

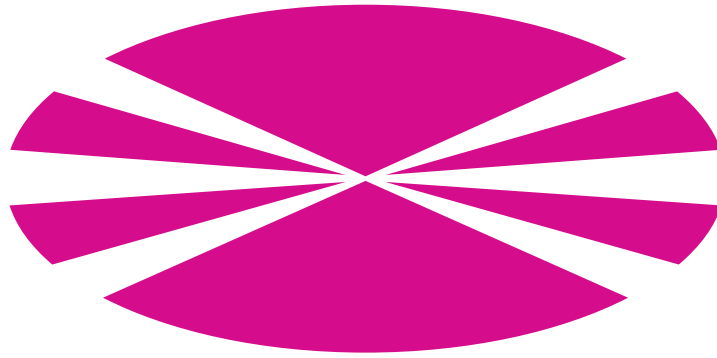
UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EFFECTOS INDIRECTOS DE LA INFECCIÓN
POR CMV TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO
Y REPERCUSIÓN SOBRE LA FUNCIÓN DEL
INJERTO Y LA SUPERVIVENCIA**

TESIS DOCTORAL

Elizabet Méndez Eirín

A Coruña, 2017



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**“EFECTOS INDIRECTOS DE LA INFECCIÓN
POR CMV TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO
Y REPERCUSIÓN SOBRE LA FUNCIÓN DEL
INJERTO Y LA SUPERVIVENCIA”**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO
DE DOCTOR POR:**

Elizabet Méndez Eirín

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. María G. Crespo-Leiro

Dr. Eduardo Barge Caballero

A Coruña, 2017

**EFFECTOS INDIRECTOS DE LA
INFECCIÓN POR CMV TRAS EL
TRASPLANTE CARDÍACO Y
REPERCUSIÓN SOBRE LA
FUNCIÓN DEL INJERTO Y LA
SUPERVIVENCIA**

**TESIS DOCTORAL
ELIZABET MÉNDEZ EIRÍN**

A Coruña, 2017

Dña. MARÍA G. CRESPO LEIRO, Doctora en Medicina y Cirugía, Coordinadora de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y Profesora Asociada de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, y

D. EDUARDO BARGE CABALLERO, Doctor en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario A Coruña en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco.

Certifican

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

**EFFECTOS INDIRECTOS DE LA INFECCIÓN POR CMV
TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO Y REPERCUSIÓN
SOBRE LA FUNCIÓN DEL INJERTO Y LA
SUPERVIVENCIA**

Que para optar al grado de Doctor presenta **Dña. Elizabet Méndez Eirín**, licenciada en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Cardiología, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

A Coruña, 2017.

Fdo. María G. Crespo Leiro

Fdo. Eduardo Barge Caballero

Resultados parciales de la investigación expuesta en esta Tesis Doctoral han sido comunicados o están admitidos para su presentación en reuniones científicas de carácter nacional e internacional y su resumen publicado. Asimismo, ha dado lugar a una publicación en una revista internacional:

- Incidencia de infección y enfermedad por citomegalovirus tras el trasplante cardíaco, utilizando inducción con Basiliximab y terapia anticipada para citomagalovirus. E. Méndez Eirín, et al. SEC 2012. El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, 18-20 octubre 2012. Póster 6000-368. Rev Esp Cardiol 2012;65(Supl.3):325-326.
- Estudio comparativo entre antigenemia pp65 y PCR citomegalovirus cuantitativa, en cuanto al diagnóstico de infección por citomegalovirus tras el trasplante cardíaco. E. Méndez Eirín, et al. SEC 2012. El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, 18-20 octubre 2012. Póster 6000-367. Rev Esp Cardiol 2012;65(Supl.3):325.
- Incidencia acumulada de la infección y la enfermedad por citomegalovirus tras el trasplante cardíaco en la última década. Efecto de la utilización de terapia anticipada. E. Méndez-Eirin, et al. Congreso de la Sociedad Española de Trasplante, Madrid 23-26 junio 2012. Libro comunicaciones congreso SET, pág. 221. Póster 117.
- Diferencias en la monitorización de la infección por citomegalovirus tras el trasplante cardíaco. Antigenemia pp65 vs PCR cuantitativa. E.

Mendez-Eirin, et al. Congreso de la Sociedad Española de Trasplante, Madrid 23-26 junio 2012. Libro comunicaciones congreso SET, pág. 225. Póster 121.

- Efecto de la técnica de monitorización del CMV post-trasplante cardíaco sobre efectos indirectos y directos de infección por CMV. E. Méndez Eirín, et al. SEC 2013. El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Valencia, 24-26 octubre 2013. Póster 6020-643. Rev Esp Cardiol 2013;66(Supl.1):1-1134.

- Influencia de la serología pre-trasplante y la infección por CMV en los primeros 12 meses en el desarrollo de enfermedad vascular de injerto en el primer año post- trasplante cardíaco. E. Méndez Eirín, et al. Congreso de la Sociedad Española de Trasplante, Valencia 8-10 junio 2014. Póster 135.

- Influence of pretransplant CMV status and CMV infection during the first year on cardiac allograft vasculopathy at 1 year post heart transplantation. Mendez-Eirin E, et al. Heart Failure Congress 2014. Athens, Greece, 17–20 May 2014. European Journal of Heart Failure, 16 (Suppl.2), 155-156. Poster 803.

- Impact of cytomegalovirus infection on long-term heart transplant outcome. Mendez- Eirin E, et al. ISHLT 37th anual meeting and scientific sessions. San Diego, California, 5-8 April, 2017. Abstract Control Number: 2017-A-2753-ISHLT. Aceptado como presentación minioral.

- Incidence and risk factors for cytomegalovirus infection after heart transplantation. Mendez-Eirin E, et al. Heart Failure 2017 and 4th World Congress on Acute Heart Failure. Paris, France, 29 April- 2 May, 2017. Abstract number: 60316. Aceptado como póster.
- Influence of cytomegalovirus infection on long-term mortality and cardiac allograft vasculopathy risk after heart transplant. Mendez-Eirin E, et al. Heart Failure 2017 and 4th World Congress on Acute Heart Failure. Paris, France, 29 April- 2 May, 2017. Abstract number: 60315. Aceptado como póster.
- Cumulative Incidence of Cytomegalovirus Infection and Disease After Heart Transplantation in the Last Decade: Effect of Preemptive Therapy. E. Mendez-Eirin, et al. Transplant Proc. 2012 Nov;44(9):2660-2.

A mi familia,

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han contribuído a llevar a cabo este trabajo:

- A la Dra. Marisa Crespo Leiro, codirectora de esta Tesis Doctoral, por haberme transmitido la importancia de la investigación clínica, por su confianza, su apoyo y su estímulo constante desde que inicié mi formación en el Servicio de Cardiología del CHUAC.
- Al Dr. Eduardo Barge Caballero, codirector de esta Tesis Doctoral, por sus sabios consejos, aportaciones y colaboración fundamental en la elaboración de este trabajo.
- Al Dr. José Manuel Vázquez Rodríguez, Jefe del Servicio de Cardiología del CHUAC, por darme la oportunidad de formar parte de este servicio.
- Al Dr. José Ángel Rodríguez Fernández, Coordinador de la Unidad de Hospitalización y Cuidados Intermedios de Cardiología del CHUAC, por ser un ejemplo de profesionalidad, por sus enseñanzas en todos los momentos de mi formación.
- A los Dres. Rosa Campo, Óscar Prada y Enrique Iglesias, con los que comparto mi trabajo diario, por su compañerismo y su trato excepcional.

- A Paula Blanco y Zulaika Grille, por su esfuerzo, disponibilidad y su colaboración en el proceso de recogida de datos.
- A todos los que son y han sido mis compañeros del Servicio de Cardiología del CHUAC, que me han apoyado, y lo siguen haciendo, en mi aprendizaje clínico.
- A mis padres, por su enorme cariño, apoyo incondicional y comprensión. Ellos han sido ejemplo de humildad, honestidad y trabajo. Esta tesis es fruto de su esfuerzo.
- A mi hermano, con el que he compartido y comparto cada uno de los momentos importantes de nuestras vidas.
- A mis abuelos, Lola, Estrella y José, ejemplos del verdadero esfuerzo, generosidad y trabajo en la vida.
- A Yago, por su comprensión e infinita paciencia. Por estar incondicionalmente siempre a mi lado, en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar. Le doy las gracias por todos los esfuerzos que ha hecho, por haberme hecho creer cada día que podía hacerlo, por toda su ayuda y, principalmente, por hacerme feliz.

Muchas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	3
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	21
INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO.	22
A. BIOLOGÍA Y PATOGENIA DEL CMV.	22
B. DEFINICIONES.	27
C. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR CMV.	30
D. DIAGNÓSTICO, MONITORIZACIÓN VIROLÓGICA E INMUNOLÓGICA.	34
E. EFECTOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE LA INFECCIÓN POR CMV.	44
E.1. EFECTOS INDIRECTOS DE LA INFECCIÓN POR CMV	45
E.1.1. FACTORES PATOGENICOS IMPLICADOS EN LOS EFECTOS INDIRECTOS	45
E.1.2. EFECTOS INDIRECTOS	47
E.1.2.1. ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO	51
E.1.2.1.1. Definición de EVI.	51
E.1.2.1.2. Incidencia y factores de riesgo de EVI.	52
E.1.2.1.3. Métodos diagnósticos y clasificación de EVI.	57
E.1.2.1.3.1. Métodos diagnósticos.	57
E.1.2.1.3.2. Clasificación actual de la severidad de la EVI según la ISHLT.	62
E.1.2.1.4. Prevención de la EVI.	65
E.1.2.1.5. Tratamiento de la EVI.	67
E.1.2.1.6. Evidencias de la asociación entre infección por CMV y EVI.	71
E.1.2.1.6.1. Mecanismos de daño coronario por CMV.	71
E.1.2.1.6.2. Evidencias experimentales de la asociación entre infección por CMV y EVI.	73
E.1.2.1.6.3. Evidencias clínicas de la asociación entre infección por CMV y EVI.	74
F. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CMV.	77
G. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR CMV.	80

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	85
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	89
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	91
MÉTODOS	93
POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PERIODO DE SEGUIMIENTO	94
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR CMV Y DEFINICIONES	97
TERAPIA ANTIVIRAL	100
DESENLACES	102
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	105
RESULTADOS	109
DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	110
INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR CMV	116
FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR CMV	125
IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR CMV DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE SOBRE EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO	129
♦ ANÁLISIS DESCRIPTIVO	129
♦ DESENLACES	131
INFLUENCIA DE LA CONCORDANCIA DONANTE- RECEPTOR EN RELACIÓN AL ESTADO SEROLÓGICO FRENTE A CMV SOBRE EL PRONÓSTICO TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO	141
♦ ANÁLISIS DESCRIPTIVO	141
♦ DESENLACES	144
DISCUSIÓN	151
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	167
CONCLUSIONES	171
ÍNDICE DE TABLAS	175
ÍNDICE DE FIGURAS	179
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	183
ANEXOS	223

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ARN: ácido ribonucleico.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

BEM: biopsia endomiocárdica.

CAV: Cardiac allograft vasculopathy.

CDV: cidofovir.

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad.

CMNSP: células mononucleares de sangre periférica.

CMV: citomegalovirus humano.

D/R: estado inmunológico del donante y el receptor.

EAC: enfermedad arterial coronaria.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FOS: foscarnet.

GCV: ganciclovir.

Gp: glicoproteínas.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

HHV-5: Herpesvirus Humano 5.

HLA: antígeno leucocitario humano (del inglés, *human leukocyte antigen*).

HR: *Hazard ratio*

ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

ICS: marcaje intracelular.

ICTV: Comité Internacional de Taxonomía de Virus (del inglés, *International Committee*

on Taxonomy of Viruses).

IE: *immediate early.*

IECAs: inhibidores del enzima de conversión de angiotensina.

IFN γ : interferón-gamma.

Ig: inmunoglobulinas.

IL-2: interleucina 2.

ISHLT: Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (del inglés, *International Society for Heart and Lung Transplantation*).

ISP: inhibidores de la señal de proliferación.

IVUS: ultrasonidos intravasculares (del inglés, *intravascular ultrasound*).

LBA: lavado broncoalveolar.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

miARNs: microARNs.

MMF: micofenolato mofetilo.

mTOR: *mammalian target of rapamycin.*

NK: *natural killer.*

NO: óxido nítrico (del inglés, *nitric oxide*).

OCT: tomografía de coherencia óptica (del inglés, *optical coherence tomography*).

pAMR: antibody-mediated rejection.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (del inglés, *polymerase chain reaction*).

PD-1: receptor de muerte celular programada 1.

QFT: QuantiFERON-CMV.

SC: sangre completa.

SNC: sistema nervioso central.

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

TC: trasplante cardíaco.

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa (del inglés, *tumor necrosis factor alpha*).

TOS: trasplante de órgano sólido.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La infección por CMV es una complicación frecuente tras el trasplante cardíaco (TC). Además de efectos directos, como el síndrome viral o la enfermedad invasiva de órgano, el CMV se asocia con la aparición de los denominados efectos indirectos, que resultan de la interacción del virus con el sistema inmune del huésped, lo que puede dar lugar a un mayor grado de inmunosupresión, un mayor riesgo de malignidad y un mayor riesgo de disfunción del injerto, provocando la aparición de rechazo agudo o el desarrollo de enfermedad vascular del injerto (EVI).

OBJETIVOS:

El objetivo primario de nuestro estudio fue valorar la incidencia de infección por CMV tras el TC en una cohorte de 222 pacientes en la práctica clínica habitual y estudiar la influencia de la infección por CMV durante el primer año tras el TC sobre el pronóstico a largo plazo. Se consideraron objetivos secundarios del estudio la evaluación de los factores asociados al riesgo de desarrollar infección por CMV, así como la influencia del estado serológico de donante y receptor frente al CMV sobre el pronóstico tras el TC.

MÉTODOS:

Estudio anidado en una cohorte histórica de 222 TC entre febrero de 2001 y diciembre de 2011. Los pacientes se dividieron en dos grupos con relación al riesgo de padecer infección por CMV, en función del estado serológico del donante y el receptor. El grupo de bajo riesgo incluyó a aquellos pacientes D+/ R+, D-/ R+ o D-/ R-, y en el grupo de alto riesgo se incluyó a aquéllos D+/ R-. Todos los pacientes, independientemente del estado serológico, recibieron profilaxis universal, y en el seguimiento, se administró terapia anticipada a aquellos pacientes con infección por CMV asintomática (antigenemia pp65 o PCR CMV positiva).

Se determinó la incidencia de infección o enfermedad por CMV de modo separado en dos periodos: primer año post-trasplante y seguimiento posterior al primer año post-trasplante. El análisis multivariante de factores de riesgo de infección por CMV se llevó a cabo mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Mediante el método de Kaplan-Meier, el test log rank y la regresión de Cox, realizamos una comparación de la supervivencia y la incidencia de eventos clínicos adversos en el seguimiento a largo plazo entre los pacientes que presentaron alguna infección por CMV durante el primer año tras la intervención y aquéllos que no la presentaron. El desenlace principal del estudio fue la mortalidad total tras el TC. Otros desenlaces analizados fueron la enfermedad vascular del injerto, hospitalización por insuficiencia cardíaca, rechazo agudo del injerto y neoplasias.

RESULTADOS:

La tasa de incidencia total de cualquier infección por CMV durante el primer año fue de 81,5 episodios por 100 pacientes-año (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 69,9 – 99,4), siendo la tasa de incidencia de infección asintomática por CMV de 71,9 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 61,1 – 84,0) y la de enfermedad por CMV de 9,6 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 5,9 – 14,7). En el análisis multivariado el estado serológico de donante y receptor frente al CMV (*hazard ratio* [HR] 1,92, IC 95% 1,2-3,09; $p=0,007$), la edad del receptor (HR 1,02, IC 95% 1,00-1,1; $p=0,02$), la diabetes mellitus (HR 1,86, IC 95% 1,4-3,05; $p=0,01$), el soporte circulatorio pre-TC (HR 1,59, IC 95% 1,06-2,38; $p=0,03$) y el tacrolimus (HR 1,64, IC 95% 1,13-2,36; $p=0,009$), resultaron predictores independientes de infección por CMV tras el TC. No se detectó una influencia significativa de la infección por CMV durante el primer año postrasplante sobre la mortalidad, la incidencia de insuficiencia cardíaca, EVI, rechazo agudo o neoplasias. Tampoco se observó una influencia pronóstica significativa del estado serológico de donante y receptor frente al CMV.

CONCLUSIONES:

La infección asintomática por CMV es una complicación frecuente durante el primer año tras el TC. Sin embargo, en nuestra serie, la progresión a enfermedad por CMV fue baja, lo que podría explicarse por el uso extendido de profilaxis universal, así como por el empleo de terapia anticipada. El estado serológico de donante y receptor frente al CMV, la edad del receptor, la diabetes mellitus, el soporte circulatorio pre-TC y la inmunosupresión con tacrolimus resultaron factores de riesgo independientes de

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

infección por CMV tras el TC. La infección por CMV durante el primer año postrasplante no se asoció a un peor pronóstico a largo plazo y el estado serológico de donante y receptor frente a CMV tampoco influyó sobre el pronóstico tras el TC.

RESUMO

INTRODUCCIÓN:

A infección por CMV é unha complicación común despois do transplante cardíaco (TC). Ademais dos efectos directos, como o síndrome viral ou a enfermidade invasiva de órgano, o CMV está asociado coa aparición dos chamados efectos indirectos, derivados da interacción do virus co sistema inmunitario do hóspede, o que pode levar a unha maior inmunosupresión, risco de enfermidade maligna e incremento do risco de disfunción do enxerto, causando rexeitamento agudo ou aparición de enfermidade vascular do enxerto (EVI).

OBXECTIVOS:

O principal obxectivo do noso estudo foi avaliar a incidencia de infección por CMV tras o transplante cardíaco nunha cohorte de 222 pacientes na práctica clínica habitual e estudar a influencia da infección por CMV o primeiro ano despois do TC no pronóstico a longo prazo. Os obxectivos secundarios do estudo foron a avaliación dos factores de risco de aparición de infección por CMV e a influencia do estado serolóxico do doante e receptor fronte ó CMV no pronóstico despois do TC.

MÉTODOS:

Estudio anidado nunha cohorte histórica de 222 TC entre febreiro de 2001 e decembro de 2011. Os pacientes foron divididos en dous grupos en relación ó risco de padecer infección por CMV, segundo o estado serolóxico do doante e do receptor. O grupo de baixo risco incluiu a aqueles pacientes D+/ R+, D-/ R+ ou D-/ R-, e no grupo de alto risco incluíronse aqueles D+/ R-. Todos os pacientes, independentemente do estado serolóxico, recibiron profilaxis universal, e no seguemento, adminístrouse terapia anticipada en aqueles pacientes con infección asintomática por CMV (antixenemia pp65 ou PCR CMV positiva).

Determinouse a incidencia de infección ou enfermidade por CMV por separado en dous períodos: primeiro ano post-transplante e seguemento posterior ó primeiro ano post-transplante. A análise multivariante de factores de risco de infección por CMV foi realizada mediante o modelo de regresión de riscos proporcionais de Cox.

Mediante o método de Kaplan-Meier, a proba de log-rank e a regresión de Cox, fixemos unha comparación da supervivencia e a incidencia de eventos clínicos adversos no seguimento a longo prazo entre os pacientes que presentaron infección por CMV durante o primeiro ano tras a intervención e os que non a presentaron. O desenlace principal do estudo foi a mortalidade total despois do TC. Outros desenlaces analizados foron a enfermidade vascular do enxerto, hospitalización por insuficiencia cardíaca, rexeitamento agudo do enxerto e neoplasia.

RESULTADOS:

A taxa de incidencia total de calquera infección por CMV durante o primeiro ano foi de 81,5 episodios por 100 pacientes-ano (intervalo de confianza do 95% [IC 95%] 69,9– 99,4), sendo a taxa de incidencia de infección asintomática por CMV de 71,9 episodios por 100 pacientes- ano (IC 95% 61,1– 84,0) e a de enfermidade por CMV de 9,6 episodios por 100 pacientes- ano (IC 95% 5,9– 14,7). Na análise multivariante o estado serolóxico do doante e receptor fronte ó CMV (*hazard ratio* [HR] 1,92, IC 95% 1,2– 3,09; $p= 0,007$), a idade do receptor (HR 1,02, IC 95% 1,00– 1,1, $p= 0,02$), a diabetes mellitus (HR 1,86; IC 95% 1,4– 3,05; $p= 0,01$), o soporte circulatorio pre- TC (HR 1,59, IC 95% 1,06– 2,38, $p= 0,03$) e o tacrolimus (HR 1,64, IC 95% 1,13– 2,36, $p= 0,009$), resultaron preditores independentes de infección por CMV despois do TC. Non se detectou unha influencia significativa da infección por CMV durante o primeiro ano despois do transplante sobre a mortalidade, a incidencia de insuficiencia cardíaca, EVI, rexeitamento agudo ou neoplasias. Tampouco se observou una influencia prognóstica significativa do estado serolóxico do doante e receptor fronte ó CMV.

CONCLUSIÓNS:

A infección asintomática por CMV é unha complicación común durante o primeiro ano despois do TC. Sen embargo, na nosa serie, a progresión a enfermidade por CMV foi baixa, o que podería explicarse pola utilización xeneralizada de profilaxis universal, así como polo uso de terapia anticipada. O estado serolóxico de doante e

receptor fronte ó CMV, a idade do receptor, a diabetes mellitus, o soporte circulatorio pre-TC e a inmunosupresión con tacrolimus resultaron factores de risco independentes de infección por CMV despois do TC. A infección por CMV durante o primeiro ano post-transplante non se asociou a un peor pronóstico a longo prazo e o estado serolóxico do doante e receptor fronte ó CMV tampouco influenciou o pronóstico despois do TC.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

CMV infection is a common complication following heart transplantation (HT). In addition to direct effects, such as viral syndrome or invasive organ disease, CMV is associated with the onset of so-called indirect effects, which result from the interaction of the virus with the host immune system, which can lead to an increased immunosuppression, increased risk of malignancy and increased risk of graft dysfunction, leading to acute rejection or cardiac allograft vasculopathy development.

OBJECTIVES:

The primary endpoint of our study was to assess the incidence of CMV infection after HT in a cohort of 222 patients in standard clinical practice and to study the influence of CMV infection during the first year after HT on long-term prognosis. Secondary endpoints were the evaluation of the risk factors of developing CMV infection, as well as the influence of donor and recipient CMV serologic status on prognosis after HT.

