor de 60% en el nivel alto. La mayoría se infecta tempranamente en la vida y en forma asintomática<sup>2-4</sup>. Por lo tanto, entre donantes y receptores adultos de TOS y TPH, la probabilidad de seropositividad es al menos de 50%. Una consideración similar debe tenerse al usar sangre o sus derivados en el manejo de estos pacientes. En la población pediátrica no existen estudios locales de seroconversión por grupos étnicos pero es probable que siga la epidemiología mundial<sup>5</sup>. Los patrones de seroconversión en poblaciones en desarrollo característicamente describen que la mitad de los niños se infecta durante la etapa de lactancia materna a través de la ingesta del virus que es excretado activamente durante un episodio de reactivación de la infección en la madre, un nuevo grupo durante la etapa preescolar y una proporción cada vez menor queda susceptible hacia la adolescencia.

Los antecedentes expuestos permiten afirmar que la población inmunocomprometida en forma secundaria a un trasplante experimentará en algún momento de su



evolución problemas asociados a la infección o enfermedad por CMV.

### Definiciones

- *Infección*: adquisición del virus con replicación y respuesta inmune secundaria, con o sin síntomas.
- *Seropositividad*: presencia de IgG específica contra CMV, representa infección previa.
- *Viremia*: presencia de virus o ADN viral en la sangre en un paciente infectado.
- *Reactivación*: detección de CMV en un paciente que ya ha experimentado la infección primaria.
- *Infección sindrómica*: fiebre, mielosupresión, en presencia de viremia sin otra causa identificada.
- *Enfermedad*: compromiso de órganos por CMV.
- *Profilaxis universal*: uso del antiviral entre los pacientes con factores de riesgo de enfermedad por CMV. Se inicia post-trasplante y su uso se prolonga por 3 a 6 meses.
- *Terapia anticipada (pre emptive therapy)*: uso del antiviral guiado por la monitorización sistemática de la presencia de virus replicante en sangre y su cuantificación, con el objeto de adelantar la terapia a la instalación de los síntomas y a la enfermedad por CMV.
- *Reinfección*: corresponde a una nueva infección por CMV en un hospedero con inmunidad previa.
- *Carga viral*: es la cuantificación de virus circulante en sangre; se puede realizar mediante antigenemia de CMV (antígeno pp65) en polimorfonucleares o cuantificación de copias del genoma de CMV que se replica en sangre. En el uso diario, carga viral se refiere a la cuantificación viral empleando técnicas de biología molecular.

### Trasplante de órganos sólidos

En TOS la infección por CMV, en pacientes que no reciben profilaxis, suele establecerse dentro de los tres primeros meses, y con posterioridad a este período entre aquellos que la han recibido<sup>6</sup>. Se presenta en 30 a 50% de los casos, siendo más alta en los receptores de trasplante pulmonar que constituye el grupo de más alto riesgo junto a los sometidos a trasplante de intestino delgado, páncreas o corazón<sup>7</sup>.

### Trasplante de precursores hematopoyéticos

Hasta antes del amplio uso de estrategias de antivirales en el manejo de los TPH, CMV representaba una de las causas de muerte más importantes. Al menos un cuarto de ellos desarrollaba enfermedad y de ellos, 80% fallecía por neumonía asociada a CMV. Los métodos diagnósticos en ese momento tampoco eran de buena sensibilidad y entregaban resultados extemporáneos a la situación clínica que se vivía. En la actualidad, en la era del uso de

terapias antivirales agresivas y oportunas, monitoreo con técnicas virológicas más sensibles, rápidas y con opciones de profilaxis universal o terapia anticipada, la frecuencia de la enfermedad por CMV ha bajado a 3,5 -10% al día 100 del injerto<sup>8,9</sup>.

### Factores de riesgo

*Trasplante de órganos sólidos*. Uno de los factores de riesgo de infección por CMV es la discordancia serológica entre el receptor y el donante. Es así como la situación de mayor riesgo se produce cuando el receptor carece de IgG para CMV (R-) y recibe el órgano de un donante IgG para CMV positivo (D+), lo que se traduce en una infección “*de novo*” del receptor por exposición primaria. Otra situación de riesgo común es el R(+) con intensa inmunosupresión celular, lo que favorece la reactivación viral<sup>10</sup>.