METHODS:

A historic cohort study of 222 HT patients between February 2001 and

December 2011. Patients were classified according to the donor and recipient CMV serostatus into low-risk group (D+/ R+, D-/ R+ or D-/ R-), and high-risk group (D+/ R-). All patients, regardless of their serologic status, received universal prophylaxis, and at follow-up, patients with asymptomatic CMV infection (pp65 antigenemia or PCR CMV positive) received preemptive therapy.

The incidence of CMV infection or disease was determined separately in two periods: first year post-transplantation and follow-up after the first year post-transplantation. The multivariate analysis of risk factors for CMV infection was performed using the Cox proportional hazards regression model.

We compared the survival and incidence of adverse clinical events in long-term follow-up among patients who had CMV infection during the first year after the intervention and those who did not present it, using the Kaplan-Meier method, the log rank test and the Cox regression. The main study outcome was total mortality after HT. Other outcomes analyzed were cardiac allograft vasculopathy, heart failure hospitalization, acute graft rejection and neoplasms.

RESULTS:

The overall incidence rate of any CMV infection during the first year after HT was 81.5 episodes per 100 patient-years (95% confidence interval [95% CI] 69.9-99.4). The asymptomatic CMV infection incidence rate was 71.9 per 100 patient-years (95% CI 61.1 - 84.0) and the CMV disease incidence rate was 9.6 per 100 patient-years (95% CI 5, 9-14.7). In the multivariate analysis, the donor and recipient CMV serologic status

(hazard ratio [HR] 1.92, 95% CI 1.2-3.09, $p = 0.007$), the recipient age (HR 1.02, 95% CI 1.00-1.1, $p = 0.02$), diabetes mellitus (HR 1.86, 95% CI 1.4-3.05, $p = 0.01$), pre-transplant circulatory support (HR 1.59, 95% CI 1.06-2.38, $p = 0.03$) and the use of tacrolimus (HR 1.64, 95% CI 1.13-2.36, $p = 0.009$) were independently associated with increased risk of CMV infection. CMV infection during the first year after transplantation was not associated with worse transplant outcomes in terms of mortality, incidence of heart failure, cardiac allograft vasculopathy, acute rejection, or neoplasms. There was also no significant prognostic influence of donor and recipient CMV serologic status.

CONCLUSIONS:

Asymptomatic CMV infection is a common complication during the first year after HT. However, in our series, the progression to CMV disease was low, which could be explained by the widespread use of universal prophylaxis, as well as by the use of preemptive therapy. The donor and recipient CMV serologic status, recipient age, diabetes mellitus, pre-transplant circulatory support and the use of tacrolimus were independent risk factors for CMV infection after HT. CMV infection during the first year after transplantation was not associated with a worse prognosis in the long term follow-up and the donor and recipient CMV serologic status did not influence the prognosis after HT.

INTRODUCCIÓN

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO.

A. BIOLOGÍA Y PATOGENIA DEL CMV.

Biología

El citomegalovirus humano (CMV), denominado Herpesvirus Humano 5 (HHV-5) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, del inglés *International Committee on Taxonomy of Viruses*), pertenece a la subfamilia *Betaherpesvirinae*, familia *Herpesviridae*(1).

Los viriones de la familia *Herpesviridae* presentan una arquitectura común, que se caracteriza típicamente por incluir las siguientes estructuras (enumeradas del interior al exterior de la partícula): el *core*, que contiene el genoma del virus, una molécula linear de ADN bicatenario; la nucleocápside icosaedrica de aproximadamente 100- 110 nm de diámetro formada por 12 pentámeros y 150 hexámeros; el tegumento, de aspecto amorfo y a veces asimétrico, que está compuesto por fosfoproteínas (*pp*) y rodea la cápside; y la membrana, una bicapa lipídica polimórfica que contiene insertados múltiples complejos de glicoproteínas (*gp*) del virus que actúan como receptores y mediadores de la entrada del virus en las células que infectan (2). Los viriones maduros del CMV son esféricos y miden entre 150 y 200 nm de diámetro.

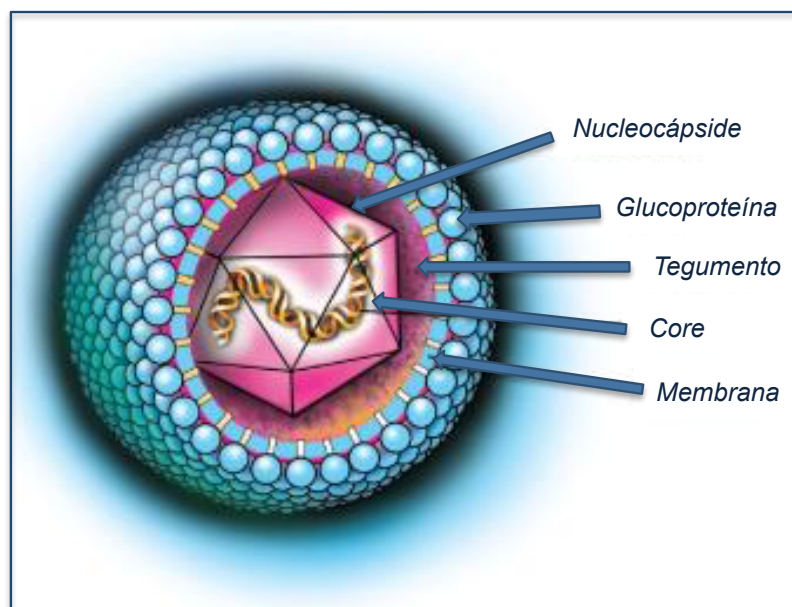


Figura 1. Esquema del citomegalovirus.

La infección primaria por CMV ocurre en las primeras dos décadas de la vida, ya sea como infección asintomática (infección crónica de bajo grado) o como un síndrome de mononucleosis. Posteriormente el virus permanece en estado de latencia con bajos niveles de persistencia viral, dentro de los monocitos periféricos/macrófagos, neutrófilos, linfocitos, músculo liso, células mesenquimatosas, células endoteliales y células epiteliales (3). Los monocitos y las células CD13 positivo son el principal reservorio en donde la replicación es completa y a través de estas células se diseminan por la sangre (4).

El CMV también infecta fibroblastos, células del músculo liso y células endoteliales, localizadas en médula ósea, hígado, riñón, tracto gastrointestinal, pulmones y cerebro. En los herpesvirus humanos, los procesos de replicación y transcripción se llevan a cabo en el núcleo de las células huésped. El virus entra a la célula huésped por fusión de la envoltura del virus con la membrana celular o vía fagocitosis.

La expresión genómica de CMV se lleva a cabo en una cascada de 3 fases. En primer lugar se expresan los genes α o IE (*“immediate early”*), se originan los primeros ARNm (ácido ribonucleico mensajero) en cuya síntesis parecen intervenir ARN polimerasas celulares. En esta primera fase se sintetizan las proteínas α , que conducen al virus al ciclo lítico, con actividad fundamentalmente reguladora de la replicación y transcripción de los genes *“early”* de la segunda fase, que codifican para las proteínas β , con función enzimática reguladora de la replicación del ADN y expresión final de los genes de la tercera fase que codifican para las proteínas γ . Éstas son las proteínas estructurales del virión, entre las cuales se encuentran las *gp*, principales implicadas en

la producción de anticuerpos neutralizantes, las proteínas de la cápside y las proteínas del tegumento, entre las que destaca la *pp65 (ppUL83)*, principal diana para la producción de anticuerpos monoclonales usados en las pruebas diagnósticas de antigenemia.

En la infección latente no se produce una nueva progenie de virus, ya que algunos genes IE están reprimidos probablemente para evadir la respuesta inmune. Periódicamente, el CMV puede reactivarse y producir un nuevo ciclo lítico (5).

Patogénesis

Una carga viral elevada se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad por CMV en todo tipo de pacientes. La infección primaria es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV en el paciente sometido a trasplante de órgano sólido (TOS).

Las vías de entrada de CMV suelen ser el epitelio genitourinario, el tracto digestivo superior y el tracto respiratorio. Los leucocitos y el endotelio vascular parecen jugar un papel importante en la diseminación de CMV en el sujeto infectado. El CMV permanece en estado latente en individuos inmunocompetentes. Tanto la inmunidad humoral como la celular y las células *natural killer* (NK) están implicadas en el control de la infección. Mientras que la primera parece prevenir la progresión a enfermedad por CMV, ya que reduce el grado de replicación viral, la mayor gravedad parece relacionarse más con afectación severa en la inmunidad celular.

La infección por CMV induce la formación de anticuerpos específicos inmunoglobulinas (Ig) M, A y G, que aparecen casi a la vez que la excreción del virus por saliva y orina. Los anticuerpos tipo IgM pueden persistir durante 2-8 meses en situaciones normales, mientras que los IgA pueden ser detectables hasta 1 año después. En pacientes inmunodeprimidos, la producción de IgM puede no darse a valores detectables. Los anticuerpos tipo IgG también aparecen pronto tras la primoinfección, durante la que incrementa su título, disminuyendo después y, habitualmente, perdurando de por vida. Los anticuerpos IgG neutralizantes se dirigen fundamentalmente frente a las *gp* de envoltura *gpB* y *gpH*.

La inmunidad celular, por otro lado, es crucial en el control de la infección por CMV. Las principales dianas de los linfocitos T CD8+ y CD4+ son las proteínas virales *pp65* (*pUL83*) y la proteína IE1.

Los diferentes síndromes asociados a enfermedad por CMV que se presentan principalmente en sujetos inmunodeprimidos no se deben de forma directa a la replicación del virus en el órgano afectado, sino a los factores solubles como citocinas producidas por el sistema inmune (6).

B. DEFINICIONES.

Es importante estandarizar la nomenclatura utilizada en relación con la infección por CMV (7-9).

Infección o replicación se define como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales (antigenemia) o ácido desoxirribonucleico (ADN) o ARNm de CMV en cualquier líquido o tejido corporal. La **infección primaria** ocurre cuando se detecta CMV en un individuo previamente seronegativo. La **infección persistente** se refiere a la detección de CMV en cultivo o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) o antigenemia, durante un período prolongado, en pacientes asintomáticos. **Infección recurrente** es la nueva detección de CMV por lo menos 4 semanas tras el control de la primera infección. La infección recurrente puede ser el resultado de la reactivación de un virus latente (endógeno) o reinfección (exógena). La **reactivación** se define como la detección de una cepa de CMV que es la misma que la cepa que había causado la infección original y la **reinfección** se refiere a la detección de una cepa diferente.

Se define **viremia** como el aislamiento de CMV en un hemocultivo. El término **antigenemia** se refiere a la detección directa del antígeno pp65 de CMV en leucocitos de sangre periférica, principalmente neutrófilos. Se define **ADNemia** y **ARNemia** como la detección de ADN y ARN de CMV, respectivamente, en muestras de plasma, sangre completa o leucocitos.

Se considera que existe **enfermedad por CMV** cuando el sujeto infectado

presenta síntomas o signos (síndrome viral o afectación visceral). El **síndrome viral** se define como la presencia de fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ (durante al menos 2 días en un período de 4 días), asociado con la presencia de leucopenia, trombocitopenia o un aumento de transaminasas, junto con la detección de infección por CMV en sangre.

La afectación visceral por CMV se manifiesta por la presencia de síntomas y signos en el órgano afectado. Las más comunes son la neumonía, enfermedad digestiva, hepatitis, encefalitis, retinitis, nefritis, cistitis, miocarditis y pancreatitis. Se define como **enfermedad probable** la presencia de síntomas clínicos compatibles con la presencia de replicación viral. El diagnóstico preciso requiere la presencia de una condición clínica- analítica compatible con la presencia de lesiones histológicas en biopsias y/o cultivos positivos para CMV. La detección de CMV mediante PCR en muestras de tejido no se considera diagnóstico. Los cultivos de sangre y orina para virus tienen un papel limitado en el diagnóstico de la enfermedad. La inmunotinción aumenta la sensibilidad de las pruebas histológicas. La identificación de los cuerpos de inclusión o antígenos virales en biopsias por inmunohistoquímica o en muestras de lavado broncoalveolar (LBA) por inmunocitoquímica puede mejorar el valor predictivo positivo de los cultivos. En el diagnóstico de la neumonía por CMV, se acepta la detección del virus en muestras de LBA. Sin embargo, los cultivos positivos de muestras de LBA no siempre se correlacionan con la enfermedad. En pacientes con hepatitis o infección gastrointestinal, el diagnóstico de la enfermedad por CMV invasiva debe ser confirmada por inmunohistoquímica o hibridación in situ de ADN.

Para el diagnóstico de la enfermedad del sistema nervioso central (SNC), se acepta la detección de CMV por cultivo o PCR en muestras de líquido cefalorraquídeo

(LCR). El diagnóstico de retinitis se basa en la presencia de lesiones típicas observadas durante el examen oftalmológico. En estos casos, el valor diagnóstico de la carga viral en sangre o plasma o en otras pruebas de laboratorio como predictores de enfermedad por CMV ocular es baja, a pesar de que pueden ser positivos antes o en el momento del diagnóstico.

La presencia de CMV en la orina de pacientes con disfunción renal o síndrome miccional es insuficiente para diagnosticar enfermedad en el órgano.

La **profilaxis universal** consiste en administrar un fármaco antiviral eficaz para prevenir el desarrollo de infección y/o enfermedad por CMV en pacientes de riesgo, si no hay sospecha clínica ni datos microbiológicos que indiquen infección. La **terapia anticipada** consiste en iniciar tratamiento antiviral preventivo en pacientes asintomáticos en los que se detecta replicación de CMV.

C. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR CMV.

La infección por CMV es un problema importante en el TOS, que aumenta la morbilidad y la mortalidad después del trasplante. (10) Más del 75% de los pacientes sometidos a TOS desarrollará la infección primaria, reactivación o reinfección por CMV (11).

En receptores de trasplante cardíaco (TC), la incidencia de infección por CMV oscila entre el 9% y 35%, y la enfermedad por CMV se desarrolla en aproximadamente el 25% de los pacientes (12).

Existen varios factores implicados en la susceptibilidad del paciente a la infección por CMV: 1) estado inmunológico del donante y el receptor (citado como D/R); 2) el tipo de trasplante; y 3) dosis, duración y secuencia del tratamiento inmunosupresor (8,11,13,14).

Estado inmunológico del donante y el receptor

El trasplante de un órgano seropositivo a un receptor seronegativo (D+/ R-) ha demostrado ser el principal factor de riesgo para la enfermedad por CMV. (14) El riesgo de infección por CMV se considera moderado para pacientes D+/ R+ y D-/ R+, mientras que los pacientes D-/ R- presentan menor riesgo de infección por CMV.

Tipo de trasplante

El riesgo de infección y enfermedad por CMV también varía dependiendo del órgano trasplantado. Los receptores de pulmón, intestino delgado y páncreas presentan un riesgo más elevado, los de hígado y corazón un riesgo intermedio, y los receptores de riñón tiene el menor riesgo (15). Los receptores de trasplante combinado (pancreático- renal, cardiopulmonar) presentan mayor riesgo que los receptores de un único órgano (16).

Tratamiento inmunosupresor

El uso de anticuerpos antilinfocitarios para la terapia de inducción, o para tratar el rechazo, aumenta la tasa de infección por CMV de tres a cuatro veces, especialmente en pacientes seropositivos (4). El mecanismo puede estar relacionado con fiebre y la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , del inglés *tumor necrosis factor alpha*), la disminución de linfocitos T colaboradores y la inversión del cociente CD4/ CD8.

El anticuerpo monoclonal anti-CD25 basiliximab no se ha asociado con un mayor riesgo de infección o enfermedad por CMV. Sin embargo, se ha demostrado que alemtuzumab (17) es un factor de riesgo cuando se usa para tratar el rechazo en receptores de TC. La ciclosporina, tacrolimus y prednisona en dosis convencionales no reactivan normalmente el CMV latente, aunque pueden reactivar la replicación.

Los fármacos inhibidores de la mTOR (*mammalian target of rapamycin*), sirolimus y everolimus (18,19) se han asociado con una menor incidencia de infección por CMV en comparación con los regímenes que incluyen ciclosporina o azatioprina.

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD POR CMV		
Evento	Riesgo	Comentarios
Situación serológica de donante y receptor		
D+/R+	Moderado (15-20% sin profilaxis)	Puede producirse enfermedad por CMV por: – Reactivación: dependerá de la intensidad de la inmunosupresión, del tipo de injerto y de la coinfección por otros virus. – Infección transmitida por el donante: dependerá de la concordancia de los genotipos de gpH o gpB del donante y receptor.
D-/R+	Moderado (15-20% sin profilaxis)	Se produce enfermedad por CMV por reactivación que dependerá de la intensidad de la inmunosupresión, del tipo de injerto y de la coinfección por otros virus.
D+/R-	Alto (superior al 50% sin profilaxis o en torno al 20% con profilaxis)	El riesgo y espectro clínico de la enfermedad por CMV se modifica en función de la profilaxis administrada. La replicación de CMV en el injerto está potentemente inducida por la aparición de rechazo agudo del injerto.
D-/R-	Muy bajo (cercano al 0%)	Puede producirse enfermedad por CMV por infección exógena (persona-persona y transfusiones).
Inmunosupresión		
Inducción		
– OKT3	Incremento de riesgo	Inducción de linfopenia profunda.
– Globulinas antilinfocitarias	Incremento de riesgo	Inducción de linfopenia profunda.
– Basiliximab y daclizumab	Controvertido. Probablemente escaso incremento en el riesgo	
– Alemtuzumab	No incremento en el riesgo como tratamiento de inducción, pero incremento del riesgo cuando se usa en tratamiento de rechazo	Inducción de linfopenia profunda.
Mantenimiento		
– Inhibidores de calcineurina	Incrementan la tasa de replicación del virus	Usados como referencia de inmunosupresión en los estudios actuales para evaluar el efecto sobre el riesgo de otros inmunosupresores.
– Azatioprina		Muy poco utilizada en la actualidad.
– Micofenolato	Incremento del riesgo de enfermedad (especialmente digestiva) en pacientes con trasplante renal	
– Inhibidores de la mTOR	Efecto protector del desarrollo de enfermedad por CMV	Probable interferencia en la síntesis de las proteínas de los viriones por inhibición de las cinasas.
Tipo de órgano trasplantado	Mayor riesgo en: – Trasplante intestinal – Trasplante pulmonar – Trasplante de páncreas – Trasplante multivisceral	Depende de la cantidad de tejido linfoide del injerto trasplantado con mayor cantidad de viriones de CMV.
Coinfecciones virales	Mayor riesgo de enfermedad por CMV cuando se produce replicación de HHV6 y HHV7.	Facilitan la replicación de CMV debido a la secreción de citocinas (especialmente TNF α) durante la infección.
Rechazo agudo del injerto	Incremento en el riesgo de enfermedad por CMV.	Facilitan la replicación de CMV en el injerto debido a la secreción de citocinas (especialmente TNF α) durante el rechazo.

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad por CMV tras el trasplante.
(Modificado de *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(Supl 6):11-17)

D. DIAGNÓSTICO, MONITORIZACIÓN VIROLÓGICA E INMUNOLÓGICA.

Los receptores de TC deben ser sometidos a una monitorización virológica con el fin de detectar infección por CMV (9). Ninguna de las técnicas disponibles en la actualidad son universalmente válidas (20,21), por lo que se debe seleccionar cada técnica de acuerdo con el objetivo clínico específico, características de los pacientes y la disponibilidad en el laboratorio.

Evaluación pretrasplante

Se debe realizar una serología para CMV antes del trasplante, tanto en el donante como en el receptor. Debe utilizarse un método específico y sensible basado en la detección de anticuerpos IgG. Las técnicas que detectan simultáneamente anticuerpos IgM no añaden sensibilidad y pueden producir falsos positivos o valores incorrectos (22).

Si el donante o el receptor son seronegativos en la evaluación pretrasplante y ha transcurrido un intervalo de tiempo significativo entre el screening y el trasplante, se deberá repetir la serología en el momento del trasplante.

Diagnóstico virológico postrasplante

El diagnóstico virológico postrasplante pretende detectar tanto la replicación viral asintomática como la enfermedad por CMV. En este sentido, las pruebas

serológicas no tienen ninguna utilidad en este periodo y no se deben utilizar para monitorizar a estos pacientes. Los cultivos, la detección de antígenos y los métodos moleculares son particularmente útiles en este periodo (20,21).

La prueba de antigenemia se basa en el empleo de anticuerpos monoclonales para detectar la proteína viral del tegumento *pp65*, producto del gen *UL83*, que es el antígeno viral mayoritario presente en leucocitos de sangre periférica durante la infección por CMV (23). Se trata de una prueba semicuantitativa, útil para el diagnóstico de la enfermedad clínica, inicio de terapia anticipada y monitorización de la respuesta al tratamiento (24,25). A pesar de ser una técnica relativamente sencilla y muy estandarizada para el seguimiento y manejo de la infección por CMV en trasplantados, la labilidad de la muestra de sangre, que debe ser procesada en pocas horas, la deficiente interpretación de ésta en pacientes neutropénicos, y la mayor sencillez y grado de automatización de las técnicas moleculares cuantitativas recientes, que además no están sujetas a los inconvenientes de la antigenemia, han obligado a muchos laboratorios a sustituir las clásicas pruebas de antigenemia por la ADNemia para el control de la infección por CMV en el paciente trasplantado.

Hoy en día, la PCR es la técnica molecular más empleada para la cuantificación de ADN de CMV en muestras clínicas. Concretamente, la PCR en tiempo real es el método de elección para llevar a cabo este propósito (26). Actualmente hay métodos moleculares completamente automatizados para determinación de carga viral de CMV. El empleo de plasma en lugar de sangre completa ha sido recomendado por su mayor correlación con replicación activa de CMV, ya que la detección de ADN de CMV en sangre completa puede reflejar solamente la presencia del virus en los linfocitos

donde CMV permanece en estado de latencia tras la infección primaria (27). A pesar de que son muchos los trabajos que han intentado establecer un punto de corte de la carga viral que sea pronóstico del riesgo de enfermedad por CMV en el período postrasplante para instaurar terapia anticipada, hay gran variabilidad de resultados entre técnicas y/o laboratorios. En muchos casos se recomienda, más que un valor absoluto, determinar la variación durante la monitorización (8). La experiencia y observación clínica junto con un adecuado algoritmo de seguimiento acordado entre virólogos y médicos han permitido, en muchos hospitales, establecer puntos de corte de ADNemia para la instauración de terapia antiviral anticipada.

Diagnóstico de enfermedad tisular invasiva

El diagnóstico definitivo de enfermedad tisular invasiva se basa en la detección de CMV en la muestra de tejido, con la excepción de la afectación del SNC y la retinitis. La identificación de cuerpos de inclusión o antígenos virales en material de biopsia por inmunohistoquímica es el método de elección para el diagnóstico de enfermedad invasiva. El diagnóstico de enfermedad tisular invasiva por CMV, como hepatitis o infección gastrointestinal, debe confirmarse mediante inmunohistoquímica o hibridación in situ de ADN (7).

Se ha sugerido que la cuantificación de ADN de CMV en LBA puede predecir la neumonía por CMV. Aunque se ha visto que pacientes con carga viral elevada en LBA se correlacionan con enfermedad respiratoria, no hay resultados concluyentes (26,28). Por la posibilidad de contaminación con la saliva, vía de excreción principal de CMV, la

carga viral en LBA debe ser mayor que la determinada en lavados faríngeos para demostrar replicación local del CMV en el tracto respiratorio inferior que permita adscribirle un papel etiológico en la neumonía (28).

La enfermedad del SNC es extremadamente rara. En ausencia de grandes estudios clínicos, la presencia de ADN de CMV en el LCR probablemente representa enfermedad por CMV y requiera tratamiento. El diagnóstico de retinitis se basa en el examen oftalmológico; la carga viral en sangre, plasma, u otras pruebas de laboratorio rara vez son útiles como predictores de retinitis por CMV, a pesar de que pueden ser positivos antes o en el momento del diagnóstico. Una carga viral positiva en humor vítreo puede ser útil para orientar el diagnóstico de retinitis.

Monitorización virológica para la instauración de terapia anticipada

Muchos grupos de trasplante han utilizado la terapia anticipada como estrategia preventiva en lugar de la profilaxis universal o la basada en factores de riesgo. Esta estrategia sólo debe utilizarse en centros que dispongan de métodos de cuantificación de la carga viral. Aunque tanto la antigenemia como la ADNemia son útiles para este propósito, se recomienda utilizar la ADNemia, siendo recomendable obtener los resultados en las primeras 24 horas.

Se recomienda realizar una determinación semanal durante el período de mayor riesgo. Un valor cercano al punto de corte exige realizar un seguimiento más estrecho del paciente (21). Debido a la falta de estandarización de la antigenemia y la ADNemia, es controvertido establecer un punto de corte para el inicio de la terapia anticipada.

Por esta razón, los valores umbral de estas técnicas deben ser determinados por cada grupo de trasplante e individualizados para cada paciente.

Monitorización de la respuesta al tratamiento

Salvo en circunstancias excepcionales, como en el caso de enfermedad del SNC, es necesario utilizar pruebas cuantitativas para monitorizar la respuesta al tratamiento. Los métodos moleculares parecen ser más apropiados que la antigenemia en este contexto, y se recomienda repetir el test con una frecuencia semanal durante el tratamiento. Incrementos en los niveles de antigenemia 24-48 horas tras el inicio de la terapia no significa necesariamente que el tratamiento haya fracasado (21). El objetivo debe ser alcanzar resultados negativos de antigenemia o ADNemia al final de la segunda o tercera semana de tratamiento. Un incremento o mantenimiento en los niveles de antigenemia o ADNemia durante la terapia pueden indicar la presencia de resistencia, aunque también puede ser debido a factores dependientes del huésped.

Detección de resistencias a antivirales

Los niveles de antigenemia o ADNemia se incrementan con frecuencia durante las primeras dos semanas de tratamiento, por lo que en este período no se recomienda realizar estudios de resistencia (8). En los pacientes que responden lentamente al tratamiento, deberían determinarse los niveles plasmáticos de ganciclovir (GCV), así como estudiar la inmunidad CMV- específica.

Clásicamente, las pruebas de determinación de resistencia a antivirales se

realizaban mediante técnicas fenotípicas sobre cultivos celulares, lo cual tenía el inconveniente, entre otros, de su lentitud (26).

Dado que se han identificado las mutaciones responsables de la resistencia a los antivirales más comúnmente usados en la infección por CMV, los métodos genotípicos de secuenciación para la identificación de estas mutaciones se consideran de elección por su mayor simplicidad y facilidad (26). Esto se ha demostrado para la detección de la resistencia a GCV, que se debe a mutación del gen *UL97*, que codifica para la ADN polimerasa viral (29). En las tablas 2 y 3 se resumen las mutaciones más frecuentes asociadas con la resistencia del CMV a agentes antivirales, así como su interpretación y el manejo recomendado para cada tipo de mutación.

MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA DEL CMV A ANTIVIRALES		
Gen estudiado	Antivirales	Codones asociados con resistencia
UL54	FOS	495, 700, 715, 756, 838
	GCV, CDV	301, 408, 410, 412, 413, 501, 503, 513, 516, 521, 522, 545, 987
	GCV, FOS	776, 781, 787, 802, 809, 821
	GCV, FOS, CDV	588, 812, 813, 834, 841, 981
	CDV	805
UL97	GCV	405, 460, 466, 520, 590-607
	Maribavir	353, 397, 409, 411

Tabla 2. Principales mutaciones asociadas a resistencia del citomegalovirus a los antivirales.
(Modificado de *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(10):735-758)

NIVELES DE RESISTENCIA A GANCICLOVIR EN MUTACIONES EN UL 97

Mutaciones (ejemplos)	GCV IC ₅₀ ratio*	Interpretación	Actitud
M460V, H520Q, A594V, L595S, C603W	5-10	Resistencia de alto grado	Cambio a FOS
C592G, A594T, L405P	2-3	Resistencia de bajo grado	Aumento de dosis de GCV. Estudiar mutaciones en <i>UL54</i> ; si está presente una mutación que confiere resistencia a GCV cambiar a FOS
N597D, L600I	<2	Resistencia insignificante	Continuar con GCV
Q449K, H469Y, D605E	<1,5	No resistencia a GCV	Continuar con GCV

*IC₅₀ cepa viral del paciente/IC₅₀ cepa viral salvaje de referencia (número de veces que aumenta la IC₅₀ de la cepa del paciente respecto a la IC₅₀ de la cepa salvaje, necesaria para inhibir el crecimiento del virus).

Tabla 3. Diferentes niveles de resistencia a ganciclovir (GCV) en mutaciones en *UL97*.
(Modificado de *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(10):735-758)

Monitorización inmunológica

La respuesta inmunitaria T frente al CMV es esencial en el control de la replicación viral. Se dispone de varios métodos de laboratorio para la cuantificación y tipificación funcional ex vivo de linfocitos T CD8+ y T CD4+ CMV-específicos (tabla 4). Los métodos que emplean multímeros antígeno leucocitario humano (HLA)- péptido permiten determinar el número de linfocitos T que reconocen un determinado epítipo viral, pero no informan de su funcionalidad. Contrariamente, los métodos basados en la cuantificación de poblaciones T que expresan determinadas proteínas de superficie (CD3/CD4/CD8/CD27/CD28/CCR5/CD62L/CD69/CD107a-b/PD-1) y/o intracelulares como interleucina 2 (IL-2), interferón-gamma (IFN γ) o TNF α en respuesta a un estímulo viral permiten la cuantificación de linfocitos T antígeno-específicos funcionales. La técnica ELISPOT no distingue entre T CD4+ y T CD8+ y sólo puede evaluar un único marcador funcional (IFN γ o TNF α , habitualmente). El QuantiFERON[®]-CMV (Cellestis Ltd., Melbourne, Australia) permite estimar la respuesta mediada por linfocitos T CD8+ frente a epítipos inmunogénicos de CMV (contenidos en IE-1, IE-2, pp65, pp50, pp150,

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

gB, US2, US6, UL16 y UL18) presentados por un amplio espectro de especificidades HLA, a través de la cuantificación de IFN γ . Ninguno de estos ensayos, a excepción del QuantiFERON[®]- CMV, está estandarizado (30-32).

MÉTODOS INMUNOLÓGICOS PARA EL ESTUDIO DE LA RESPUESTA MEDIADA POR LINFOCITOS T FRENTE A CMV				
Características	Múltiplos HLA- péptido	ICS	ELISPOT	QuantiFERON [®] -CMV
Muestra/ volumen	CMNSP/0,5-1 ml	SC o CMNSP/1-2 ml	CMNSP/10 ml	SC/3-5 ml
Duración	1-2 h	8-10 h	24-48 h	24-48 h
Antígeno	Péptido individual (pp65, IE-1, pp50)	Péptido individual/librería de péptidos/lisado/proteínas recombinantes/células dendríticas infectadas con CMV- VR-1814	Péptido individual/librería de péptidos/lisado/proteínas recombinantes/células dendríticas infectadas con CMV- VR-1814	Combinación de péptidos pp65/ gB/IE-1/pp50
Conocimiento previo del epítipo	Sí	No	No	No
Distingue T CD4+ de T CD8+	Sí	Sí	No	Péptidos diseñados para estimular a CD8+
Análisis funcional	No (sólo si se combina con ICS)	Sí	Sí	Sí
Análisis fenotípico	Sí	Sí	No	No
Conocimiento previo de HLA necesario	Sí	No	No	No
Comentarios: – Ventajas (V) – Limitaciones (L)	(V) Resultados en 1-2 h (L) Requiere citómetro de flujo (L) No estandarizado	(V) Caracterización cuali y cuantitativa (L) Requiere citómetro de flujo (L) No estandarizado	(V) Permite congelación de muestras y su envío a laboratorio de referencia (L) Requiere purificar CMNSP (L) No estandarizado	(V) Aprobado en Europa (V) Fácil de hacer y mínima manipulación (L) Sensible a linfopenia (L) No cubre a pacientes con HLA

Tabla 4. Métodos inmunológicos para el estudio de la respuesta mediada por los linfocitos T frente al CMV. (Modificado de *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(Supl 6):28-32)

La monitorización conjunta virológica e inmunológica de la infección por el CMV podría permitir individualizar y optimizar los tratamientos antivirales. Se han publicado varios estudios clínicos que han utilizado la monitorización inmunológica para determinar el riesgo de enfermedad por CMV y la viremia. La mayoría de los estudios han cuantificado sólo IFN γ o en combinación con otras citoquinas o moléculas de la superficie celular, e incluyeron tanto receptores seropositivos como seronegativos. La frecuencia de monitorización en estos estudios ha sido variable; los pacientes de alto riesgo se monitorizaban al finalizar la profilaxis y los sometidos a terapia anticipada

semanal o mensualmente. Los datos obtenidos sugieren que la monitorización inmunológica puede ser de utilidad en combinación con la monitorización de la carga viral. Se necesitan estudios clínicos que demuestren que el cambio en el manejo del paciente basado en los resultados de un test inmunológico es factible, seguro y coste-efectivo. En la tabla 5 se resumen los potenciales escenarios clínicos para el uso de métodos inmunológicos en estos pacientes.

Los métodos inmunológicos también pueden tener utilidad en la estratificación del riesgo de los pacientes antes del trasplante. En un estudio, la determinación de la inmunidad de células T antes del trasplante pudo predecir la replicación del CMV tras el mismo (33).

ESCENARIOS CLÍNICOS POTENCIALES PARA EL USO DE MÉTODOS INMUNOLÓGICOS		
Escenarios clínicos	Métodos	Manejo clínico potencial
D+/R- y R+ al finalizar la profilaxis	QTF, ELISPOT, ICS	Resultado negativo: prolongar profilaxis. Resultado positivo: no más profilaxis.
D+/R- y R+ durante terapia anticipada	QTF, ELISPOT, ICS	Resultado puede guiar la frecuencia de monitorización de carga viral y los umbrales para inicio de terapia antiviral.
Postratamiento de rechazo agudo	ICS	Resultado negativo: reiniciar profilaxis o monitorizar carga viral. Resultado positivo: no más intervención.
Finalización reciente de terapia de enfermedad por CMV o viremia (predicción de recaída)	No estudios	Resultado negativo: profilaxis secundaria. Resultado positivo: no más terapia.
Estratificación de riesgo en pacientes antes del trasplante	ICS, QTF	Resultado positivo: asumir estatus inmunológico positivo para CMV.

Tabla 5. Escenarios clínicos potenciales para el uso de métodos inmunológicos.
(Modificado de *Transplantation*. 2013 Aug 27;96(4):333-60)

ASPECTOS DESTACADOS

- La infección por CMV es un problema importante en el TOS, que aumenta la morbilidad y la mortalidad después del trasplante.
- En receptores de TC, la incidencia de infección por CMV oscila entre el 9% y 35%, y la enfermedad por CMV se desarrolla en aproximadamente el 25% de los pacientes.
- Existen varios factores implicados en la susceptibilidad del paciente a la infección por CMV: 1) estado inmunológico del donante y el receptor; 2) el tipo de trasplante; y 3) dosis, duración y secuencia del tratamiento inmunosupresor.
- Los receptores de TC deben ser sometidos a una monitorización virológica con el fin de detectar infección por CMV. Se debe seleccionar la técnica diagnóstica de acuerdo con el objetivo clínico específico, características de los pacientes y la disponibilidad en el laboratorio.
- Hoy en día, la PCR en tiempo real es el método de elección para el diagnóstico virológico postrasplante.
- El diagnóstico definitivo de enfermedad tisular invasiva se basa en la detección de CMV en la muestra de tejido. La identificación de cuerpos de inclusión o antígenos virales en material de biopsia por inmunohistoquímica es el método de elección para el diagnóstico de enfermedad invasiva.
- La monitorización conjunta virológica e inmunológica de la infección por CMV podría permitir individualizar y optimizar los tratamientos antivirales.

E. EFECTOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE LA INFECCIÓN POR CMV.

La infección por CMV en receptores de TC puede dar lugar a importantes efectos adversos, que han sido clasificados como directos e indirectos (7,34) (Figura 2). Los efectos directos de la infección por CMV se relacionan con altas tasas de replicación viral, y pueden presentarse como síndrome viral o como enfermedad tisular invasiva (7,11,35,36). Los efectos indirectos son principalmente consecuencia de la interacción entre el virus y el sistema inmune del receptor (12,37). Estos efectos indirectos, a diferencia de la enfermedad por CMV, se relacionan más probablemente con la presencia de replicación viral de bajo nivel durante períodos prolongados.

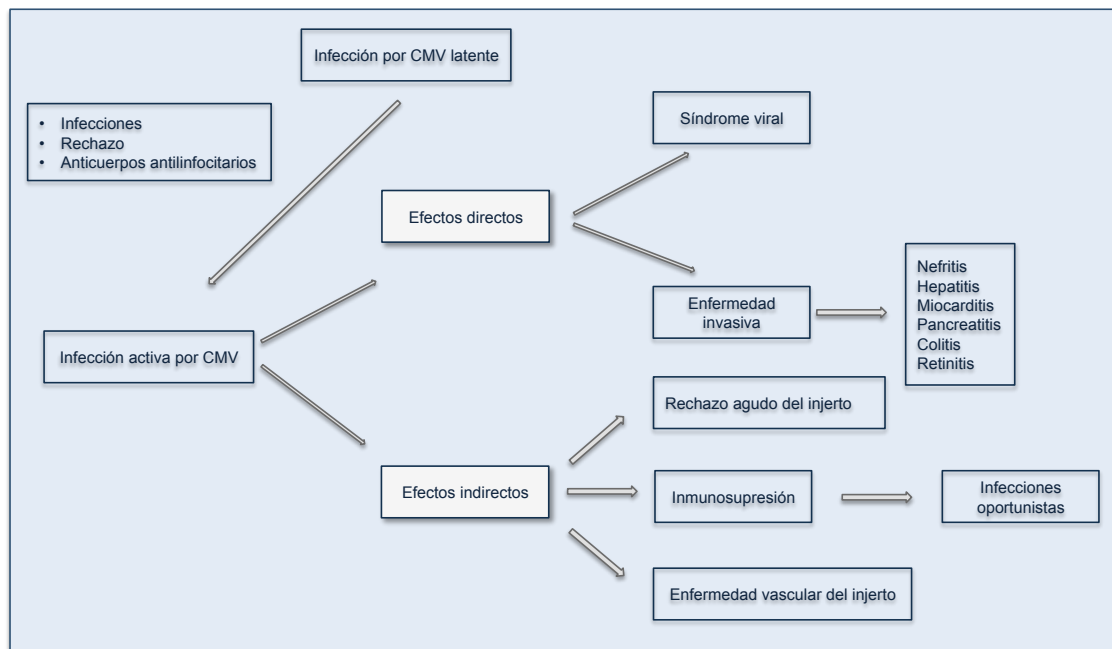


Figura 2. Efectos directos e indirectos de CMV.
(Modificado *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Jan;26(1):38-47)

E.1. EFECTOS INDIRECTOS DE LA INFECCIÓN POR CMV

E.1.1. FACTORES PATOGENICOS IMPLICADOS EN LOS EFECTOS INDIRECTOS

En los pacientes trasplantados se han descrito varios factores patogénicos para explicar la relación del CMV con la aparición de efectos indirectos. Uno de estos factores consiste en la capacidad del virus para producir una actividad inmunosupresora sobre el huésped (tabla 6), la cual se produce como consecuencia de los mecanismos empleados por el CMV para eludir la respuesta inmune y facilitar su permanencia en estado latente en las células del huésped.

Entre estos mecanismos se encuentra una inhibición de la expresión de moléculas HLA de clase I y clase II sobre las células T y las células presentadoras de antígeno, lo que produce una interferencia en la presentación del antígeno por las células infectadas y, por tanto, evitando su reconocimiento por los linfocitos T-CD8+ (38,39).

Además de reducir la expresión HLA, el CMV codifica varias proteínas que inhiben la presentación de péptidos por las células presentadoras de antígeno, limitando, por lo tanto, la activación de la respuesta específica de células T frente al CMV. De la misma forma, en estudios in vitro se ha evidenciado cómo el CMV puede producir directamente una inhibición de la proliferación de células T activadas, así como incrementar su apoptosis (mediante la expresión del receptor de muerte celular programada, PD-1) y reducir la capacidad para la secreción de IL-2 e IFN γ (40).

Igualmente, el CMV puede ejercer un efecto inmunosupresor sobre el huésped mediante el estímulo de la expresión de receptores Fc sobre la superficie de las células infectadas, lo que permitiría a estas células eludir la unión con las Ig así como la unión al sistema del complemento.

Por otro lado, el CMV ha desarrollado mecanismos de escape frente a la acción de las células NK, las cuales juegan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria del huésped frente al CMV. Entre estos mecanismos se encuentra la expresión de proteínas codificadas en la región UL del genoma del virus, como la UL16 o la UL1418,9, las cuales interfieren en la expresión de las células NK.

Finalmente, la infección por CMV favorece la desestructuración del citoesqueleto de los macrófagos y estimula la secreción del factor inhibidor de la migración de macrófagos, lo cual dificulta la circulación de macrófagos empeorando la respuesta inmunitaria innata (41).

EFFECTOS INMUNOSUPRESORES DE LA INFECCIÓN POR CMV	
Mecanismo de acción	Efecto inmunosupresor
Inhibición expresión moléculas HLA clases I y II	Dificultad de reconocimiento por linfocitos T-CD8+
Codificación de proteínas que inhiben presentación	Limitación en activación de respuesta específica de células T frente al CMV
Limitación de la capacidad de secreción de IL-2 e ITF- γ	Debilidad actividad antígeno-específica y actividad citotóxica de células T
Estímulo expresión receptores Fc	Eludir la unión con las inmunoglobulinas y complemento a las células infectadas
Expresión de proteínas codificadas en la región UL del genoma del CMV	Protección contra actividad de células <i>natural killer</i>
Síntesis factor inhibidor migración macrófagos. Ruptura citoesqueleto macrófagos	Limitación de migración macrófagos a áreas de inflamación

Tabla 6. Efectos inmunosupresores de la infección por CMV.
(Modificado de *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Dec;29 Suppl 6:6-10)

En contraste con estos efectos inmunosupresores, otros efectos indirectos como el rechazo del injerto se podrían explicar por una actividad inmunoactivadora del virus sobre el huésped. Ello podría explicarse porque la replicación del CMV estimularía la síntesis de receptores de Ig y moléculas de adhesión así como glucoproteínas similares a los antígenos HLA de clase I. En esta situación, además, se favorece la producción de citocinas inflamatorias que aumentan la expresión de antígenos HLA de clase I en las células endoteliales del injerto (42). Toda esta cascada inflamatoria posibilitaría la activación del sistema inmune del huésped facilitando, por tanto, la aparición de rechazo del injerto.

Sin embargo, a pesar de que la relación entre rechazo del injerto y replicación del CMV puede apoyarse en estos datos experimentales y en los resultados de algunos estudios clínicos, en la actualidad no disponemos de pruebas definitivas que demuestren una relación causal entre ambas situaciones.

E.1.2. EFECTOS INDIRECTOS

Se han descritos principalmente tres tipos de efectos indirectos del CMV tras el trasplante: incremento de la inmunosupresión sistémica, incremento del riesgo de neoplasia y una posible contribución al daño del injerto (43).

La infección por CMV se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas (44,45). Este mayor riesgo podría explicarse por los distintos mecanismos empleados por el virus para eludir la respuesta inmune del huésped y

que, finalmente, desembocan en un estado de mayor inmunosupresión.

El incremento en la inmunosupresión sistémica, también podría contribuir a un incremento del riesgo de aparición de ciertos tipos de cáncer. Aunque se han identificado antígenos de CMV en células de ciertos tumores, como cáncer de colon, próstata, linfoma, y glioblastoma (46), no se sabe si la presencia del CMV es un epifenómeno o si existe una asociación causal. El papel de CMV en el desarrollo de neoplasias tras el trasplante es controvertido. Estudios publicados en los últimos años en pacientes sometidos a trasplante renal, han mostrado resultados contradictorios: algunos han demostrado un efecto protector (47), mientras que en otros se ha visto un aumento del riesgo de neoplasia (48). En un estudio publicado recientemente, se evaluó la asociación entre el CMV y el riesgo de neoplasia postrasplante en pacientes sometidos a TOS (riñón, hígado, corazón y pulmón) (49), demostrando que el estado serológico frente a CMV de donante y receptor no se asocia con el riesgo de desarrollo de neoplasias postrasplante.

El CMV también se ha asociado con el síndrome de Guillain- Barré (50) y con un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tras el TC (51).

Entre los efectos indirectos del CMV, se incluye además el incremento del riesgo de rechazo agudo (52-54). Desde el punto de vista fisiopatológico, la inflamación sistémica inducida por la replicación del CMV podría alterar el frágil estado de tolerancia del injerto en el paciente trasplantado y desencadenar el rechazo del injerto (55). La reducción de la inmunosupresión en el contexto de enfermedad por CMV podría ser otro factor que podría contribuir a la aparición de rechazo. En un estudio reciente en receptores de TOS que recibieron profilaxis o terapia anticipada frente al

CMV, la infección por CMV se asoció con un mayor riesgo de rechazo agudo confirmado por biopsia (56). Sin embargo, el papel de CMV en la aparición de rechazo también es controvertido, y existen estudios en los que no se ha encontrado diferencia en la incidencia y severidad de rechazo entre receptores de TC que desarrollaban infección por CMV y aquéllos que no la desarrollaban (57).