Otros factores de riesgo de enfermedad por CMV son el uso de regímenes altamente inmunosupresores, uso de terapia anti-linfocitaria (timoglobulina), especialmente si ésta es usada para tratar un rechazo. En la patogenia del rechazo, éste por sí mismo es un excelente estímulo para desencadenar la reactivación del CMV, el déficit linfocitario provocado por la terapia anti-linfocitaria favorecerá la viremia y en consecuencia la enfermedad asociada. Los trasplantes de pulmón, intestino delgado y páncreas tienen los riesgos más altos de enfermedad por CMV, y los receptores de riñón e hígado los más bajos. Co-infecciones virales como VHH6 y 7 también han sido identificadas como asociadas a infección/enfermedad por CMV<sup>7</sup>.

*Trasplante de precursores hematopoyéticos*. El factor de riesgo más importante en TPH es la discordancia serológica para CMV. Por esta razón, tanto el donante como el receptor deben ser sometidos a un tamizaje validado de CMV (IgG específica previo al trasplante) (A2). En este caso, el riesgo mayor lo otorga la latencia del CMV en el receptor que previamente ha sido infectado y que se someterá a distintas situaciones de inmunosupresión que permitirán pasar al CMV desde la fase latente a la de reactivación<sup>11</sup>.

Para un receptor CMV (+), ser sometido a trasplante con un D (-) o un D (+) representa en ambas situaciones un riesgo potencial de reactivación del CMV del receptor o re-infección con la cepa del donante, situación que debe ser vigilada en forma activa ya que este fenómeno va a ocurrir tarde o temprano. Los factores que aumentan este riesgo son las terapias inmunosupresoras intensas, el tipo de TPH (en orden decreciente: cordón, donante no relacionado, células periféricas, médula ósea) y EICH<sup>12</sup>.

### Manifestaciones clínicas

*Trasplante de órganos sólidos*. El espectro e impacto de la infección por CMV es amplio y puede extenderse



desde la infección con pocos síntomas a una enfermedad sistémica, rechazo del órgano trasplantado, pérdida del injerto, predisposición a otras infecciones oportunistas y hasta la muerte del paciente por CMV o por otras causas asociadas.

*Trasplante de precursores hematopoyéticos.* Las formas clínicas que puede adoptar la infección por CMV van desde un síndrome febril a enfermedad multiorgánica, neumonía, hepatitis, gastroenteritis y, con menor frecuencia, compromiso de la retina y encéfalo. Asimismo, se puede presentar en forma precoz o tardía (antes/después de los 100 días post trasplante). El mecanismo patogénico de la infección por CMV también produce efectos indirectos a través de la interacción inmunológica con el hospedero, mediante la expresión de HLA y citoquinas que favorecen las infecciones bacterianas y fúngicas. Su asociación y similitud sintomática con la EICH, tanto aguda como crónica, hace difícil el diagnóstico y como consecuencia la decisión del tratamiento adecuado<sup>13</sup>.

### Alternativas de prevención y quimioprofilaxis

*Trasplante de órganos sólidos.* El uso de profilaxis ha resultado en un significativo descenso de la enfermedad por CMV y su mortalidad asociada. Las estrategias utilizadas son la profilaxis universal, la terapia anticipada y combinaciones de ellas. En la interpretación de los resultados obtenidos con su uso hay que considerar varios elementos de importancia, entre ellos: la categorización por riesgo de los pacientes que han usado profilaxis, los antivirales, el órgano trasplantado y muy importante, el resultado o *outcome* perseguido con la profilaxis, vale decir, “enfermedad, infección, rechazo, pérdida del injerto, muerte por CMV o por otra causa”.