En receptores de TC, el CMV se ha relacionado también con un mayor riesgo de enfermedad vascular del injerto (EVI). Los datos que apoyan esta asociación proceden, en su mayoría, de estudios que comparan diferentes estrategias de profilaxis, evidenciándose mayor riesgo en pacientes que no recibieron profilaxis o que recibieron terapia anticipada, frente a los que recibieron profilaxis universal (58-60).

La consecuencia final de estos efectos indirectos es un incremento del riesgo de desarrollar disfunción del injerto y un aumento de la mortalidad (44,52,61).

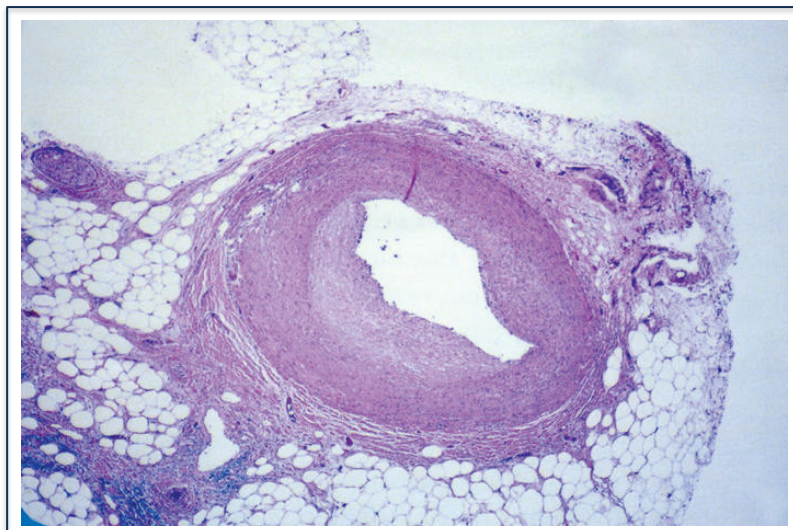
ASPECTOS DESTACADOS

- ☛ La infección por CMV en receptores de TC puede dar lugar a importantes efectos adversos, que han sido clasificados como directos e indirectos.
- ☛ Los efectos directos de la infección por CMV se relacionan con altas tasas de replicación viral, y pueden presentarse como síndrome viral o como enfermedad tisular invasiva.
- ☛ Los efectos indirectos son principalmente consecuencia de la interacción entre el virus y el sistema inmune del receptor. Esta interacción puede desembocar en un mayor grado de inmunosupresión, con el consiguiente aumento de infecciones oportunistas, en un mayor riesgo de malignidad y en un mayor riesgo de disfunción del injerto.
- ☛ Entre los efectos indirectos del CMV, se incluye el incremento del riesgo de rechazo agudo del injerto.
- ☛ En receptores de TC, el CMV se ha relacionado también con un mayor riesgo de desarrollo de EVI.

E.1.2.1. ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO

E.1.2.1.1. Definición de EVI.

La EVI, anteriormente conocida como rechazo crónico, se caracteriza por un engrosamiento difuso, concéntrico y longitudinal que afecta desde las grandes arterias epicárdicas hasta la microvasculatura coronaria. Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por un engrosamiento difuso y progresivo de la íntima vascular, debido a la proliferación de células musculares lisas, como puede observarse en la imagen de la figura 3. A veces se pueden detectar macrófagos cargados de lípidos (también denominados “foam cells”) así como infiltrados linfocitarios subendoteliales. Los depósitos de calcio no son tan frecuentes como en la aterosclerosis del corazón no trasplantado, al menos en fases iniciales de la enfermedad.



**Figura 3. Histología de la enfermedad vascular del injerto:
sección de arteria coronaria afectada.**

Las primeras descripciones, tanto en animales de experimentación como en el hombre, datan de finales de los años 60 del siglo pasado. A medida que los avances médico-quirúrgicos permitieron una supervivencia más prolongada, la EVI fue adquiriendo mayor importancia. Una vez superada la fase inicial postrasplante, en la que las causas más comunes de muerte son las infecciones y el rechazo agudo, constituye junto con las neoplasias el principal factor limitante de la supervivencia a largo plazo.

La expresión clínica en forma de angina e infarto de miocardio es poco frecuente por la denervación del injerto cardíaco y por la naturaleza difusa de la vasculopatía, respectivamente. Por ello lo habitual es que la enfermedad curse de forma silente hasta fases avanzadas en que aparecen síntomas y signos de insuficiencia cardíaca por disfunción del injerto o muerte súbita.

E.1.2.1.2. Incidencia y factores de riesgo de EVI.

La EVI es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a largo plazo tras el TC. Se detecta mediante coronariografía en el 8% de los pacientes al año, en el 30% a los 5 años y en el 50% a los 10 años tras el TC (62). De acuerdo con el registro de la ISHLT, la EVI es una de las causas de muerte más importantes tras el TC, representa entre el 10% y el 13% de las muertes que ocurren a partir del primer año tras el TC y puede estar presente en pacientes que mueren tras el primer año debido a “fracaso del injerto” (62).

La etiopatogenia de la EVI no es totalmente conocida, pero actualmente se

postula un mecanismo multifactorial en el que intervienen tanto factores inmunológicos como no inmunológicos (tabla 9).

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO
<p><u>NO INMUNOLÓGICOS</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Edad avanzada del donante.▪ Factores de riesgo cardiovascular:<ul style="list-style-type: none">▪ Dislipemia.▪ HTA.▪ Diabetes mellitus.▪ Tabaquismo.▪ Obesidad.▪ Tipo de muerte cerebral del donante.▪ Etiología isquémica.▪ Infección por CMV.▪ Hiperhomocisteinemia.▪ Polimorfismo en el gen de enzima de conversión de angiotensina.▪ Tiempo de isquemia prolongado.▪ Lesión de isquemia- reperfusión. <p><u>INMUNOLÓGICOS</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Incompatibilidad HLA entre donante y receptor.▪ Rechazo celular.▪ Rechazo humoral.

Tabla 7. Factores de riesgo propuestos en la enfermedad vascular del injerto.

Factores inmunológicos

Los factores inmunológicos parecen tener una importancia crucial dado que la vasculopatía se desarrolla en los vasos del donante más que en los del receptor. Una vez que el sistema inmune del huésped reconoce el HLA del donante, se ponen en marcha múltiples mecanismos inmunológicos que desencadenan daño en los vasos coronarios. A continuación se produce activación de células T, formación de anticuerpos específicos, activación de células endoteliales, y expresión alterada de

citoquinas (63). Se ha comprobado que los receptores que desarrollan EVI presentan mayor incidencia de incompatibilidad HLA (64). La mayoría de estudios han mostrado que el riesgo de desarrollo de EVI se relaciona con el número de episodios de rechazo celular moderado o severo, así como con el score total de rechazo, que representa la suma de todos los episodios de rechazo (65-67). El rechazo mediado por anticuerpos, también conocido como rechazo humoral, caracterizado por la formación de anticuerpos anti-HLA y anti- células endoteliales, también se ha relacionado con el desarrollo de EVI (68,69). La presencia de anticuerpos anti-células endoteliales se correlaciona con la progresión de la vasculopatía (72% vs 5% en pacientes sin anticuerpos) y la presencia de anticuerpos anti-HLA con una menor supervivencia a 4 años (90% vs 38%) (70,71).

Factores no inmunológicos

Los factores no inmunológicos asociados con un mayor riesgo de EVI son la edad, el sexo, la masa corporal del receptor, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la dislipemia, la hipertensión arterial, el antecedente de cardiopatía isquémica en el receptor, la infección por CMV, el polimorfismo en el gen de la enzima de conversión de angiotensina, la disfunción temprana del injerto debido a daño de preservación, la lesión por isquemia-reperfusión, así como la etiología de la muerte cerebral del donante (72). Los factores no inmunológicos causan disfunción endotelial y daño, así como promueven la activación de la cascada de la coagulación. Además inician una inflamación vascular inespecífica, que induce la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) derivados del endotelio y promueve el

desplazamiento de las células dendríticas en el injerto, resultando en un aumento de la inmunogenicidad del injerto y la respuesta aloinmune del receptor.

Mientras que la edad avanzada y el sexo masculino del donante se asocian con mayor riesgo de EVI, la edad avanzada del receptor se asocia con un menor riesgo (72,73). La severidad de la EVI se correlaciona con el incremento de los niveles de colesterol sérico total, de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), LDL-c oxidado y triglicéridos, que son alteraciones metabólicas comunes tras el TC debido al uso de corticoides y ciclosporina, y la obesidad (74,75). La terapia hipolipemiente con estatinas es una de las pocas medidas terapéuticas capaces de reducir tanto el desarrollo como la progresión de la EVI (76).

La relación entre el desarrollo de EVI y la infección por CMV puede explicarse por la estimulación de la respuesta inmune en la pared del vaso inducida por la expresión de antígenos del CMH endoteliales y daño endotelial directo, lo que produce una desregulación de la vía del óxido nítrico (NO, del inglés *nitric oxide*), activación de la cascada de la coagulación, secreción de citoquinas, y remodelado vascular con pérdida de la luz del vaso (59,77).

La intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina se asocian con una mayor probabilidad de desarrollo de EVI y un aumento de la mortalidad (78,79). El desarrollo de EVI también es más probable si el receptor o el donante tenían enfermedad coronaria previa, (73,80) o cuando se producen alteraciones en el sistema fibrinolítico (81).

La EVI se asocia además con el genotipo DD del polimorfismo del gen de la

enzima de conversión de angiotensina (82). El daño miocárdico que ocurre con la muerte cerebral del donante, la preservación miocárdica subóptima y la lesión por isquemia- reperfusión tras el TC, puede producir disfunción endotelial. Esto puede detectarse como fracaso temprano del injerto con alto riesgo de futuro desarrollo de EVI (83). En donantes que sufrieron muerte cerebral por traumatismo craneal o hemorragia cerebral, se detecta activación sistémica de la metaloproteinasa de matriz 2, que está relacionada con la EVI (84). Otros factores asociados con un mayor riesgo de EVI son la obesidad del receptor, la cardiopatía isquémica en el receptor (vs miocardiopatía no isquémica), la seropositividad para hepatitis C, y el aumento de los niveles sanguíneos de homocisteína o del factor de von Willebrand (72,85-87).

Las complejas interacciones entre factores inmunológicos y no inmunológicos causan daño endotelial con la consecuente activación y disfunción endotelial (figura 4). La activación endotelial estimula la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de citoquinas, que promueven aún más la invasión celular, el crecimiento de las células del músculo liso, y la degradación de matriz vascular, dando lugar finalmente a las alteraciones morfológicas vasculares típicas.

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

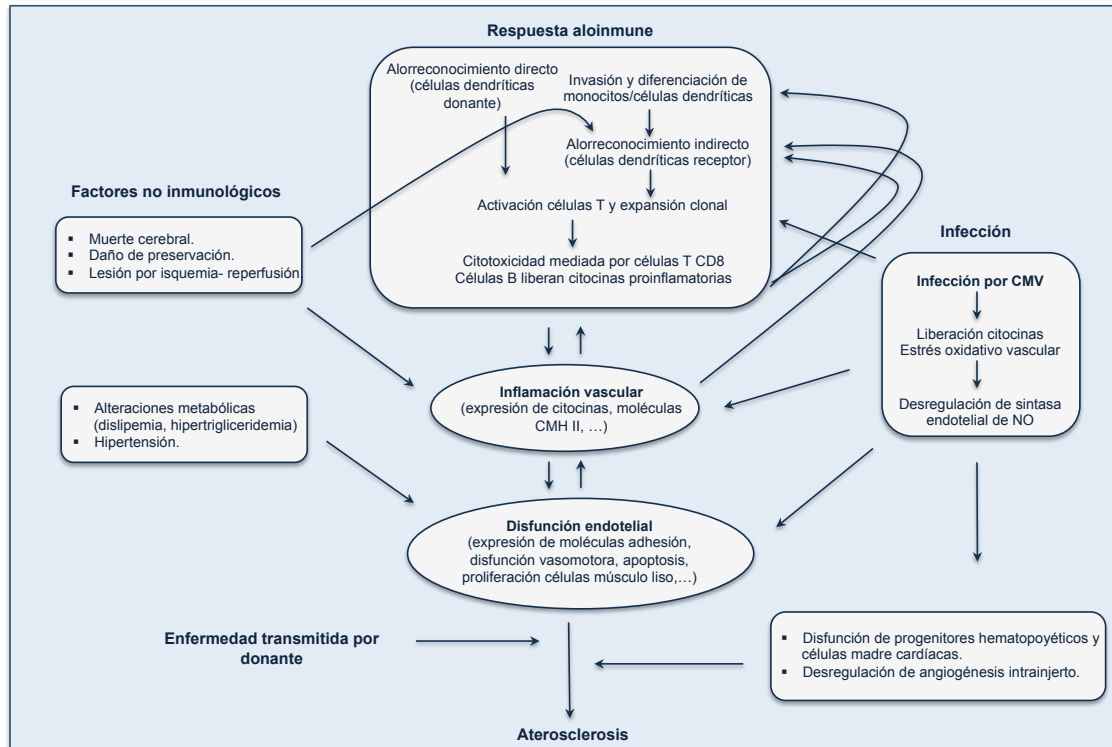


Figura 4. Factores inmunológicos y no inmunológicos en la patogénesis de la enfermedad vascular del injerto. (Modificado de Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015 Oct;13(10):1147-54)

E.1.2.1.3. Métodos diagnósticos y clasificación de EVI.

E.1.2.1.3.1. Métodos diagnósticos.

Debido a la denervación del injerto, es poco probable que la EVI se diagnostique en base a los síntomas típicos de angina. Sin embargo, se debe sospechar durante el examen ecocardiográfico rutinario si se objetivan signos de disfunción del injerto, como alteraciones de la contractilidad y / o disfunción diastólica restrictiva. Cuando se convierte en sintomática ya es por lo general en una etapa avanzada y el daño miocárdico es irreversible. Por esta razón, es necesario utilizar métodos de screening que permitan un diagnóstico precoz (88).

Los métodos de screening invasivos incluyen principalmente la coronariografía

convencional y los ultrasonidos intravasculares (IVUS, del inglés *intravascular ultrasound*). Otros métodos incluyen el análisis de los cambios microvasculares en biopsias endomiocárdicas (BEM) rutinarias y métodos no invasivos, como la ecocardiografía de estrés, la angiografía coronaria por tomografía computarizada y la medición de biomarcadores séricos (89).

Desde que el grupo de Stanford instauró un protocolo de coronariografías periódicas dentro del programa de seguimiento de los pacientes a principios de los 70, éstas han sido consideradas el método diagnóstico standard. Dicho grupo estableció una de las clasificaciones angiográficas de las lesiones coronarias más empleada(90) (figura 5).

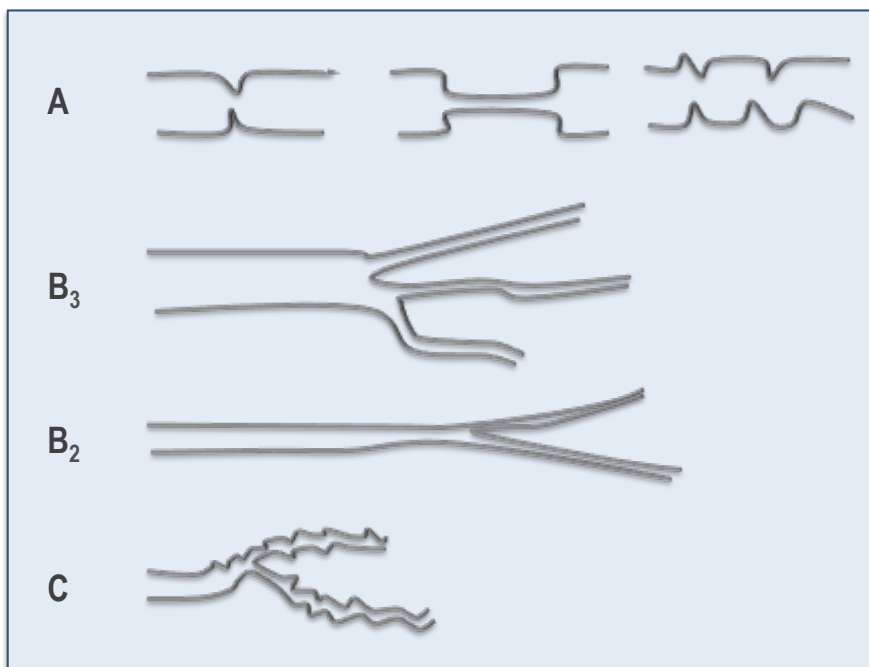


Figura 5. Clasificación de las lesiones angiográficas de la EVI.
(Modificado de *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-40)

Las lesiones tipo A son focales, discontinuas, tubulares o en forma de múltiples áreas de estenosis en vasos epicárdicos. Las lesiones tipo B se caracterizan por un estrechamiento difuso y concéntrico, en ocasiones brusco, con obliteración de los vasos distales. Las lesiones de tipo C consisten en un estrechamiento irregular de los vasos distales que terminan bruscamente, con oclusión de ramas y aspecto similar al de un árbol podado. Más tarde, se propuso otra clasificación angiográfica, en la que la EVI se dividía en leve, moderada o severa en función del número, localización y severidad de las estenosis observadas en las coronariografías (91).

La coronariografía se utiliza para establecer el diagnóstico de EVI en la mayoría de los centros de trasplante. Dependiendo del centro, la angiografía basal se realiza normalmente varias semanas tras el TC, mientras que las siguientes se realizan anual o bianualmente. Una vez establecido el diagnóstico de EVI o si se objetivan nuevos signos de disfunción del injerto en el examen ecocardiográfico, la coronariografía se realizará anualmente o incluso con mayor frecuencia. Aunque la angiografía continúa siendo la técnica de rutina para la detección de enfermedad arterial coronaria (EAC), no es lo suficientemente sensible para la detección de EVI debido a la naturaleza difusa, concéntrica y longitudinal de las alteraciones vasculares en esta enfermedad. El poder predictivo positivo de la coronariografía en comparación con el IVUS como *gold standar* es sólo del 44% (92). La reducción en la reserva de flujo coronario, que mide el aumento en el flujo sanguíneo coronario en respuesta a un vasodilatador, como la adenosina, puede ser un indicador de desarrollo de EVI antes de que se detecten cambios angiográficos (93).

Los inconvenientes de las coronariografías hicieron necesario desarrollar una nueva técnica diagnóstica que permitiese una detección más precoz y precisa de la EVI (94). A principios de los 90, el grupo de Stanford (95-97) publicó varios trabajos en los que mostraba la factibilidad y la seguridad del IVUS como método diagnóstico en receptores de TC. A diferencia de la coronariografía, el IVUS puede detectar el engrosamiento intimal concéntrico y es la herramienta más sensible para la detección de EVI. Caracteriza de forma precisa la pared arterial mediante varias mediciones cuantitativas: el engrosamiento intimal (distancia máxima entre el borde interno de la íntima y el borde interno de la adventicia), el área luminal (trazado entre el borde interno de la pared vascular y la luz; a partir de ésta se obtiene el diámetro luminal), el área total (luz e íntima combinadas) y el índice de engrosamiento intimal (cociente entre el área intimal y el área total). La precisión de la medida del engrosamiento intimal por esta técnica ha sido validada por estudios histológicos (98) y es la base, junto con la extensión de la pared vascular afectada, de la clasificación de la severidad de la EVI realizada por el grupo de la Universidad de Stanford (99) (tabla 10).

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO POR IVUS

Clase	Grado	Engrosamiento intimal (mm)	Circunferencia del vaso
0		Ninguno	Ninguno
I	Mínima	< 0,3	< 180°
II	Leve	< 0,3	> 180°
III	Moderada	0,3- 0,5	> 180°
IV	Severa	> 0,5	> 180°

Tabla 8. Clasificación de Stanford de la severidad de la enfermedad vascular por IVUS.
(Modificado de *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S60-S64)

Pese a estar ampliamente extendida y haber demostrado correlación con el pronóstico en términos de eventos cardíacos y supervivencia (100,101), la clasificación de Stanford presenta la limitación de valorar únicamente el punto más enfermo del árbol coronario (habitualmente en la descendente anterior) por lo que no caracteriza con exactitud la extensión de la enfermedad. Un trabajo publicado posteriormente (102) mostró una mayor prevalencia de EVI al valorar 2 ó 3 vasos en comparación con el estudio convencional de la descendente anterior.

La tasa más rápida de engrosamiento intimal se produce durante el primer año tras el TC (103). Un incremento en el grosor máximo de la íntima ≥ 0.5 mm durante ese período es indicativo de EVI rápidamente progresiva (104,105). Las desventajas de esta técnica incluyen el ser una técnica invasiva, un mayor consumo de tiempo, la disponibilidad limitada, y un coste elevado. Sin embargo, el IVUS tiene una importancia clínica crucial en pacientes con fracaso del injerto de etiología no filiada, por ejemplo en aquéllos con coronariografía normal y en los que no se detecta rechazo.

Una nueva modalidad, la tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés *optical coherence tomography*), puede completar los datos de la coronariografía y el IVUS en la evaluación de la EVI. Los datos disponibles sobre OCT en el TC son limitados, pero ésta puede ser una herramienta más sensible que el IVUS para la detección precoz de la EVI (106). Es necesario realizar más estudios con OCT que permitan evaluar la utilidad clínica de este examen invasivo.

Además de las pruebas invasivas descritas, existen técnicas no invasivas para evaluar la EVI, que incluyen la ecocardiografía de estrés, la cuantificación de la reserva de flujo coronario mediante tomografía de emisión de positrones (PET) con rubidio o la

angiografía coronaria por tomografía computarizada (107,108).

Existe una asociación entre rechazo del injerto previo, especialmente rechazo mediado por anticuerpos, y el diagnóstico de EVI (109). En estudios antiguos se han examinado las muestras de BEM en búsqueda de marcadores de futuro desarrollo de EVI (110,111). Como el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos o celular disminuye con el tiempo, la necesidad de realizar BEM disminuye. El objetivo de encontrar un marcador sérico para el diagnóstico de EVI ha sido un reto. Los microARNs (miARNs) son ARNs no codificantes que regulan negativamente la expresión génica, que pueden ser detectados y actuar como biomarcadores para la enfermedad. En un pequeño estudio se demostró que los niveles del miARN 628-5p estaban significativamente elevados en pacientes con EVI significativa a los 5 años tras el TC, en comparación con pacientes sin EVI (112). Es necesario evaluar la utilidad de estos miARNs en ensayos clínicos a gran escala. El disponer de un marcador sérico sería de gran utilidad clínica para el diagnóstico de la EVI, para monitorizar su progresión y evitar al paciente las molestias que ocasiona la realización de pruebas invasivas (113).