La revisión de la base Cochrane 2010 del uso de profilaxis en prevención de enfermedad por CMV, estableció, a través de la inclusión de 34 estudios con 3.850 participantes, que se redujo el riesgo de enfermedad y muerte asociada a CMV en forma significativa al usar ganciclovir, aciclovir, valaciclovir o valganciclovir como profilaxis. La conclusión principal, en consideración a enfermedad y muerte, fue que es recomendable utilizar quimioprofilaxis especialmente entre los D(+) R(-) y entre los D(+) R(+)<sup>14</sup>. El beneficio relativo del uso de aciclovir, ganciclovir y valaciclovir es consistente en quienes reciben trasplante de corazón, riñón o hígado. Estos beneficios son tanto en R (+) y R (-) con un D (+), sin tomar en cuenta si la inmunosupresión incluye terapia anti-linfocitaria o el momento en que se midió el *outcome*. En estudios comparativos del uso de antivirales, ganciclovir es más efectivo que aciclovir y tan efectivo como valganciclovir. El tiempo de profilaxis como las dosis recomendadas para

diferentes tipos de trasplantes siguen sin ser establecidas en forma definitiva<sup>15-17</sup>.

La profilaxis universal se inicia alrededor de 10 días post-trasplante y su duración, si bien los plazos definitivos son aún un punto de debate, es de 3 a 6 meses. La extensión de los plazos se ha privilegiado en los pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, en especial los R(-) con D (+), en segundo lugar los R(+) con D(+) o D (-) en especial si éstos son sometidos a terapia inmunosupresora agresiva como el uso de anticuerpos anti-linfocitarios, y a los receptores de trasplante de pulmón e intestino. La principal ventaja de la profilaxis universal es la reducción de la enfermedad por CMV y su principal desventaja la enfermedad tardía por CMV en valores que oscilan globalmente entre 18 y 30%<sup>18</sup>.

La enfermedad por CMV de inicio tardío representa el problema más importante asociado a la profilaxis universal con ganciclovir o valganciclovir y se define como la enfermedad que aparece después de terminar la profilaxis, usualmente entre el tercero y sexto mes o incluso años más tarde. La incidencia de enfermedad tardía por CMV en el binomio D(+) R(-), que recibe tres meses de profilaxis, es de 17 a 37%<sup>10,19</sup>.

La terapia anticipada, opción usada con menos frecuencia en TOS, tiene como principal objetivo disminuir los casos de enfermedad por CMV, a través de una selección de los pacientes a tratar con la pesquisa precoz de viremia en ausencia de síntomas, utilizando vigilancia sistemática con exámenes virológicos que cuantifiquen la presencia del virus en sangre (los más usados son la antigenemia de CMV y la carga viral). La frecuencia de monitorización recomendada es una vez a la semana durante los primeros tres meses post-trasplante. Con ello se obtiene además una disminución de los costos en medicamentos antivirales y reducción de sus efectos tóxicos. Entre sus desventajas está la difícil coordinación que representa el monitoreo semanal de laboratorio, el costo asociado, y la imposibilidad de evitar los efectos indirectos de la replicación viral a niveles no detectables en sangre y que pueden incidir en el órgano trasplantado y en la sobrevida del paciente<sup>19</sup>.

Cada centro debe evaluar el uso de la terapia anticipada y la estrategia a utilizar para su implementación. Esto quiere decir que requiere de un laboratorio de apoyo en diagnóstico virológico para realizar una antigenemia semanal (antígeno pp 65-CMV) a través de técnicas de inmunofluorescencia o cargas virales de CMV. Los puntos de corte de ambos ensayos, para intervenir con una terapia antiviral específica, son más universales con el uso de la antigenemia, pero en el caso de los ensayos moleculares, deben ser establecidos por cada institución ya que está estrictamente relacionado con el ensayo que se utilice en el seguimiento de los pacientes (C3).

En términos prácticos se aconseja seguir sistemáticamente a los pacientes con antigenemia CMV o carga



viral durante los primeros tres meses post-trasplante, con una frecuencia semanal. Si se alcanza el valor umbral, predefinido por la institución, se debe iniciar valganciclovir (A1) o ganciclovir iv (A1) en dosis de tratamiento, el que se mantiene por un mínimo de dos semanas y hasta que se obtengan dos muestras de sangre negativas para CMV.