E.1.2.1.3.2. Clasificación actual de la severidad de la EVI según la ISHLT.

Con el fin de crear una definición uniforme, la ISHLT ha establecido una clasificación más reciente de severidad de la EVI que se basa en los hallazgos de la coronariografía y la función del injerto (tabla 11) (114), que ha demostrado ser una herramienta útil para la estratificación pronóstica tras el TC (115).

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO ISHLT	
ISHLT CAV0 : No significativa	Sin lesión angiográfica detectable.
ISHLT CAV1: Leve	TCl < 50%, o vaso primario < 70% o cualquier estenosis de rama < 70% (incluyendo estrechamiento difuso) SIN disfunción injerto.
ISHLT CAV2: Moderada	TCl < 50%, un único vaso primario ≥ 70%, o rama ≥ 70% de dos sistemas, SIN disfunción injerto.
ISHLT CAV3: Severa	TCl ≥ 50%, 2 o más vasos primarios ≥70% o ramas aisladas ≥70% de los 3 sistemas, o CAV1 o CAV2 CON disfunción del injerto (bien FEVI ≤ 45% o fisiología restrictiva).

Tabla 9. Clasificación de la enfermedad vascular del injerto según la ISHLT.
(Modificado de *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 717-27)

En esta nomenclatura se define como *vaso primario* el segmento proximal y tercio medio proximal de la arteria descendente anterior, la circunfleja, el ramo mediano y la coronaria derecha dominante o codominante con las ramas descendente posterior y posterolateral derecha. Se define como *vaso secundario* el tercio distal de los vasos primarios o cualquier segmento de una septal larga, diagonal y obtusa marginal o cualquier porción de una coronaria derecha no dominante. Por último, la fisiología restrictiva del injerto se define como insuficiencia cardíaca sintomática con cociente E/A en ecocardiografía >2 (>1,5 en niños), acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrico (< 60 mseg), acortamiento del tiempo de desaceleración (< 150 mseg), o valores hemodinámicos restrictivos (presión de aurícula derecha > 12 mmHg, presión capilar pulmonar > 25 mmHg, índice cardíaco < 2 L/min/m²).

ASPECTOS DESTACADOS

- La EVI es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a largo plazo tras el TC. Se detecta mediante coronariografía en el 8% de los pacientes al año, en el 30% a los 5 años y en el 50% a los 10 años tras el TC.
- La etiopatogenia de la EVI no es totalmente conocida, pero actualmente se postula un mecanismo multifactorial en el que intervienen tanto factores inmunológicos como no inmunológicos.
- Debido a la denervación del injerto, es poco probable que la EVI se diagnostique en base a los síntomas típicos de angina. Cuando se convierte en sintomática ya es por lo general en una etapa avanzada y el daño miocárdico es irreversible. Por esta razón, es necesario utilizar métodos de screening que permitan un diagnóstico precoz.
- Los métodos de screening invasivos más utilizados son la coronariografía convencional y el IVUS.
- Con el fin de crear una definición uniforme, la ISHLT ha establecido una clasificación de severidad de la EVI que se basa en los hallazgos de la coronariografía y la función del injerto, que ha demostrado ser una herramienta útil para la estratificación pronóstica tras el TC.

E.1.2.1.4. Prevención de la EVI.

De acuerdo con las últimas guías de la ISHLT sobre el cuidado tras el TC (88), la prevención primaria de la EVI debe incluir un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo y obesidad), junto con estrategias para la prevención de la infección por CMV. Las medidas para prevenir el desarrollo de la EVI se deben iniciar lo antes posible, dado que el mayor engrosamiento intimal se produce durante el primer año tras el TC (116).

Las estatinas no sólo reducen el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de colesterol, sino que también presentan efectos antiinflamatorios beneficiosos que son independientes de sus propiedad de reducción del colesterol. El tratamiento con estatinas ha demostrado reducir la incidencia de EVI y mejorar el pronóstico a largo plazo, independientemente de los niveles de lípidos, por lo que debe ser considerado en todo paciente tras el TC. La pravastatina, en un estudio prospectivo, ha demostrado reducir los niveles de colesterol, reducir el rechazo cardíaco asociado a compromiso dinámico, reducir la incidencia de EVI y mejorar la supervivencia a 1 año tras el TC (76).

El manejo de la hipertensión con antagonistas del calcio e inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECAs) en combinación ha demostrado ser beneficioso, con reducción de la incidencia de EVI al año tras el TC (117).

La diabetes es común tras el TC. La cifra de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se ha correlacionado con la severidad de la EVI detectada mediante angiografía o IVUS (78). Por tanto, un elemento importante en la prevención de la EVI es el control

glucémico estricto.

También es extremadamente importante el cese del hábito tabáquico, dado que el tabaquismo tras el TC está asociado con mortalidad por EVI o neoplasia (118,119).

El avance más importante en inmunosupresión en relación a la reducción de la incidencia de EVI ha sido la introducción de los inhibidores de mTOR. Everolimus y sirolimus son inhibidores de mTOR, también llamados inhibidores de la señal de proliferación (ISP), porque reducen la proliferación celular inducida por aloantígenos. Esta última propiedad ha motivado que ambos inmunosupresores se hayan evaluado en la prevención y tratamiento de la EVI. Everolimus en combinación con ciclosporina presentó menores tasas de EVI e infección por CMV en receptores de TC en comparación con ciclosporina combinado con azatioprina (18). Sirolimus se comparó con azatioprina en combinación con ciclosporina y esteroides en un estudio randomizado en receptores de TC, en el que la combinación de sirolimus y ciclosporina redujo significativamente las tasas de rechazo celular agudo severo y de EVI. No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia en ambos brazos, probablemente debido a las complicaciones infecciosas en el brazo de sirolimus (120). Otro estudio aleatorizado examinó dos dosis diferentes de everolimus con ciclosporina a dosis reducida en comparación con micofenolato mofetilo (MMF) y dosis estándar de ciclosporina (121). El brazo de everolimus a dosis altas (3mg/día) se finalizó prematuramente debido al aumento de la mortalidad. En los pacientes tratados con globulina antitimocítica, la mortalidad a los 3 meses se incrementó en el grupo de everolimus a dosis baja (1,5mg/día) en comparación con el brazo de MMF, pero la mortalidad a los 24 meses fue similar en ambos brazos. El deterioro de la función renal

fue mayor en el brazo de everolimus, pero la EVI por IVUS se redujo aproximadamente un 50% en el brazo de everolimus. Everolimus demostró mayor eficacia que MMF en el desarrollo de EVI en determinadas subpoblaciones, incluyendo mujeres, diabéticos, pacientes de edad > 60 años y pacientes con niveles de colesterol más elevados (122). Un estudio más reciente evaluó dosis bajas de everolimus y dosis reducida de ciclosporina en comparación con dosis estándar de ciclosporina y MMF. Entre las semanas 7 y 11, en el grupo de everolimus, la ciclosporina se suspendió y la dosis de everolimus se incrementó hasta alcanzar unos niveles predefinido (123) El rechazo detectado mediante BEM fue más frecuente en el grupo de everolimus al año tras el TC, la incidencia de EVI detectada mediante IVUS e infección por CMV fue menor en el grupo de everolimus, la función renal al año mejoró en el grupo de everolimus y el perfil de seguridad de ambos brazos fue similar. Los estudios clínicos con diferentes combinaciones de inmunosupresores son limitados, por las bajas tasas de TC. A día de hoy no se conoce cuál es el mejor régimen de inmunosupresión tras el TC, por lo que la terapia inmunosupresora se debe adaptar individualmente a cada paciente (113).

E.1.2.1.5. Tratamiento de la EVI.

El tratamiento de la EVI establecida es limitado. Las opciones terapéuticas incluyen cambios en el régimen inmunosupresor, la revascularización percutánea o quirúrgica, y el retrasplante.

Las últimas guías de la ISHLT contemplan la posibilidad de sustituir el MMF o la azatioprina por un ISP en casos de EVI establecida (88).

Debido a la naturaleza difusa de la EVI, sólo una minoría de pacientes se beneficiarán del intervencionismo coronario percutáneo (ICP), e incluso para esta minoría, el ICP se ha asociado con una mayor tasa de reestenosis que en el caso de la EAC nativa. No existe evidencia definitiva de que el implante de un stent prolongue la supervivencia del paciente o del injerto en comparación con la terapia médica óptima (113). En un pequeño estudio retrospectivo en el que se comparó el uso de stents farmacoactivos y convencionales para el tratamiento de la EVI, se encontró que el grupo en el que se implantaron stents farmacoactivos presentó al año una menor pérdida luminal, menor tasa de revascularización de la lesión diana, y menor tasa de muerte y de infarto de miocardio no fatal (124). Datos más recientes sobre el uso de stents liberadores de everolimus en pacientes con EVI mostraron bajas tasas de revascularización del vaso y la lesión diana (125).

La cirugía de revascularización coronaria también tiene una aplicación limitada en pacientes con EVI debido a la naturaleza difusa de esta enfermedad. Un pequeño estudio retrospectivo mostró que la revascularización quirúrgica en la EVI continúa siendo una opción de tratamiento viable en pacientes adecuados y se puede realizar de forma segura, con buenos resultados a medio plazo (126). Sin embargo, el riesgo de progresión de la enfermedad persiste y los pacientes pueden requerir en el futuro nuevos procedimientos de revascularización.

Finalmente, la última opción para el tratamiento de la EVI, en ausencia de contraindicaciones, es el retrasplante (88). Anualmente, la tasa de retrasplante está entre el 2-4% en receptores de TC. La EVI representa la principal causa de necesidad de retrasplante. Las tasas de supervivencia tras el retrasplante son inferiores a las tasas

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

de supervivencia tras el primer TC. La supervivencia al año después del retrasplante es del 70% y la supervivencia a los 10 años del 38% (62).

ASPECTOS DESTACADOS

- La prevención primaria de la EVI debe incluir un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, junto con estrategias para la prevención de la infección por CMV.
- Las medidas para prevenir el desarrollo de la EVI se deben iniciar lo antes posible, dado que el mayor engrosamiento intimal se produce durante el primer año tras el TC.
- El tratamiento de la EVI establecida es limitado.
- Las opciones terapéuticas incluyen cambios en el régimen inmunosupresor, la revascularización percutánea o quirúrgica, y el trasplante.
- La EVI representa la principal causa de necesidad de trasplante.

E.1.2.1.6. Evidencias de la asociación entre infección por CMV y EVI.

E.1.2.1.6.1. Mecanismos de daño coronario por CMV.

Disponemos de abundantes datos que sugieren que las infecciones pueden jugar un papel en la aterosclerosis, y el CMV es uno de los patógenos que ha sido implicado de modo más concluyente (127,128). Existen datos que muestran que las infecciones por CMV frecuentes tras el TC pueden acelerar el desarrollo de EVI (129,130). Se han postulado varios mecanismos para explicar esta asociación. El CMV puede activar mecanismos de evasión de la respuesta inmune y las vías proinflamatorias, causando finalmente lesión de células endoteliales y desarrollo de EVI (127). La interacción entre el CMV y la respuesta inflamatoria del huésped prepara el escenario para la replicación viral e infección activa por CMV. La entrada del virión mediada por la glucoproteína B viral y la interacción con los receptores tipo Toll de los leucocitos del huésped, conduce a la activación del factor de transcripción NFκB, necesario para la transcripción del CMV (131). Se cree que esta interacción contribuye al desarrollo de aterosclerosis (132,133).

La activación de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias por los genes celulares o virales codificados facilita la migración de células inflamatorias a los lugares de producción de quimioquinas y estimula la proliferación de células musculares lisas, dando lugar al desarrollo de hiperplasia intimal, principal característica de la EVI. Por tanto, la asociación entre la infección por CMV y el daño del injerto depende de la presencia de una respuesta inmune contra el injerto (127). Se ha demostrado que la infección latente por CMV está asociada con la interrupción de la tolerancia del aloinjerto y con la transcripción intramiocárdica de genes proinflamatorios en

aloinjertos, pero no en isoinjertos (134).

Además de los efectos proinflamatorios, el CMV activa mecanismos de evasión de la respuesta inmune y puede afectar la respuesta inmune del huésped de forma negativa. Un ejemplo de esto se ha visto en una serie de experimentos en los que las células dendríticas circulantes de receptores de TC con infección por CMV subclínica presentan un fenotipo inmaduro y una disminución de su capacidad para presentar antígenos en comparación con las células dendríticas aisladas de receptores de TC sin infección por CMV (135). El impacto del CMV en el sistema inmune no sólo es relevante para controlar la replicación del CMV, como se muestra en estudios que analizan la respuesta de células T específicas frente a CMV (136,137). En una serie de receptores de TC seropositivos para CMV que recibieron profilaxis, se mostró que aquéllos con retraso en la reconstitución de la respuesta de células T específicas frente a CMV también desarrollaban pérdida luminal coronaria, en contraste con aquellos con inmunidad específica frente al CMV temprana (136). Estos estudios proporcionan evidencia de los mecanismos, apoyando las observaciones clínicas que vinculan la infección por CMV subclínica con el daño posterior del injerto.

E.1.2.1.6.2. Evidencias experimentales de la asociación entre infección por CMV y EVI.

Varios estudios epidemiológicos y en animales relacionan la infección por CMV con la aceleración de enfermedades vasculares, incluyendo la EVI (138). Los modelos animales proporcionan una herramienta ideal para estudiar la asociación entre CMV y EVI y han confirmado que las infecciones por herpes virus juegan un papel importante en la patología vascular. En un estudio experimental de TC en ratas, la infección por CMV se asoció con mayor severidad de EVI y el tratamiento con ganciclovir disminuyó dicha severidad (139).

Las células inflamatorias activadas y las células musculares lisas son fuente importante de factores proangiogénicos. Uno de los mecanismos que explican la participación del CMV en la EVI es el hecho de que el CMV induce factores paracrinos que promueven la angiogénesis y la cicatrización de las heridas. En varios análisis de transcriptoma inducido por infección celular por CMV en rata se demostró que un número significativo de genes de CMV de rata cuya regulación estaba alterada están implicados en fenómenos de angiogénesis y cicatrización (138,140).

E.1.2.1.6.3. Evidencias clínicas de la asociación entre infección por CMV y EVI.

La relación causal de la infección por CMV con la EVI no es fácil de demostrar, no obstante existe bastante literatura que lo sugiere. Las primeras referencias a la implicación de la infección por CMV en la patogenia de la EVI datan de finales de los 80. Un estudio de la universidad de Stanford publicado en 1989 fue el primero que puso de manifiesto que el rechazo agudo y la EVI eran significativamente más frecuentes en pacientes con antecedente de infección por CMV, y además estos pacientes presentaban mayor riesgo de muerte por rechazo o enfermedad coronaria (52). En otros estudios publicados en esa época también se observó una asociación entre la infección por CMV y el desarrollo de EVI (141,142). En estudios publicados posteriormente se demostró la presencia de ADN de CMV en las arterias coronarias de corazones explantados de pacientes sometidos a retrasplante cardíaco(143) y la serología CMV positiva pre-TC fue un factor de riesgo de desarrollo de EVI en TC pediátrico (144). Se observó también que la infección por CMV influye negativamente en el remodelado vascular presente en la EVI (145).

Los datos que apoyan la asociación entre la infección por CMV y el desarrollo de EVI proceden, en su mayoría, de estudios que comparan diferentes estrategias de profilaxis, evidenciándose mayor riesgo en pacientes que no recibieron profilaxis o que recibieron terapia anticipada, frente a los que recibieron profilaxis universal. Potena (146), en un estudio prospectivo realizado en 66 pacientes, encontró una menor incidencia de rechazo agudo y un retraso en su aparición en el grupo que recibió profilaxis agresiva, existiendo además una menor progresión de la EVI valorada como

pérdida de luz de arterias coronarias. Valantine (58), en un análisis *post hoc* de un estudio controlado, aleatorizado con placebo sobre la eficacia de la profilaxis con GCV, evidenció una reducción en la incidencia de coronariopatía respecto a los pacientes que no recibían dicha profilaxis. En un estudio más reciente, no aleatorizado, la utilización de profilaxis universal frente al CMV en comparación con la terapia anticipada, se asoció con una menor progresión de la EVI estimada por el cambio en el máximo engrosamiento intimal al año mediante IVUS (60).

Sin embargo, existe un número importante de estudios en los que no se ha encontrado una asociación entre el CMV y la EVI (73,147-155). En una revisión sistemática de estudios observacionales reciente, se concluyó que no hay evidencia de que exista una relación entre el CMV y la EVI (156).

Por último, los datos de dos publicaciones recientes vuelven a apoyar la asociación entre la infección por CMV y el desarrollo de EVI. Un estudio español publicado en el año 2015 mostró que la enfermedad por CMV y la replicación viral asintomática se asocian de forma independiente al desarrollo de EVI tras el TC (157). No se pudo probar en el análisis multivariado una asociación independiente entre la viremia elevada y el desarrollo de EVI. Sin embargo, se observó una relación lineal entre el grado de viremia y el desarrollo de EVI. Estos datos podrían tener importantes implicaciones en el manejo clínico de la infección por CMV en el TC, dado que sugieren que evitar la viremia tras el TC podría reducir la incidencia de EVI. Por último, en un estudio sueco publicado más recientemente, la enfermedad por CMV e infección asintomática por CMV resultaron ser, junto con la edad del donante y la enfermedad coronaria previa, predictores independientes de EVI angiográfica (158).

ASPECTOS DESTACADOS

- Disponemos de abundantes datos que sugieren que las infecciones pueden jugar un papel en la aterosclerosis, y el CMV es uno de los patógenos que ha sido implicado de modo más concluyente. Se han postulado varios mecanismos para explicar esta asociación.
- Varios estudios epidemiológicos y en animales relacionan la infección por CMV con la aceleración de enfermedades vasculares, incluyendo la EVI.
- La relación causal de la infección por CMV con la EVI no es fácil de demostrar, no obstante existe bastante literatura que lo sugiere.
- Los datos que apoyan la asociación entre la infección por CMV y el desarrollo de EVI proceden, en su mayoría, de estudios que comparan diferentes estrategias de profilaxis frente a CMV, evidenciándose mayor riesgo en pacientes que no recibieron profilaxis o que recibieron terapia anticipada, frente a los que recibieron profilaxis universal.
- Existe por otra parte, un número importante de estudios en los que no se ha encontrado una asociación entre el CMV y la EVI.

F. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CMV.

Las dos principales estrategias para la prevención de la enfermedad por CMV son la profilaxis universal y la terapia anticipada (159-161). La profilaxis universal consiste en administrar un antiviral eficaz a todos los pacientes de riesgo, aun en ausencia de sospecha clínica y datos microbiológicos de infección. La terapia anticipada consiste en el inicio de tratamiento antiviral en los pacientes que presenten replicación asintomática de CMV, detectada por la monitorización regular en sangre de amplificación de ácidos nucleicos o antigenemia viral. Una vez que la replicación viral alcanza un determinado umbral se inicia tratamiento antiviral para prevenir la progresión a una enfermedad sintomática. En muchos centros utilizan una estrategia híbrida, es decir se utilizan ambos abordajes, dependiendo del estatus serológico frente a CMV de donante y receptor y el grado de inmunosupresión.

El estatus serológico frente al CMV antes del trasplante puede servir para estratificar a los pacientes en riesgo bajo (R-/D-), intermedio (R+) o alto (D+/R-). Según las guías de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT, del inglés *International Society for Heart and Lung Transplantation*) (88), la profilaxis frente al CMV debe iniciarse en las primeras 24-48 h tras la cirugía.

Profilaxis Universal

Existe bastante acuerdo en que los pacientes (D+/R-) deben recibir profilaxis

frente a CMV. Sin embargo, hay muy pocos estudios comparativos en TC. Resultados obtenidos de estudios que comparan GCV intravenoso (i.v.) con placebo en pacientes de alto riesgo demuestran el beneficio de la profilaxis cuando ésta se realiza de forma prolongada, durante 6 semanas y 14 días después de cada episodio de rechazo. (162) Esta profilaxis en pacientes (D+/R-) se puede llevar a cabo de forma eficaz con pautas orales. Se han demostrado buenos resultados con valganciclovir (900 mg/día) comparado con GCV oral (3 g/día) durante los primeros 100 días postrasplante (163).

La profilaxis también es recomendable en pacientes que reciben anticuerpos antilinfocitarios que han de ser incluidos entre los pacientes de alto riesgo (164).

Hay dos estudios retrospectivos que incluyen trasplantes cardiopulmonares, que han obtenido buenos resultados combinando la administración de gammaglobulinas anti-CMV y GCV i.v. durante los primeros 21-28 días postrasplante (77,165), con una reducción significativa de la enfermedad, de la muerte relacionada y de la EVI.

En pacientes (R+), muchos grupos de trasplante recomiendan administrar un ciclo corto (4 semanas) de profilaxis universal con GCV (5 mg/kg/12 h 2 semanas seguido de 6 mg/kg/día otras 2 semanas) basándose en los resultados de un estudio prospectivo (166). Sin embargo, en otro estudio prospectivo (162), la profilaxis universal (5 mg/kg 3 veces por semana durante 6 semanas) no redujo la incidencia de enfermedad por CMV. Finalmente, en otro estudio más reciente retrospectivo se analizó el uso de dosis altas de GCV (10 mg/kg/día) 2 semanas, seguido de 5 mg/kg/día otras 2 semanas en receptores seropositivos. No se encontraron diferencias

significativas en las tasas de infección (el 60 frente al 58%), ni de enfermedad (el 6 frente al 11%), ni de rechazo agudo (el 14 frente al 6%) (167).

Terapia anticipada

En pacientes seropositivos para CMV que no reciben anticuerpos antitimocíticos las medidas preventivas suelen basarse en la terapia anticipada, que algunos autores aplican con éxito incluso a pacientes de alto riesgo (25,168). Varios autores han publicado resultados favorables con la administración de GCV i.v. en pacientes con antigenemia positiva (169-171), y también se han publicado experiencias favorables aunque con un reducido número de TC con el uso de valganciclovir oral en esta situación (172-175).

En la tabla 7 se recogen las pautas de profilaxis y terapia anticipada más empleadas según las guías clínicas de la ISHLT de 2010 (88).

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE CMV	
Grupo	Recomendaciones
D+/R-	<ul style="list-style-type: none">- Ganciclovir oral (1.000 g 3 veces/día v.o.) o valganciclovir (900 mg/día v.o.) durante 3 meses, o- Ganciclovir i.v. (5-10 mg/kg/día) durante 1-3 meses- La terapia anticipada generalmente no se considera aconsejable en este subgrupo debido al elevado riesgo de enfermedad por CMV- Algunos centros añaden inmunoglobulina frente a CMV en pacientes de alto riesgo
R+	<ul style="list-style-type: none">- Ganciclovir oral (1.000 g 3 veces/día v.o.) o valganciclovir (900 mg/día v.o.) durante 3 meses, o- Ganciclovir i.v. (5-10 mg/kg/día) durante 1-3 meses, o- Terapia anticipada. Monitorización de carga viral o antigenemia CMV. Tratamiento con ganciclovir i.v. o valganciclovir oral

Tabla 10. Recomendaciones para la prevención de CMV en receptores de trasplante cardíaco.
(Modificado de *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:914-56)

G. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR CMV.

El valganciclovir y el GCV i.v. son los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica (9) para el tratamiento de la enfermedad por CMV, basándose en los datos del estudio VICTOR (176), estudio multicéntrico internacional que ha demostrado que valganciclovir oral es similar en eficacia y seguridad a GCV i.v. en el tratamiento de la enfermedad por CMV. Este estudio sustenta la indicación de valganciclovir para el tratamiento de la enfermedad por CMV, al menos en casos seleccionados. Durante el seguimiento a largo plazo, la recurrencia clínica y virológica no fue significativamente diferente entre el grupo de valganciclovir oral y el de GCV i.v. (177).

En la enfermedad por CMV leve o moderada, los fármacos recomendados como primera línea de tratamiento son valganciclovir oral a dosis de 900 mg/12h o GCV i.v. a dosis de 5 mg/kg/12h (159,176). En pacientes con enfermedad grave, se deberá utilizar GCV i.v., ya que en la actualidad no se dispone de datos sobre la eficacia del tratamiento oral en estos casos (159,176). La terapia secuencial, es decir, iniciar el tratamiento con GCV i.v. para pasar a valganciclovir oral una vez iniciada la mejoría es una estrategia terapéutica posible (178).

Durante el tratamiento se deberá monitorizar la función renal con determinaciones frecuentes de la tasa de filtrado glomerular (179). Las dosis e intervalos de dosis deberán ajustarse a la función renal, según los valores de aclaramiento de creatinina, como se muestra en la tabla 8.

DOSIS TERAPÉUTICAS DE GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR AJUSTADAS POR FUNCIÓN RENAL		
ClCr (ml/min)	Valganciclovir oral	Ganciclovir intravenoso
≥ 70	900 mg 2 veces al día	5 mg/kg 2 veces al día
60 a 69	900 mg 2 veces al día	2,5 mg/kg 2 veces al día
50 a 59	450 mg 2 veces al día	2,5 mg/kg 2 veces al día
40 a 49	450 mg 2 veces al día	2,5 mg/kg 1 vez al día
25 a 39	450 mg una vez al día	2,5 mg/kg 1 vez al día
10 a 24	450 mg cada 2 días	1,25 mg/kg 1 vez al día

Tabla 11. Dosis terapéuticas de ganciclovir y valganciclovir ajustadas a la función renal.
(Modificado de *Transplantation*. 2013 Aug 27;96(4):333-60)

La duración óptima del tratamiento de la enfermedad por CMV deberá ser individualizada y guiada por el seguimiento clínico y virológico. Se deben realizar determinaciones semanales de la carga viral con el fin de monitorizar la respuesta al tratamiento y el posible desarrollo de resistencia a GCV (9). El tratamiento habrá de mantenerse hasta obtener una o dos muestras consecutivas negativas. En cualquier caso, la duración mínima del tratamiento no deberá ser nunca inferior a 2 semanas (176,177,180).

Algunos grupos mantienen una profilaxis secundaria con valganciclovir oral, a dosis de 900 mg 1 vez al día, tras concluir el período de tratamiento. El objetivo de la profilaxis secundaria es reducir el riesgo de recidiva de la enfermedad al suspender el tratamiento (159). Su duración variará entre 1 y 3 meses en función de la presencia de factores de riesgo de recurrencia de la infección por CMV. En los casos de recurrencia

de la enfermedad por CMV, la profilaxis secundaria habrá de ser prolongada (9).

Terapias complementarias y alternativas frente al CMV resistente a ganciclovir

En presencia de enfermedad por CMV se deberá contemplar una reducción concomitante del tratamiento inmunosupresor de forma individualizada. Deberá considerarse particularmente ante la presencia de enfermedad grave por CMV en pacientes neutropénicos, en enfermedad con alta carga viral y ante la falta de respuesta clínica al tratamiento antiviral (9).

Se considerará complementar la terapia antiviral con Ig en formas graves de la enfermedad o en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria (161,181,182).

No hay datos firmes acerca del mejor tratamiento alternativo ante la evidencia de CMV resistente a GCV. Las decisiones terapéuticas deberán sustentarse en el estudio genotípico de resistencias, el estado inmune del paciente y en la gravedad de la enfermedad. El tratamiento consiste en foscarnet solo o con GCV en las formas más graves y en mutaciones de alta resistencia, o en el incremento de las dosis de GCV en las formas clínicas o de resistencia más benignas (9).

No hay datos concluyentes acerca de antivirales alternativos o de terapia complementaria con inhibidores de mTOR, y se están ensayando diversas vacunas frente a CMV con resultados preclínicos esperanzadores.

ASPECTOS DESTACADOS

- La utilización de medidas preventivas ha demostrado reducir de forma muy significativa la incidencia de infección sintomática o enfermedad por CMV.
- Las dos principales estrategias para la prevención de la enfermedad por CMV son la profilaxis universal y la terapia anticipada. La profilaxis universal consiste en administrar un antiviral eficaz a todos los pacientes de riesgo, aun en ausencia de sospecha clínica y datos microbiológicos de infección. La terapia anticipada consiste en el inicio de tratamiento antiviral en los pacientes que presenten replicación asintomática de CMV.
- El valganciclovir y el ganciclovir i.v. son los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad por CMV.
- La duración óptima del tratamiento de la enfermedad por CMV deberá ser individualizada y guiada por el seguimiento clínico y los controles virológicos, manteniéndose hasta que éstos sean negativos.
- Reducir la intensidad de la inmunosupresión o complementar la terapia antiviral con inmunoglobulinas son medidas a considerar en casos graves o en grandes inmunodeprimidos.
- No hay datos firmes acerca del mejor tratamiento alternativo ante la evidencia de CMV resistente a ganciclovir. Las decisiones terapéuticas deberán sustentarse en el estudio genotípico de resistencias, el estado inmune del paciente y en la gravedad de la enfermedad. El tratamiento consiste en foscarnet solo o con ganciclovir en las formas más graves y en mutaciones de alta resistencia, o en el incremento de las dosis de ganciclovir en las formas clínicas o de resistencia más benignas.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La infección por CMV es una complicación frecuente tras el TC (14,61,183,184), y se asocia con una significativa morbilidad y mortalidad postrasplante (44,165,185-187). La prevalencia de infección asintomática y enfermedad por CMV es variable entre centros, en parte relacionado con los esquemas de inmunosupresión, con el uso de diferentes protocolos diagnósticos y diferentes técnicas de monitorización con distinta sensibilidad, diferencias en la frecuencia de monitorización de la infección por CMV y en la exhaustividad en el seguimiento a largo plazo, así como con el empleo de diferentes estrategias terapéuticas para el CMV.

La infección por CMV tras el TC puede ocasionar efectos indirectos que resultan de la interacción del virus con el sistema inmune del huésped (12,37). Esta interacción puede desembocar en un mayor grado de inmunosupresión, con el consiguiente aumento de infecciones oportunistas, en un mayor riesgo de malignidad y en un mayor riesgo de disfunción del injerto (188-190), provocando la aparición de rechazo agudo o el desarrollo de EVI.

El papel del CMV en la aparición de rechazo es controvertido, y si bien disponemos de una abundante literatura que apoya esta asociación (52-54,56,191), existen otros estudios en los que no se ha encontrado diferencia en la incidencia y

severidad de rechazo en receptores de TC con y sin infección por CMV (57).

Por otra parte, la EVI continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a largo plazo tras el TC (58,60,66). Dado que es habitual que la enfermedad curse de forma silente hasta fases avanzadas en que aparecen síntomas y signos de insuficiencia cardíaca por disfunción del injerto o muerte súbita, es de vital importancia conocer qué factores contribuyen al desarrollo de esta enfermedad. Se han descrito varios factores que se han relacionado con el desarrollo de EVI, tanto inmunológicos como no inmunológicos (63-76,78-87,192), entre los que se encuentra la infección por CMV. Sin embargo, a pesar de que la relación entre la infección por CMV y la EVI puede apoyarse en datos experimentales (138-140) y en los resultados de algunos estudios clínicos (52,58,60,141,145,146,157,158,162), existen otros trabajos en los que no se ha encontrado una asociación concluyente entre ambas entidades (73,147-155).

Por tanto, aunque en la actualidad no puede establecerse una relación directa de causalidad entre el CMV y la mayoría de los efectos indirectos descritos, numerosos estudios experimentales y clínicos han evidenciado una asociación entre la aparición de estos efectos y el CMV.

El Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC) posee un programa activo de TC de más de 20 años de duración y con más de 700 trasplantes realizados.

En este programa se ha dedicado una especial atención a la infección por CMV, tanto en aspectos diagnósticos como en protocolos terapéuticos. A lo largo del tiempo y de acuerdo a la evidencia científica disponible, se han ido modificando las técnicas de monitorización en sangre de la carga viral del CMV, así como las estrategias de profilaxis y tratamiento.

En este proyecto nos proponemos evaluar la incidencia de infección por CMV en el programa de TC del CHUAC y estudiar el efecto de la infección por CMV durante el primer año postrasplante sobre el pronóstico a largo plazo, en términos de supervivencia y disfunción del injerto.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO:

La infección por CMV es una complicación frecuente tras el TC que influye negativamente en el pronóstico tras el mismo, asociándose con un incremento en la morbilidad y mortalidad postrasplante, así como con una reducción en la supervivencia del injerto.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Los objetivos de nuestro trabajo fueron los siguientes:

OBJETIVO PRIMARIO:

- Evaluar la incidencia de infección por CMV en la población de pacientes con TC.
- Estudiar la influencia de la infección por CMV durante el primer año tras el TC sobre el pronóstico a largo plazo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS :

- Determinar los factores asociados a un incremento del riesgo de infección por CMV tras el TC.
- Describir la evolución clínica de los pacientes con enfermedad por CMV.
- Valorar el efecto del estado serológico de donante y receptor frente a CMV sobre el pronóstico tras el TC.

MÉTODOS

MÉTODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PERIODO DE SEGUIMIENTO

Hemos realizado un estudio observacional retrospectivo basado en la cohorte histórica de pacientes que recibieron un TC ortotópico en el Hospital Universitario A Coruña (CHUAC) desde febrero del 2001 hasta diciembre del 2011.

Se excluyeron aquellos pacientes con edad inferior a 18 años en el momento del TC y aquéllos que fallecieron durante la hospitalización postoperatoria inmediata tras el TC.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se completó el seguimiento hasta el cierre del estudio (marzo de 2015) o fecha de muerte.

PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN

La terapia de inducción se realizó, siguiendo el protocolo de nuestro centro, con dos dosis de basiliximab i.v. (20 mg), la primera inmediata y la segunda el día 4 tras la intervención.

La inmunosupresión de mantenimiento incluyó tres componentes básicos, un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un agente antiproliferativo (MMF) y esteroides.

Se empleó una pauta inicial de metilprednisolona 125 mg iv cada 8 horas tres dosis, la primera inmediatamente tras el TC. Posteriormente se continuó con prednisona oral en dosis de 0,8 mg/ kg/día repartido en 2 dosis durante la primera semana tras el TC, y a continuación se fue reduciendo dicha dosis paulatinamente cada semana a razón de 0,2 mg/kg hasta alcanzar la dosis de 0,2 mg/kg/día una vez al día, siendo ésta la dosis de mantenimiento como mínimo hasta los 3-6 meses, reduciéndose posteriormente a la dosis de 0,1 mg/kg/día.

Como agente antiproliferativo se utilizó en la mayor parte de los casos MMF a dosis de 2-3 g/día repartidos en dos tomas. En algún paciente se empleó la azatioprina 2 mg/kg/día repartido en 2 tomas.

Como inhibidores de la calcineurina se emplearon la ciclosporina y el tacrolimus. La dosis inicial de ciclosporina fue 2-3 mg/Kg/12 horas y para el tacrolimus

1-2 mg/12 horas. Posteriormente, la dosificación y monitorización de los niveles del fármaco se ajustó según las características del paciente y el tiempo desde el TC con el fin de minimizar la toxicidad manteniendo niveles terapéuticos. Los niveles valle (C0) recomendados para los inhibidores de la calcineurina se muestran en la tabla 12.

Los ISP se emplearon, a criterio del equipo asistencia, en pacientes seleccionados con EVI en sustitución del MMF o como alternativa a los inhibidores de la calcineurina, ya sea en sustitución o combinados con dosis bajas de éstos en pacientes con insuficiencia renal y/o neoplasias. La dosis inicial de everolimus fue de 0,75 mg vía oral cada 12 horas, ajustándola para mantener niveles valle objetivo entre 3 y 8 ng/ml. El sirolimus se administró en una dosis única diaria inicial de 2 mg, 4 horas después del inhibidor de calcineurina y ajustándola posteriormente para niveles objetivo entre 6 y 12 ng/ml.

NIVELES VALLE OBJETIVO PARA CICLOSPORINA Y TACROLIMUS		
Periodo post-TC	Ciclosporina (ng/ml)	Tacrolimus (ng/ml)
Meses 1-2:	200-350	10-20
Meses 3-4:	200-300	10-15
Meses 5-6:	150-250	5-15
Meses 7-12:	100-250	5-15

Tabla 12. Niveles valle objetivo para ciclosporina y tacrolimus en asociación con MMF y esteroides.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR CMV Y DEFINICIONES

La técnica utilizada para la monitorización virológica de CMV fue la antigenemia pp65 hasta diciembre de 2007. El reactivo utilizado fue el CINAKit Indirect Rapid Antigenemia Indirect immunofluorescence HCMV 65kDa Phosphoprotein (pk65 or pp65) detection in Peripheral blood leukocytes, reference: 19-002, de ARGENE Biosoft. Esta técnica se basa en la detección del antígeno pp65 en los leucocitos de sangre periférica por inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra dicha proteína. Es una técnica cuantitativa y los resultados se expresan como el número de leucocitos que expresan el antígeno respecto a un número determinado de leucocitos que se colocan en el portaobjetos en el que se realiza la prueba.

Desde diciembre de 2007 la técnica utilizada para la monitorización fue la PCR cuantitativa en tiempo real usando el COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® CMV test de Roche, al ser una técnica más sensible que la antigenemia, expresando los resultados en unidades logarítmicas. Cualquier valor positivo de PCR de CMV se consideró indicativo de infección.

La determinación de antigenemia o PCR CMV se realizó, por protocolo, en el momento de cada ingreso para realización de BEM, o en caso de sospecha clínica de infección por CMV. En nuestro centro, las BEM se realizan de modo programado cada 10-15 días durante los dos primeros meses después del TC, cada 15-20 días durante el

tercer y cuarto mes, mensualmente durante el quinto y sexto mes, al año y, posteriormente, sólo en caso de sospecha clínica de rechazo.

Se definió la *infección por CMV* como la detección de proteínas virales mediante antigenemia o de ADN de CMV mediante PCR, independientemente de los síntomas. Se consideró que existía *enfermedad por CMV* cuando el sujeto infectado presentaba síntomas o signos (síndrome viral o afectación visceral). Se definió el *síndrome viral* por la presencia de fiebre > 38 °C asociada a la presencia de leucopenia o trombocitopenia, junto con la detección de infección por CMV en sangre.

La presencia de *afectación visceral* por CMV se definió como la presencia de síntomas y signos en el órgano afectado, junto con la detección de infección por CMV en sangre:

- Enfermedad gastrointestinal: síntomas de enfermedad gastrointestinal superior o inferior, en ausencia de otra causa, y demostración de infección por CMV en sangre o detección de CMV mediante biopsia del tracto gastrointestinal, empleando la técnica de Hematoxilina-Eosina o Inmunohistoquímica.
- Hepatitis: elevación de bilirrubina o enzimas hepáticas al menos 2 veces por encima de las cifras basales, en ausencia de otra causa que lo justifique, asociado a detección de proteínas virales mediante antigenemia o de ADN de CMV mediante PCR.

Se denominó *cualquier infección por CMV* a la presencia de infección asintomática o de enfermedad por CMV.

Los pacientes se dividieron en dos grupos con relación al riesgo de padecer infección o enfermedad por CMV, en función del estatus serológico del donante y el receptor. El grupo de bajo riesgo incluyó a aquellos pacientes D+/ R+, D-/ R+ o D-/ R-, y en el grupo de alto riesgo se incluyó a aquéllos D+/ R-.

TERAPIA ANTIVIRAL

Todos los pacientes, independientemente de su estatus serológico previo al TC, recibieron profilaxis contra CMV después de la intervención (“profilaxis universal”). La pauta recomendada en nuestro centro consiste en la administración de GCV i.v. 5 mg/Kg/12h durante 14 días y posteriormente 5 mg/Kg/día durante 14 días o valganciclovir oral 900 mg/día, con reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. En los pacientes con mismatch D+/ R- con respecto a la serología de CMV antes del TC, la duración de la profilaxis universal fue de entre 3 y 6 meses.

En el seguimiento, se administró terapia anticipada a aquellos pacientes con infección por CMV asintomática (antigenemia pp65 o PCR CMV positiva) y a los que recibieron tratamiento de un episodio de rechazo agudo con esteroides con estatus serológico D+/R- o con enfermedad por CMV previa. La pauta utilizada fue GCV i.v. 5 mg/Kg/12h o valganciclovir oral 900 mg/día, durante 7-14 días o hasta la negativización de antigenemia pp65 o PCR CMV, con ajuste de dosis según función renal.

En el caso de enfermedad por CMV, los fármacos empleados como primera línea de tratamiento fueron valganciclovir oral a dosis de 900 mg/12 h o GCV i.v. a dosis de 5 mg/kg/12 h, con ajuste de dosis según función renal. La duración del tratamiento fue individualizada y guiada por el seguimiento clínico y virológico. Se

realizaron determinaciones semanales de antigenemia o de carga viral mediante PCR cuantitativa a tiempo real, para monitorizar la respuesta al tratamiento y el posible desarrollo de resistencia a GCV. El tratamiento se mantenía hasta obtener una determinación de antigenemia o de carga viral indetectable o negativa. En determinados casos, sobre todo en pacientes de alto riesgo, se confirmaban dos determinaciones negativas consecutivas con una semana de intervalo entre ellas. La duración mínima recomendada del tratamiento era de 2 semanas. Ante la sospecha de CMV resistente a GCV se utilizó el foscarnet como tratamiento alternativo, y como terapia complementaria se empleó en algún caso inmunoterapia pasiva, con administración de Ig específica anti-CMV.

DESENLACES

Tal y como se ha expuesto anteriormente, uno de los objetivos principales del estudio fue evaluar el potencial impacto de la infección por CMV sobre el pronóstico a largo plazo de los receptores de TC. Para cumplir con este objetivo, realizamos una comparación de la supervivencia a largo plazo (global y libre de retrasplante cardíaco) y la incidencia acumulada de otros desenlaces clínicos relevantes (enfermedad vascular del injerto, rechazo agudo, hospitalización por insuficiencia cardíaca, neoplasias) entre los pacientes que presentaron infección por CMV durante el primer año tras el TC y los pacientes que no la presentaron. Esta decisión se tomó en base a que la gran mayoría de los episodios de infección por CMV se producen durante los primeros 12 meses tras el TC, tal y como se desprende de la literatura previa. De este análisis se excluyeron los pacientes que fallecieron durante el primer año tras el TC y que, por tanto, no tuvieron la misma oportunidad que el resto de la cohorte para presentar infección por CMV. De modo similar, se excluyeron de este análisis los eventos clínicos adversos que acontecieron durante el primer año tras el TC, con el objeto de poder establecer una correlación temporal rigurosa entre el antecedente de infección por CMV durante el primer año y el riesgo de ocurrencia de eventos en el seguimiento tardío (> 1 año). El análisis acerca del impacto pronóstico de la presencia o ausencia de infección por CMV durante el primer año tras el TC, tuvo como objeto, por tanto, la supervivencia total y libre de retrasplante cardíaco y la incidencia de eventos clínicos adversos *condicionadas a sobrevivir al menos 1 año tras el TC*.

De modo complementario, se realizó un análisis exploratorio acerca del potencial efecto del estado serológico de donante y receptor frente a CMV sobre cada uno de los desenlaces definidos. En este análisis, centrado en la cohorte global, tuvo en consideración todo el periodo de seguimiento tras el TC, incluyendo los eventos acontecidos durante el primer año postrasplante.

Las causas de muerte se recogieron a partir de informes de autopsia y certificados de defunción. La muerte por causa cardíaca se definió como la causada por insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica o arritmia, incluidas las atribuibles a rechazo agudo, EVI y cualquier muerte súbita inexplicada.

Se definió *EVI* mediante un criterio anatómico como la existencia de alguna estenosis $\geq 50\%$ del diámetro luminal de alguno de los 3 vasos coronarios epicárdicos principales o de sus ramas, detectada mediante coronariografía. Desde el año 2003, el protocolo de nuestro centro recoge la recomendación de realizar coronariografías seriadas para detección de EVI en pacientes asintomáticos 1 mes, 1 año, 5 años y 10 años tras el TC, así como ante datos clínicos que hagan sospechar dicha entidad.

Se definió *hospitalización por insuficiencia cardíaca* como cualquier hospitalización por insuficiencia cardíaca clínica en presencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 45\%$, determinada por ecocardiograma o por

ventriculografía, o en presencia de fisiología restrictiva del injerto determinada por ecocardiografía o por estudio hemodinámico invasivo (114).

Se definió *rechazo agudo del injerto* como cualquier episodio de rechazo agudo celular de grado $\geq 2R(193)$, sintomático o no, o un episodio de rechazo agudo humoral de grado pAMR (antibody-mediated rejection) $\geq 1(194)$, acompañado de síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca y/o disfunción sistólica del injerto, o cualquier episodio de rechazo agudo sospechado no probado por biopsia que hubiese necesitado tratamiento con bolos de esteroides intravenosos, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa o timoglobulina. La monitorización del rechazo agudo mediante BEM se realiza en nuestro centro cada 10-15 días durante los dos primeros meses después del TC, cada 15-20 días durante el tercer y cuarto mes, mensualmente durante el quinto y sexto mes, al año y, posteriormente, ante la sospecha clínica de rechazo.