Con posterioridad a este curso de tratamiento existe la opción de pasar a una profilaxis secundaria, vale decir el uso de un antiviral en forma mantenida en dosis de profilaxis y por un plazo que deberá decidirse considerando los factores de riesgo del hospedero en relación a reactivar la infección por CMV, el tipo de trasplante y el tipo de inmunosupresión que esté recibiendo. La otra opción es volver a una modalidad de vigilancia con terapia anticipada<sup>20</sup>.

#### Situaciones especiales

- La profilaxis con un antiviral debe ser utilizada en todo paciente sometido a trasplante que requiera utilizar anticuerpos anti-linfocitarios, tanto en la fase de inducción como terapia del rechazo del órgano injertado, por un plazo mínimo de uno a tres meses (A1)<sup>21</sup>.
- Ante la necesidad del uso de corticoesteroides en altas dosis por un rechazo agudo del órgano trasplantado, debe reanudarse una terapia preventiva para CMV, ya sea como profilaxis universal o terapia anticipada (B3)<sup>10</sup>.

#### Antivirales

Los medicamentos que se han utilizado en profilaxis universal incluyen ganciclovir, valganciclovir, aciclovir, valaciclovir y foscarnet. En la Tabla 3.a se presentan las dosis y consideraciones prácticas de cada uno de estos medicamentos. El uso de inmunoglobulina específica anti

CMV es controversial y reservado para aquellas situaciones donde la inmunosupresión es extrema y el trasplante es de alto riesgo como intestino y pulmón.

Una opción ideal de profilaxis debería contemplar el uso de una formulación oral con buena bio-disponibilidad y baja toxicidad que favorezca una buena adherencia por parte del paciente y con un costo razonable. Esta característica la cumple, en parte, valganciclovir, lo que ha hecho comparar su uso con las terapias previas que requerían uso iv o, que siendo orales, no poseían las características de bio-disponibilidad que posee valganciclovir. Estudios en trasplante renal y de hígado sugieren buenos resultados de la profilaxis con esta opción lo que facilita su manejo. Se prefiere también su uso en trasplante de corazón, faltando aún estudios en otros órganos como pulmón e intestino. La principal limitación para prescribir valganciclovir hoy es su alto costo<sup>10,20</sup>.

#### Recomendación N° 3 (a): Profilaxis para infección por CMV en trasplante de órganos sólidos

*Tanto la profilaxis universal como la terapia anticipada son adecuadas para prevenir la enfermedad por CMV (A1)*

- Recomendación: ganciclovir o valganciclovir (A1)
- Profilaxis: 3 meses para todos los R (+), con D (+) o D (-) (A1) y 6 meses en trasplante de pulmón (A2) e intestino (B3) y en los que reciben terapia anti-linfocitaria (B3)
- Terapia anticipada: seguimiento semanal de los pacientes con antigenemia o carga viral durante los primeros tres meses post-trasplante (A2); se requiere de un laboratorio de apoyo en diagnóstico virológico (A2). El nivel de corte para intervenir con un antiviral debe ser propio de cada institución (C3). Si se alcanza el valor umbral predefinido, el tratamiento debe mantenerse por dos semanas o hasta que se obtengan dos muestras de sangre negativas para CMV (A2). Con posterioridad a este curso de tratamiento puede optarse por indicar una profilaxis secundaria o volver a una modalidad de terapia anticipada (A3)

Tabla 3.a. Medicamentos actualmente disponibles para profilaxis de enfermedad por CMV en trasplante de órganos sólidos

Antiviral	Dosis adulto	Dosis pediátricas	Consideraciones
Valganciclovir	900 mg al día vo	15 mg/kg/dosis 520 mg/m <sup>2</sup> En menores de 5 años aplicar la fórmula [7 x m <sup>2</sup> x Cl Cr]	Fácil de administrar, leucopenia Requiere ajuste de dosis según función renal, no usar si hay una absorción incierta (diarrea, colitis)
Ganciclovir oral	1 g cada 8 h vo	20-40 mg/kg cada 8 h 500 a 700 mg/m <sup>2</sup> cada 8 h	Baja bio-disponibilidad Requiere ajuste de dosis según función renal
Ganciclovir intravenoso	5 mg/kg/ día	5 mg/ kg/ día	Requiere vía venosa, leucopenia Requiere ajuste de dosis según función renal
Valaciclovir	2 g cuatro veces al día	-	Muchos comprimidos al día, efectos neurológicos

Adaptada de Humar A et al AJT 2009<sup>97</sup>.

*Trasplante de precursores hematopoyéticos.* En TPH es importante prevenir la exposición usando transfusiones de sangre negativas para CMV, que se define como eritrocitos o plaquetas leuco-depletadas por filtración (A1) o productos provenientes de donantes CMV (-) (B1)<sup>22-24</sup>.

*Opciones de profilaxis para prevenir enfermedad y recurrencia.* La profilaxis universal durante los primeros 100 días post TPH se recomienda de forma excepcional. Podría ser utilizada en los sujetos de mayor riesgo, entre ellos los IgG positivos para CMV, que reciben un trasplante de un donante no relacionado y/o son sometidos a terapias inmunosupresoras muy intensas, o han tenido previo al trasplante una enfermedad por CMV. Todos ellos están en riesgo de hacer una reactivación o una nueva infección (A1)<sup>12</sup>.



En el caso de optar por esta alternativa, se recomienda usar ganciclovir y como alternativa valaciclovir o aciclovir en altas dosis; todos ellos han demostrado bajar los riesgos de infección post trasplante. Si se usa ganciclovir se debe esperar el implante del injerto, principalmente por los efectos tóxicos hematológicos. Si se usa aciclovir o valaciclovir, junto con su administración se debe establecer un plan de monitoreo virológico para evaluar los niveles de replicación de CMV en sangre (A1) adoptando una estrategia de terapia anticipada para intervenir con un antiviral específico contra CMV<sup>25</sup>.

Todos los pacientes sometidos a trasplantes debieran ser monitoreados hasta el día +100. Otras razones para continuar la vigilancia de replicación de CMV más allá del día +100 la constituyen aquellos pacientes en alto riesgo de reactivación de CMV (uso de corticosteroides por EICH) u otras situaciones particulares analizable caso a caso.

La terapia anticipada, estrategia de mayor uso en TPH, busca detectar precozmente la presencia de CMV en sangre en los sujetos de alto riesgo. El monitoreo debe ser semanal con una prueba de alta sensibilidad y especificidad. En este momento, tanto la antigenemia como la medición de carga viral mediante reacción de polimerasa en cadena (RPC) son las opciones utilizadas para monitorear la replicación de CMV. La carga viral es especialmente útil cuando no es posible realizar la antigenemia durante los períodos de neutropenia, cuando el paciente tiene un recuento de leucocitos menor de 1.000/mm<sup>3</sup>, aunque tiene como desventaja la falta de estandarización universal de sus puntos de corte. El tiempo de monitoreo más estrecho en los pacientes de riesgo debería iniciarse a los 10 días post-trasplante hasta el día 100 y realizarse en forma semanal (A3)<sup>12,25</sup>.

Todo aquel receptor alogénico que demuestre evidencia de replicación viral debe recibir terapia antiviral anticipada por un mínimo de dos semanas (A1). Si los niveles de viremia aumentan después de dos semanas de tratamiento, se debe continuar por una tercera semana y evaluar. Idealmente la terapia debe ser discontinuada con al menos dos exámenes virológicos de sangre negativos (A1). Si hay más reactivaciones por CMV se volverá a realizar un tratamiento como el propuesto, que se suspenderá después de dos exámenes negativos, continuando con la vigilancia.

Los antivirales que pueden ser usados son ganciclovir iv (A1), y nuevas publicaciones también avalan el uso de valganciclovir oral en caso de que el paciente esté en condiciones de deglutir y no presente diarrea ni mucositis<sup>26,27</sup>. (Tabla 3.a).

En presencia de disfunción renal se debe reducir la dosis de ganciclovir a 5 mg/kg/día, fraccionado cada 12 h si el clearance de creatinina es menor a 70 ml/min y a 2,5 mg/kg/día si el clearance es menor a 50 ml/min.