El desenlace *neoplasia* incluyó cualquier nueva neoplasia maligna sólida, cutánea o linfoide diagnosticada en el seguimiento a largo plazo tras el TC y no presente antes del mismo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresan como número absoluto de pacientes y porcentajes sobre el número total de valores válidos de la variable y las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar. Las diferencias entre grupos se contrastaron mediante el test de Ji-cuadrado en el caso de las primeras y el test t de Student en el caso de las segundas.

Las tasas de incidencia de infección y/o enfermedad por CMV se determinaron, de forma separada, teniendo en cuenta dos periodos diferentes: seguimiento durante el primer año tras el TC y seguimiento posterior al primer año tras el TC. Esta diferenciación se justifica porque la probabilidad de que un paciente hubiese sido diagnosticado de infección por CMV era a priori mayor durante el primer año post-TC, periodo en el que, siguiendo nuestro protocolo asistencial, se realizaron determinaciones seriadas de antigenemia o PCR CMV incluso en pacientes asintomáticos. Además, es conocido que la fase de mayor riesgo de infección por CMV son los primeros meses tras el TC. La estimación de los intervalos de confianza al 95% de la tasa de incidencia de infección/enfermedad por CMV se realizó mediante el método exacto de Clopper-Pearson.

Para el estudio de factores de riesgo de infección por CMV, se realizó un análisis de factores de riesgo univariante y multivariante mediante modelos de regresión de

Cox. El riesgo de infección por CMV atribuido a cada variable obtenido por este método se expresa mediante la razón de tasas de riesgo (*Hazard ratio, HR*) junto al intervalo de confianza del HR al 95%. En el análisis multivariante se empleó el método “por pasos hacia atrás”, incluyendo en el paso inicial todos los factores que mostraron una asociación univariable con el riesgo de infección por CMV con un valor $p < 0,10$. Como criterio de salida (“p-out”) para la sucesiva exclusión de variables del modelo multivariable se estableció un valor $p < 0,05$. En todos los demás análisis estadísticos realizados, el nivel de significación estadística se fijó en un valor $p < 0,05$.

Las curvas de supervivencia a largo plazo y de probabilidad acumulada de eventos clínicos adversos se construyeron mediante el método de Kaplan-Meier, y se compararon mediante el test de rangos logarítmicos.

Con objeto de controlar la influencia de potenciales sesgos de confusión en la asociación estadística entre infección por CMV durante el primer año tras el TC y supervivencia e incidencia de eventos clínicos en el seguimiento tardío (>1 año), realizamos un ajuste multivariable mediante un análisis de regresión de Cox. En el modelo multivariable, se incluyeron, además de la infección por CMV durante el primer año, otras co-variables que fueron consideradas como potenciales factores de confusión en virtud de su asociación con la incidencia de infección por CMV en nuestra cohorte (*edad del receptor, diabetes mellitus, era del trasplante y tratamiento con tacrolimus*). La variable *soporte mecánico circulatorio pre-TC*, que también mostró

asociación con el riesgo de infección por CMV durante el primer año tras el TC, no se incluyó en el modelo de ajuste porque el razonamiento clínico orienta a pensar que, si bien esta variable tiene un impacto pronóstico reconocido sobre la mortalidad inmediata tras el TC, el impacto de este antecedente remoto sobre el pronóstico de los pacientes en el seguimiento tardío (>1 año) es irrelevante. Por último, la variable *alto riesgo para infección por CMV* tampoco se incluyó en el modelo de ajuste porque, dada la relación de dependencia existente entre la misma y la ocurrencia de infección por CMV, consideramos que no podría tratarse en ningún caso de un factor de confusión, sino más bien de un factor intermediario.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS versión 21.0 (SPSS, Chicago, Illinois) y la aplicación Epidat 4.1, Consellería de Saúde, Xunta de Galicia.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Entre febrero de 2001 y diciembre de 2011 se realizaron en el CHUAC 286 TC ortotópicos. Se excluyeron del estudio 25 pacientes con edad inferior a 18 años en el momento del TC y 39 pacientes que fallecieron durante la hospitalización postoperatoria tras el TC (Figura 6), por lo que finalmente la muestra analizada quedó constituida por 222 pacientes.

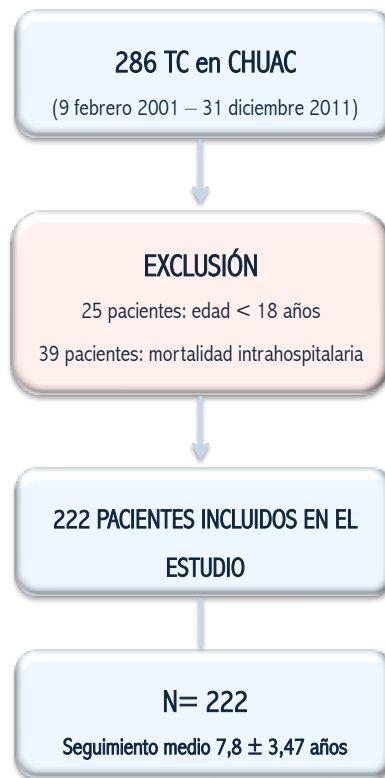


Figura 6. Cohorte del estudio y tiempo de seguimiento. Criterios de inclusión y exclusión.

El seguimiento medio de los 222 pacientes incluidos en el estudio fue de 7,8 ± 3,5 años.

Tal y como se muestra en la Tabla 13, los pacientes incluidos en el estudio presentaban una edad media en torno a los 54 años en el momento del TC y eran predominantemente varones (80,2 %). Las cardiopatías subyacentes que motivaron más frecuentemente el TC fueron la miocardiopatía dilatada idiopática y la cardiopatía isquémica (casi un 80% de los casos). En el momento del TC el 28,8 % de los pacientes tenían un diagnóstico previo de dislipemia, el 11,3 % eran diabéticos, el 43,7 % hipertensos y el 57,7% eran fumadores. El IMC medio era $26,1 \pm 3,8$ kg/m². Previamente al TC, 29 pacientes (13,1%) presentaron un mismatch D+/ R- con respecto a la serología de CMV y, por tanto, fueron clasificados como individuos de alto riesgo para presentar infección por CMV tras la intervención.

CARACTERÍSTICAS BASALES (N= 222)	
Sexo masculino (n; %)	178 (80,2%)
Edad media (años)	53,97 ± 11,6
Cardiopatía pre-TC (n; %)	
♦ Cardiopatía isquémica	86 (38,7%)
♦ Miocardiopatía dilatada idiopática	88 (39,6%)
♦ Cardiopatía valvular	16 (7,2%)
♦ Retrasplante por EVI	4 (1,8%)
♦ Otras	28 (12,6%)
Cirugía cardíaca previa (n; %)	54 (24,3%)
Factores de riesgo cardiovascular pre-TC (n; %)	
♦ Dislipemia	64 (28,8%)
♦ Diabetes mellitus	25 (11,3%)
♦ HTA	97 (43,7%)
♦ Tabaco	128 (57,7%)
IMC pre- TC (Kg/m²)	26,11 ± 3,77
Donante mujer (n; %)	51 (23%)
Edad donante (años)	41,42 ± 13,56
Mismatch CMV donante +/- receptor – (n; %)	29 (13,1%)

Tabla 13. Características basales de la cohorte de estudio: datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular y estatus serológico CMV.

EVI: Enfermedad vascular del injerto; IMC: índice de masa corporal; TC: trasplante cardíaco
Se expresan los datos como media ± desviación estándar o número y porcentaje.

Tal y como muestra la tabla 14 un 23,9% de los pacientes precisaron soporte circulatorio previo al TC con balón intraaórtico de contrapulsación, oxigenación con membrana extracorpórea o asistencia ventricular, y el porcentaje de TC realizados en

situación de urgencia fue del 28,8%. En relación con la terapia inmunosupresora inicial, en casi todos los casos se empleó el basiliximab como terapia de inducción y en más del 95% de los pacientes se utilizó MMF en el régimen de inmunosupresión basal.

CARACTERÍSTICAS BASALES (N= 222)	
Soporte circulatorio mecánico pre- TC (n; %)	53 (23,9%)
Agentes inotrópicos pre- TC (n; %)	59 (26,6%)
Ventilación mecánica pre- TC (n; %)	41 (18,5%)
Cirugía del trasplante	
♦ Trasplante urgente (n; %)	64 (28,8%)
♦ Tiempo de isquemia (min)	216,05 ± 71,43
♦ Tiempo de circulación extracorpórea (min)	121,92 ± 31,2
Inmunosupresión basal (n; %)	
♦ Basiliximab	199 (89,6%)
♦ Prednisona	222 (100%)
♦ Ciclosporina	155 (69,8%)
♦ Tacrolimus	66 (29,7%)
♦ Micofenolato mofetilo	212 (95,5%)
♦ Azatioprina	2 (0,9%)
♦ Sirolimus o everolimus	7 (3,2%)

Tabla 14. Características basales de la cohorte de estudio: soporte circulatorio- respiratorio pre- TC, cirugía de trasplante y régimen inmunosupresor.

TC: trasplante cardíaco

Se expresan los datos como media ± desviación estándar o número y porcentaje.

La tabla 15 resume las características basales de los pacientes incluidos en el estudio en función de si presentaron o no cualquier infección por CMV en el seguimiento.

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

CARACTERÍSTICAS BASALES			
	Cualquier Infección CMV (n=125)	NO Infección CMV (n=97)	p
Sexo masculino (n; %)	96 (76,8%)	82 (84,5%)	0,152
Edad media (años)	55,14 ± 11,05	52,46 ± 12,17	0,087
Cardiopatía pre-TC (n; %)			0,350
♦ Cardiopatía isquémica	46 (36,8%)	40 (41,2%)	
♦ Miocardiopatía dilatada idiopática	52 (41,6%)	36 (37,1%)	
♦ Cardiopatía valvular	6 (4,8%)	10 (10,3%)	
♦ Retrasplante por EVI	2 (1,6%)	2 (2,1%)	
♦ Otras	19 (15,2%)	9 (9,3%)	
Cirugía cardíaca previa (n; %)	24 (19,2%)	30 (30,9%)	0,043
Factores de riesgo cardiovascular pre-TC (n; %)			
♦ Dislipemia	39 (31,2%)	25 (25,8%)	0,376
♦ Diabetes mellitus	18 (14,4%)	6 (6,2%)	0,096
♦ HTA	57 (45,6%)	40 (41,2%)	0,516
♦ Tabaco	68 (54,4%)	60 (61,9%)	0,265
IMC pre- TC (Kg/m ²)	26,07 ± 3,80	26,17 ± 3,74	0,185
Creatinina pre-TC (mg/dL)	1,40 ± 0,6	1,33 ± 0,57	0,348
Donante mujer (n; %)	25 (20%)	26 (26,8%)	0,232
Edad donante (años)	41,88 ± 13,96	40,84 ± 13,09	0,576
Mismatch CMV Donante +/- Receptor - (n; %)	24 (19,2%)	5 (5,2%)	0,002
Soporte circulatorio pre- TC (n; %)	35 (28%)	18 (18,6%)	0,102
Agentes inotrópicos pre- TC (n; %)	35 (28%)	24 (24,7%)	0,586
Ventilación mecánica pre- TC (n; %)	24 (19,2%)	17 (17,5%)	0,750
Cirugía del trasplante			
♦ Trasplante urgente (n; %)	41 (32,8%)	23 (23,7%)	0,138
♦ Tiempo de isquemia (min)	211,49 ± 76,20	221,99 ± 64,6	0,280
♦ Tiempo de circulación extracorpórea (min)	122,90 ± 29,95	120,66 ± 32,85	0,599
Inmunosupresión basal (n; %)			
♦ Basiliximab	112 (89,6%)	87 (89,7%)	0,982
♦ Prednisona	125 (100%)	97 (100%)	1
♦ Ciclosporina	76 (60,8%)	79 (81,4%)	0,001
♦ Tacrolimus	46 (36,8%)	20 (20,6%)	0,009
♦ Micofenolato mofetilo	121 (96,8%)	91 (93,8%)	0,287
♦ Azatioprina	1 (0,8%)	1 (1%)	0,857
♦ Sirolimus o everolimus	4 (3,2%)	3 (3,1%)	0,964

Tabla 15. Características basales de la cohorte del estudio en función de si los pacientes presentaron cualquier infección por CMV en el seguimiento.

EVI: Enfermedad vascular del injerto; IMC: índice de masa corporal; TC: trasplante cardíaco
Se expresan los datos como media ± desviación o número y porcentaje.

INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR CMV

Tal y como se explica en el apartado de Métodos, hemos realizado una estimación de la tasa de incidencia de infección por CMV considerando dos periodos de seguimiento independientes: primer año tras el TC y periodo posterior al primer año tras el TC (“seguimiento tardío”).

◆ Incidencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante:

A lo largo del primer año tras el TC, 7 pacientes fallecieron, de modo que el seguimiento medio de la cohorte global durante este periodo fue de 359,13 días. Durante dicho seguimiento, 112 pacientes presentaron un total de 178 episodios de infección por CMV, de los cuales 157 fueron infecciones asintomáticas y 21 enfermedad sintomática. Esto resultó en una tasa de incidencia total de infección por CMV durante el primer año tras el TC de 81,5 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 69,9 – 99,4). En este periodo, la tasa de incidencia de infección asintomática por CMV fue de 71,9 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 61,1 – 84,0) y la tasa de incidencia de enfermedad por CMV de 9,6 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 5,9 – 14,7). (Tabla 16)

	<i>Tasa de incidencia (episodios/ 100 pacientes-año)</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>
Infección asintomática por CMV	71,9	61,1 – 84,0
Enfermedad por CMV	9,6	5,9 – 14,7
Total (infección + enfermedad)	81,5	69,9 – 99,4

Tabla 16 . Tasa de incidencia de infección por CMV en el primer año postrasplante.

La incidencia acumulada total de infección por CMV durante el primer año tras el TC fue de 50,4%, siendo la incidencia acumulada de infección asintomática del 43,2% y la incidencia acumulada de enfermedad por CMV de un 9%.

En la figura 7 se muestra la curva de Kaplan- Meier que representa la probabilidad acumulada de infección por CMV durante el primer año tras el TC.

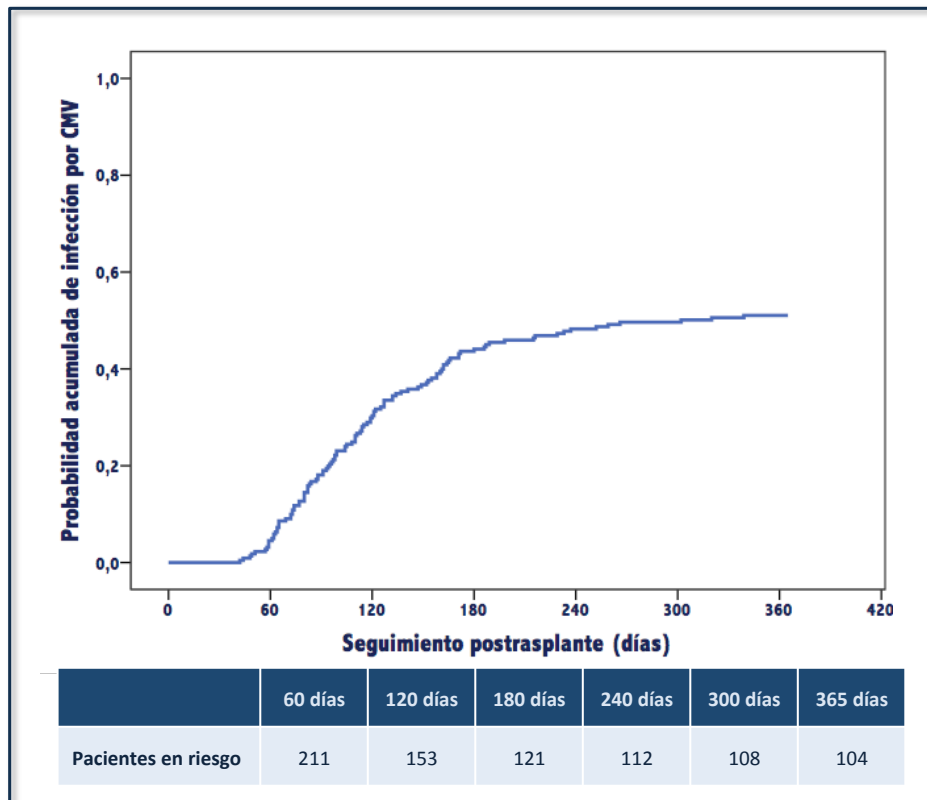


Figura 7. Probabilidad acumulada de infección por CMV en el primer año postrasplante.

- ♦ Incidencia de infección por CMV después del primer año postrasplante (seguimiento tardío):

A lo largo del seguimiento tardío (> 1 año tras el TC), 27 de los 215 receptores supervivientes presentaron un total de 55 episodios de infección por CMV, de los cuales 42 correspondieron a infecciones asintomáticas y 13 a enfermedad por CMV. Con un seguimiento tardío medio de 7,1 años, estas cifras resultaron en una tasa de incidencia total de infección por CMV después del primer año post-trasplante (“infección por CMV tardía”) de 3,6 episodios por cada 100 pacientes y año de seguimiento (IC 95% 2,7 – 4,7). La tasa de incidencia de infección asintomática por CMV durante este periodo fue de 2,8 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 1,9 – 3,7) y la tasa de incidencia de enfermedad por CMV de 0,9 episodios por cada 100 pacientes y año de seguimiento (IC 95% 0,5 – 1,6). (Tabla 17)

	<i>Tasa de incidencia (episodios/ 100 pacientes-año)</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>
Infección asintomática por CMV	2,8	1,9 – 3,7
Enfermedad por CMV	0,9	0,5 – 1,6
Total (infección + enfermedad)	3,6	2,7 – 4,7

Tabla 17. Tasa de incidencia de infección por CMV tardía.

La incidencia acumulada total de cualquier infección por CMV tardía fue del 12,6%, siendo la incidencia acumulada de infección asintomática tardía del 10,2% y la incidencia acumulada de enfermedad por CMV tardía de un 4,7%.

En la figura 8 se muestra la probabilidad acumulada de infección por CMV a lo largo de todo el seguimiento tras el TC (primer año + seguimiento tardío), estimada según el método de Kaplan- Meier.

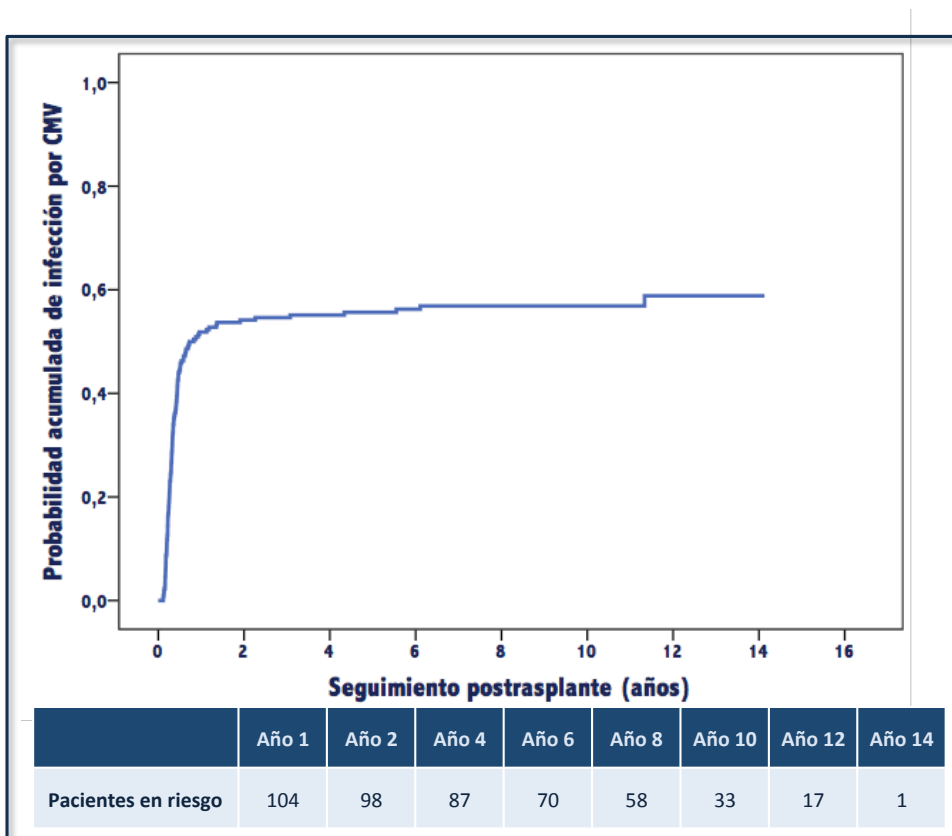


Figura 8. Probabilidad acumulada de infección por CMV en el seguimiento posttrasplante.

La figura 8 bis representa la probabilidad acumulada de infección por CMV a lo largo de todo el seguimiento tras el TC (primer año + seguimiento tardío) estratificada por la era del trasplante, estimada según el método de Kaplan- Meier.

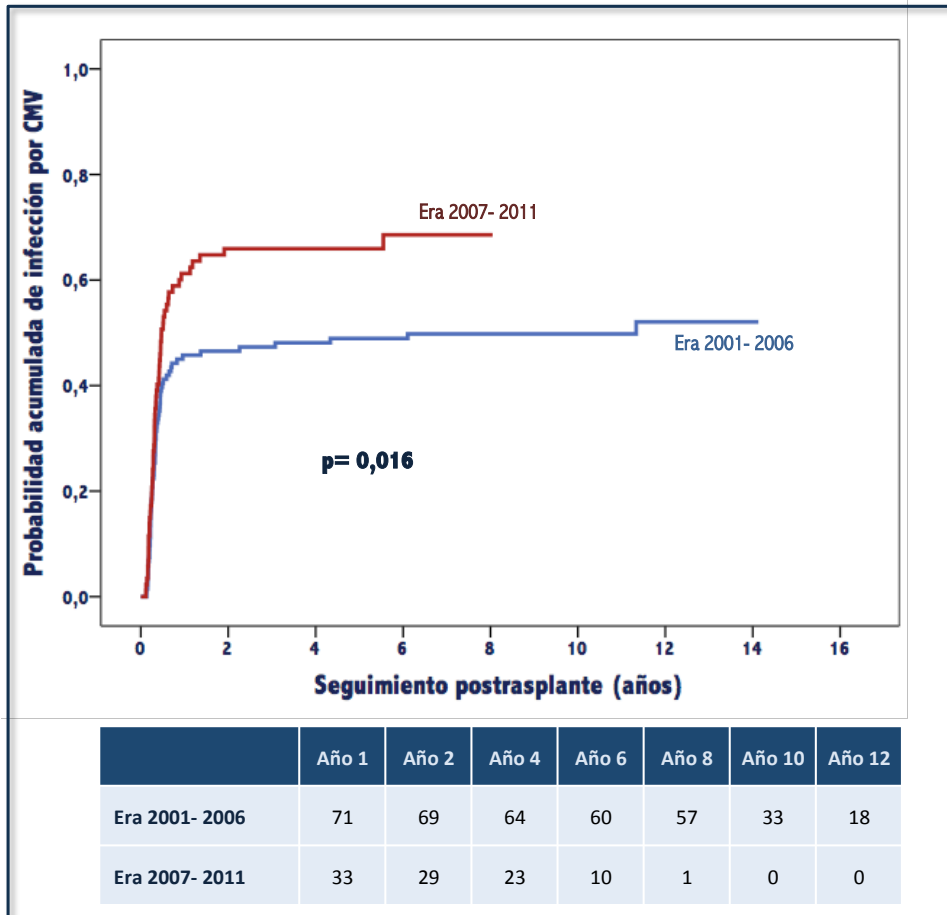


Figura 8 bis. Probabilidad acumulada de infección por CMV en el seguimiento postrasplante estratificada por la era del trasplante.