Valganciclovir debe reducirse a la mitad de la dosis si el clearance de creatinina es menor a 50 ml/min.

Si la viremia persiste después de tres semanas de inducción, se recomienda adicionar foscarnet. Este antiviral tiene un perfil de mayor toxicidad que requiere la hospitalización del paciente, monitorización de electrolitos (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>) e hidratación abundante<sup>28</sup> (C3). Debe usarse sólo cuando claramente no hay respuesta a ganciclovir, asociando ambos antivirales.

Algunos pacientes R (+) con trasplante autólogo pueden favorecerse con la estrategia de la terapia anticipada, especialmente aquellos que comparten algunos factores de riesgo como irradiación total, injertos depletados de células T, uso de alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti linfocitos CD52), etc. En ellos se recomienda el seguimiento hasta el día 60 de una probable reactivación (C2).

**Recomendación N° 3 (b): Profilaxis para infección por CMV en trasplante de precursores hematopoyéticos**

*Prevenir la exposición*

- Transfusiones de sangre segura para CMV con donantes seronegativos (B1) y/o uso de sangre leuco-depletada por filtración (A1)

*Profilaxis universal*

- Se recomienda en forma excepcional (A1). Primera opción ganciclovir, como alternativa aciclovir en altas dosis o valaciclovir (A1)

*Terapia anticipada*

- Es la estrategia de elección. Se recomienda el monitoreo semanal con carga viral o antigenemia para CMV desde el día 10 al 100 post trasplante (A3)
- Si se demuestra evidencia de replicación viral, efectuar terapia antiviral por dos semanas (A1) y discontinuar con dos exámenes virológicos consecutivos de sangre negativos (A1)
- Antiviral de elección: ganciclovir iv (A1). Nuevas publicaciones avalan el uso de valganciclovir oral

**Tabla 3.b. Tratamiento de infección por CMV en paciente receptor de trasplante de precursores hematopoyéticos**

Fase	Dosis de adultos	Dosis pediátrica
Inducción:	Ganciclovir 10 mg/kg/día, fraccionado cada 12 h iv o Valganciclovir 900 mg cada 12 h  Foscarnet 180 mg/kg/día iv en 1 h, fraccionado cada 8 h	Ganciclovir 5 mg/kg/dosis c/12 h iv Valganciclovir 520 mg m <sup>2</sup> /día En ≤ 5 años ajustar por superficie corporal y función renal [7 x m <sup>2</sup> x Cl Cr] Foscarnet 180 mg/kg/día iv en 1 h, fraccionado cada 8 h
Mantención:	Ganciclovir 5 mg/kg/día (ajuste renal) iv o Valganciclovir 900 mg al día o 450 mg cada 12 h (No usar si existe diarrea o absorción intestinal alterada) Foscarnet 90 mg/kg/día iv en 1h, fraccionado cada 12 o cada 24 h	Ganciclovir 5 mg/kg/dosis c/24 h iv Valganciclovir 520 mg m <sup>2</sup> /día Si son ≤ 5 años ajustar por superficie corporal y función renal [7 x m <sup>2</sup> x Cl Cr] Foscarnet 90 mg/kg/día iv en 1h, fraccionado cada 12 o cada 24 h



## Resumen

La infección y enfermedad por CMV son problemas comunes en pacientes con TOS y TPH. La gravedad de las complicaciones asociadas a este virus dependen fundamentalmente del tipo de trasplante y de la experiencia inmunológica previa contra el virus del donante y el receptor. Es importante prevenir la exposición, utilizando transfusiones de sangre segura para CMV con donantes seronegativos (B1) y/o uso de sangre leuco-depletada por filtración (A1). Además de prevenir la exposición, existen dos estrategias de prevención ampliamente utilizadas: La profilaxis universal con antivirales y la

terapia adelantada o estrategia “pre-emptive” basada en el uso de antivirales sólo ante la detección precoz de replicación del CMV en sangre. La primera opción es de mayor uso en TOS, especialmente para aquellos binomios identificados como de mayor riesgo de enfermedad por CMV: R (+), con D (+) o D (-) (A1), siendo el medicamento recomendado ganciclovir o valganciclovir. La segunda opción es de elección en TPH, en cuyo caso se recomienda monitoreo semanal con carga viral para CMV desde el día 10 al 100 post trasplante (A3), lo que implica contar con un laboratorio de apoyo en diagnóstico virológico (A2). El antiviral de elección en este caso es ganciclovir iv (A1).

## Referencias bibliográficas

- 1.- Paya C V. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 596-603.
- 2.- Stagno S, Dworsky M E, Torres J, Mesa T, Hirsh T. Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. *J Pediatr* 1982; 101: 897-900.
- 3.- Vial P, Torres-Pereyra J, Stagno S, González F, Donoso E, Alford C A, et al. Estudio serológico para CMV, HSV, rubéola, hepatitis B y *Toxoplasma gondii* en dos poblaciones de gestantes en Santiago, Chile. *Bol Oficina Sanit Panam* 1985; 99: 528-38.
- 4.- Abarca K, Vial P A, Zamorano J, Paris C, Ferres M, Villarroel L, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus and *Toxoplasma gondii* in healthy subjects under 30 years old in Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 1997; 125: 531-8.
- 5.- Cannon M J, Schmid D S, Hyde T B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; 20: 202-13.
- 6.- Rubin R H, Kemmerly S A, Conti D, Doran M, Murray B M, Neylan J F, et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 112-7.
- 7.- Paya C V, Razonable R R. *Transplant Infections*. 2nd edition ed; 2003.
- 8.- Boeckh M. Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prevention and therapy. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 165-78.
- 9.- Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 Suppl 1: S70-S2.
- 10.- Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S78-86.
- 11.- Leather H L, Wingard J R. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 483-520.
- 12.- Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 151-69.
- 13.- Nichols W G, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 273-82.
- 14.- Hodson E M, Craig J C, Strippoli G F, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008; CD003774.
- 15.- Peggs K S, Preiser W, Kottaridis P D, McKeag N, Brink N S, Tedder R S, et al. Extended routine polymerase chain reaction surveillance and pre-emptive antiviral therapy for cytomegalovirus after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2000; 111: 782-90.
- 16.- Krause H, Hebart H, Jahn G, Muller C A, Einsele H. Screening for CMV-specific T cell proliferation to identify patients at risk of developing late onset CMV disease. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 1111-6.
- 17.- Zaia J A, Gallez-Hawkins G M, Tegtmeier B R, Ter Veer A, Li X, Niland J C, et al. Late cytomegalovirus disease in marrow transplantation is predicted by virus load in plasma. *J Infect Dis* 1997; 176: 782-5.
- 18.- Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-20.
- 19.- Kotton C N, Kumar D, Caliendo A M, Asberg A, Chou S, Snyderman D R, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779-95.
- 20.- McGillicuddy J W, Weimert N A, Taber D J, Turner A, Mitchell L A, Wray D W, et al. Can preemptive cytomegalovirus monitoring be as effective as universal prophylaxis when implemented as the standard of care in patients at moderate risk? *Transplantation* 2010; 89: 1218-23.
- 21.- Preiksaitis J K, Brennan D C, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005; 5: 218-27.
- 22.- Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Gustafsson-Jernberg A, et al. Leukocyte depleted, unscreened blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 347-50.
- 23.- Nichols W G, Price T H, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003; 101: 4195-200.
- 24.- Bowden R A, Slichter S J, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598-603.
- 25.- Razonable R R, Paya C V, Smith T F. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 746-52.
- 26.- Palladino M, Laurenti L, Chiusolo P, Piccioni P, Innocenti I, Tarnani M, et al. Low-dose valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection occurring in allogeneic stem cell transplant recipients. *Acta Haematol* 2010; 123: 230-4.
- 27.- van der Heiden P L, Kalpoe J S, Barge R M, Willemze R, Kroes A C, Schippers E F. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 693-8.
- 28.- Raymund MFR. In: *Meet-the-Professor: CMV management in immunocompromised patients*. IDSA 48th Vancouver; 2010.