◆ Descripción clínica de los casos de enfermedad por CMV:

A lo largo de todo el seguimiento postrasplante se observaron 34 episodios de enfermedad sintomática por CMV en 30 pacientes (Figura 9).

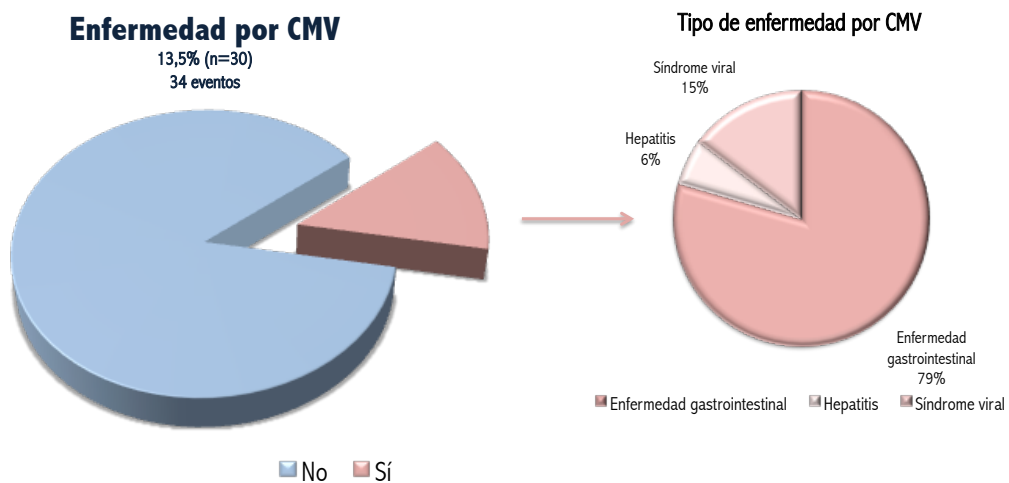


Figura 9. Enfermedad por CMV y tipos.

En el 64,7% de los casos el episodio de enfermedad por CMV se produjo en el primer año postrasplante. La enfermedad gastrointestinal fue la presentación clínica más frecuente, representando el 79% de los casos de enfermedad por CMV.

La terapia secuencial con GCV i.v. y valganciclovir oral fue el régimen terapéutico empleado con mayor frecuencia (50%) en la enfermedad por CMV, seguido del tratamiento solo con GCV iv (44%). Ante la falta de respuesta clínica al tratamiento antiviral y sospecha de CMV resistente a GCV, se utilizó en un caso foscarnet como tratamiento alternativo asociado a Ig específica anti-CMV, y en otro caso se empleó como terapia complementaria Ig humana policlonal. El porcentaje de curación fue del 100%. No se evidenció mortalidad aguda atribuible a la enfermedad por CMV.

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

Enfermedad por CMV	Fecha (tiempo de evolución post-TC)	Manifestaciones clínicas	Estudios complementarios	Diagnóstico final	Tratamiento	Evolución
Caso 1	18 Noviembre 2001 (< 1 año)	Fiebre y diarrea	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 2	10 Septiembre 2002 (< 1 año)	Fiebre y dolor abdominal	Ag pp65 positiva Biopsia gástrica positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas) + FOS iv (3-4 días) + Ig específica antiCMV	Curación
Caso 3	12 Noviembre 2002 (< 1 año)	Dolor abdominal y náuseas	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (3 semanas)	Curación
Caso 4	3 Noviembre 2003 (> 1 año)	Diarrea	Ag pp65 negativa Biopsia colon positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (3 semanas) + Ig humana normal	Curación
Caso 5	8 Diciembre 2003 (< 1 año)	Diarrea	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (4 días) + VGCV vo (11 días)	Curación
Caso 6	9 Marzo 2004 (< 1 año)	Dolor abdominal	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 7	24 Marzo 2004 (< 1 año)	Dolor abdominal e intolerancia a alimentos	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (3 semanas)	Curación
Caso 8	23 Mayo 2004 (< 1 año)	Dolor abdominal y náuseas	Ag pp65 negativa	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas) + VGCV vo (1 semana)	Curación
Caso 9	11 Agosto 2004 (> 1 año)	Dolor abdominal, náuseas y vómitos	Ag pp65 negativa Biopsia gástrica positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas) + VGCV vo (1 semana)	Curación
Caso 10	16 Septiembre 2004 (< 1 año)	Dolor abdominal	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (3 semanas)	Curación
Caso 11	23 Octubre 2004 (> 1 año)	Dolor abdominal y diarrea	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 12	11 Febrero 2005 (< 1 año)	Dolor abdominal	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 13	24 Abril 2006 (< 1 año)	Dolor abdominal	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas) + VGCV vo (1 semana)	Curación
Caso 14	22 Enero 2007 (< 1 año)	Dolor abdominal	Ag pp65 positiva Leucopenia	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 15	15 Febrero 2007 (< 1 año)	Dolor abdominal y diarrea	Ag pp65 positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (1 semana) + VGCV vo (2 semanas)	Curación
Caso 16	10 Abril 2007 (> 1 año)	Astenia	Ag pp65 positiva Leucopenia ↑transaminasas x 2 valores basales	Hepatitis por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 17	10 Diciembre 2007 (< 1 año)	Dolor abdominal y diarrea	PCR CMV positiva Leucopenia	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas) + VGCV vo (1 semana)	Curación
Caso 18	4 Abril 2008 (< 1 año)	Asintomático	PCR CMV positiva ↑transaminasas x 2 valores basales	Hepatitis por CMV	GCV iv (2 semanas) + VGCV vo (1 semana)	Curación
Caso 19	11 Abril 2008 (< 1 año)	Vómitos	PCR CMV positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas) + VGCV vo (1 semana)	Curación
Caso 20	6 Junio 2008 (< 1 año)	Fiebre y astenia	PCR CMV positiva	Síndrome viral por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 21	25 Agosto 2008 (> 1 año)	Dolor abdominal y náuseas	PCR CMV positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (1 semana hasta negativización PCR)	Curación
Caso 22	16 Diciembre 2008 (> 1 año)	Diarrea, náuseas y vómitos	PCR CMV negativa	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 23	7 Marzo 2009 (< 1 año)	Fiebre	PCR CMV positiva	Síndrome viral por CMV	GCV iv (2 semanas) + VGCV vo (1 semana)	Curación
Caso 24	7 Julio 2009 (> 1 año)	Diarrea	PCR CMV positiva Leucopenia	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 25	7 Febrero 2010 (< 1 año)	Diarrea	PCR CMV positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (1 semana) + VGCV vo (2 semanas)	Curación
Caso 26	14 Noviembre 2010 (< 1 año)	Fiebre y malestar general	PCR CMV positiva	Síndrome viral por CMV	GCV iv (1 semana) + VGCV vo (4 semanas)	Curación
Caso 27	10 Diciembre 2010 (< 1 año)	Astenia y mialgias	PCR CMV positiva Leucopenia	Síndrome viral por CMV	GCV iv (11 días) + VGCV vo (2 semanas)	Curación
Caso 28	11 Marzo 2011 (> 1 año)	Dolor abdominal, náuseas y diarrea	PCR CMV positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (11 días) + VGCV vo (10 días)	Curación
Caso 29	26 Agosto 2011 (> 1 año)	Fiebre	PCR CMV positiva	Síndrome viral por CMV	GCV iv (2 semanas)	Curación
Caso 30	9 Marzo 2012 (< 1 año)	Dolor abdominal y diarrea	PCR CMV positiva Leucopenia	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (3 semanas)	Curación
Caso 31	14 Mayo 2012 (< 1 año)	Fiebre y diarrea	PCR CMV positiva Leucopenia	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (4 semanas) + VGCV vo (1 semana)	Curación
Caso 32	21 Septiembre 2012 (> 1 año)	Diarrea	PCR CMV positiva Leucopenia	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (3 semanas) + VGCV vo (2 semanas)	Curación
Caso 33	27 Marzo 2013 (> 1 año)	Vómitos y anorexia	PCR CMV positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (1 semana) + VGCV vo (4 semanas)	Curación
Caso 34	4 Febrero 2014 (> 1 año)	Diarrea	PCR CMV positiva	Enfermedad gastrointestinal por CMV	GCV iv (1 semana) + VGCV vo (1 semana)	Curación

Tabla 18. Descripción de los casos de enfermedad por CMV.
FOS: foscarnet; GCV: ganciclovir; TC: trasplante cardíaco; VGCV: valganciclovir

FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR CMV

La tabla 19 muestra los resultados del análisis de Cox empleado para explorar potenciales factores de riesgo de infección por CMV en la población del estudio.

Variable	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo receptor	1,248	0,824- 1,892	0,295			–
Edad receptor	1,014	0,990- 1,030	0,092	1,021	1,00- 1,039	0,016
Cardiopatía isquémica	0,945	0,657- 1,360	0,761			–
Cirugía cardíaca previa	0,656	0,420- 1,024	0,064	0,650	0,408- 1,034	0,067
Factores de riesgo cardiovascular pre-TC						
♦ Dislipemia	1,197	0,820- 1,748	0,352			–
♦ Diabetes mellitus	2,164	1,325- 3,533	0,002	1,862	1,135- 3,053	0,022
♦ HTA	1,113	0,783- 1,583	0,550			–
♦ Tabaco	0,854	0,600- 1,214	0,378			–
IMC pre- TC	1,007	0,961- 1,056	0,767			–
Creatinina pre-TC	1,307	0,991- 1,723	0,058	1,085	0,801- 1,470	0,599
Sexo donante	0,736	0,475- 1,141	0,171			–
Edad donante	1,002	0,988- 1,015	0,799			–
Mismatch CMV Donante +/- Receptor –	1,883	1,204- 2,945	0,006	1,922	1,196- 3,088	0,010
Soporte circulatorio pre- TC	1,525	1,032- 2,254	0,034	1,586	1,059- 2,376	0,030
Agentes inotrópicos pre- TC	1,207	0,817- 1,784	0,345			–
Ventilación mecánica pre- TC	1,130	0,724- 1,763	0,591			–
Era del TC (2001-2006 vs 2007-2011)	1,540	1,081- 2,195	0,017	1,123	0,742- 1,699	0,584
Cirugía del trasplante						
♦ Tiempo de isquemia	0,998	0,996- 1,001	0,196			–
♦ Tiempo de circulación extracorpórea	1,001	0,996- 1,007	0,676			–
Inmunosupresión basal						
♦ Tacrolimus	1,735	1,205- 2,498	0,003	1,635	1,133- 2,360	0,010
♦ Micofenolato mofetilo	1,511	0,558- 4,093	0,417			–
♦ Sirolimus o everolimus	1,116	0,412- 3,023	0,829			–

Tabla 19. Análisis univariable y multivariable de los factores de riesgo de infección por CMV tras el trasplante cardíaco.

HR, hazard ratio; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; TC: trasplante cardíaco

* En análisis multivariable se incluyeron variables con $p < 0,10$ en análisis univariable.

En el análisis univariante, la diabetes mellitus, el soporte circulatorio mecánico previo al TC, el uso de Tacrolimus, la era actual del trasplante (2007-2011) y el mismatch D+/ R- con respecto a la serología de CMV mostraron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con el riesgo de infección por CMV. Además, la edad del receptor y el antecedente de cirugía cardíaca previa mostraron una tendencia no significativa ($p < 0.10$), por lo que también fueron seleccionadas para su inclusión en el paso inicial del análisis multivariable por pasos hacia atrás.

Mediante dicho análisis multivariable, se seleccionaron como factores de riesgo independientes ($p < 0.05$) para infección por CMV el mismatch D+/ R- con respecto a la serología de CMV, la edad, la diabetes mellitus, el uso de Tacrolimus y el soporte circulatorio mecánico previo al TC. Tras el ajuste multivariable, la era del trasplante no resultó un predictor independiente del riesgo de infección por CMV.

La tabla 20 muestra la incidencia acumulada de cualquier infección por CMV tras el TC en relación con la concordancia ó discordancia del estado serológico frente a CMV previo al mismo de donante y receptor. Durante el primer año postrasplante, 22 pacientes (75,9%) del grupo de alto riesgo (D+/ R-) desarrollaron infección por CMV, frente a 90 pacientes (46,6%) del resto de la población. La incidencia acumulada de cualquier infección por CMV a partir del primer año tras el TC fue de 20,7% en el grupo de alto riesgo y de 10,9% en el resto de la población.

Estatus serológico (n= 222)	Cualquier Infección por CMV (< 1 año)	Cualquier Infección por CMV (> 1 año)
D +/ R + (n= 153; 68,9%)	75 (49%)	15 (9,8%)
D +/ R – (n= 29; 13,1%)	22 (75,9%)	6 (20,7%)
D –/ R + (n= 34; 15,3%)	14 (41,2%)	4 (11,8%)
D –/ R – (n=6; 2,7%)	1 (16,1%)	2 (33,3%)

Tabla 20. Incidencia de infección por CVM postrasplante en función del estatus serológico.

D/ R: estado inmunológico de donante y receptor frente a CMV

La Figura 10 muestra la probabilidad acumulada de infección por CMV, estimada mediante el método de Kaplan-Meier, en pacientes con mismatch D+/ R– con respecto a la serología de CMV previa al TC, en comparación con el resto de los pacientes de la población del estudio.

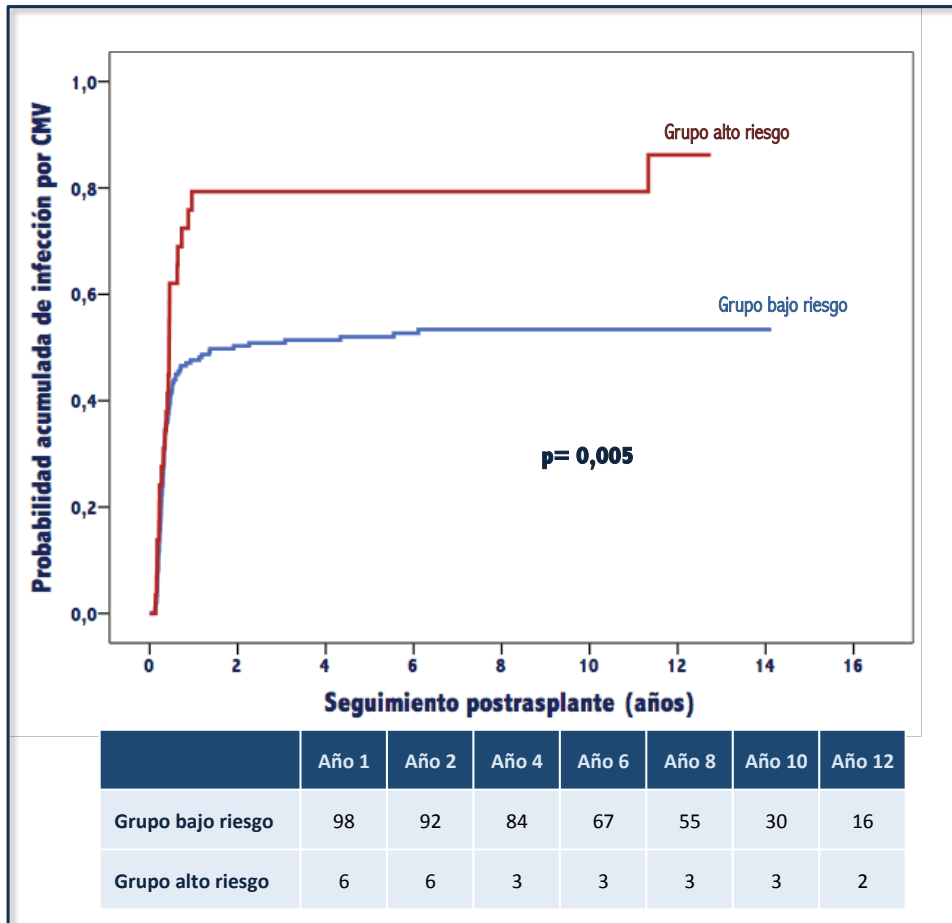


Figura 10. Curva de probabilidad acumulada de infección por CMV estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR CMV DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE SOBRE EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

♦ ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Tal y como se detalla en el apartado de Métodos, para el análisis de la influencia de la presencia ó ausencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante sobre el pronóstico a largo plazo únicamente se tuvieron en cuenta los 215 (97%) pacientes de la serie que sobrevivieron al menos un año tras el TC, así como la mortalidad y los eventos clínicos adversos que ocurrieron a partir de este momento. Se calcularon, por tanto, las tasas de mortalidad y eventos clínicos adversos “condicionadas a sobrevivir al menos 1 año tras el TC”. El seguimiento “tardío” (>1 año) medio de estos sujetos fue de 7,1 años.

La tabla 21 resume las características basales de los pacientes incluidos en el análisis de supervivencia en base a la presencia (n= 109) ó ausencia (n=106) de infección por CMV durante el primer año postrasplante. En el grupo de pacientes que presentaron infección por CMV a lo largo del primer año tras el TC, era mayor la proporción de pacientes con antecedente de cirugía cardíaca previa y soporte circulatorio previo al TC, y también la proporción de pacientes con mismatch Donante + / Receptor – con respecto a la serología de CMV previa al TC. Además, el uso de Tacrolimus como parte del régimen inmunosupresor basal era más frecuente en pacientes que desarrollaron infecciones por CMV durante el primer año tras el TC.

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

CARACTERÍSTICAS BASEALES			
	Cualquier infección CMV 1º año (n=109)	NO Infección CMV 1º año (n=106)	p
Sexo masculino (n; %)	86 (78,9%)	86 (81,1%)	0,682
Edad media (años)	54,83 ± 11,49	52,87 ± 11,97	0,222
Cardiopatía pre-TC (n; %)			0,038
♦ Cardiopatía isquémica	43 (40,2%)	42 (40,4%)	
♦ Miocardiopatía dilatada idiopática	43 (40,2%)	41 (39,4%)	
♦ Cardiopatía valvular	3 (2,8%)	12 (11,5%)	
♦ Otras	18 (16,8%)	9 (8,7%)	
Cirugía cardíaca previa (n; %)	20 (18,3%)	32 (30,2%)	0,043
Factores de riesgo cardiovascular pre-TC (n; %)			
♦ Dislipemia	34 (31,2%)	26 (24,5%)	0,276
♦ Diabetes mellitus	16 (14,7%)	7 (6,6%)	0,055
♦ HTA	48 (44,0%)	44 (41,5%)	0,708
♦ Tabaco	62 (56,9%)	62 (58,5%)	0,811
IMC pre- TC (Kg/m²)	26,02 ± 3,91	26,07 ± 3,67	0,922
Creatinina pre-TC (mg/dL)	1,41 ± 0,58	1,29 ± 0,54	0,105
Donante mujer (n; %)	22 (20,2%)	28 (26,4%)	0,280
Edad donante (años)	42,26 ± 13,82	40,27 ± 13,18	0,286
Mismatch CMV Donante + /Receptor – (n; %)	22 (20,2%)	7 (6,6%)	0,004
Soporte circulatorio pre- TC (n; %)	34 (31,2%)	18 (17,0%)	0,015
Agentes inotrópicos pre- TC (n; %)	33 (30,3%)	24 (22,6%)	0,205
Ventilación mecánica pre- TC (n; %)	23 (21,1%)	17 (16,0%)	0,340
Cirugía del trasplante			
♦ Trasplante urgente (n; %)	39 (35,8%)	24 (22,6%)	0,034
♦ Tiempo de isquemia (min)	211,10 ± 76,77	221,28 ± 65,56	0,299
♦ Tiempo de circulación extracorpórea (min)	122,70 ± 30,65	122,20 ± 30,76	0,905
Inmunosupresión basal (n; %)			
♦ Basiliximab	98 (89,9%)	96 (90,6%)	0,871
♦ Prednisona	109 (100%)	106 (100%)	1
♦ Ciclosporina	64 (58,7%)	85 (80,2%)	0,001
♦ Tacrolimus	42 (38,5%)	23 (21,7%)	0,007
♦ Micofenolato mofetilo	105 (96,3%)	100 (94,3%)	0,488
♦ Azatioprina	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0,984
♦ Sirolimus o everolimus	4 (3,7%)	3 (2,8%)	0,729

Tabla 21. Características basales de los pacientes con supervivencia superior a 1 año clasificados en función de si presentaron durante el primer año cualquier infección por CMV.

IMC: índice de masa corporal; TC: trasplante cardíaco

Se expresan los datos como media ± desviación o número y porcentaje.

◆ **DESENLANCES**

◆ **Supervivencia:**

Entre los 215 pacientes que sobrevivieron al menos 1 año tras el TC, 45 (20,9%) pacientes fallecieron y 3 (1,4%) recibieron un segundo TC durante el seguimiento tardío. La muerte fue de origen cardíaco en 20 (44,4%) pacientes y de origen no cardíaco en 25 (55,6%). Tal y como muestra la Tabla 21, no apreciamos diferencias relevantes en la distribución de causas de muerte a largo plazo en relación con la presencia ó ausencia de infecciones por CMV durante el primer año tras el TC.

<i>Causa muerte</i>	<i>Cualquier Infección CMV 1º año (n=23)</i>	<i>NO Infección CMV 1º año (n=22)</i>
<i>Muerte de causa cardíaca (%)</i>	11 (47,8%)	9 (40,9%)
◆ Rechazo agudo	1	3
◆ Enfermedad vascular del injerto	1	0
◆ Muerte súbita	7	5
◆ Fracaso inespecífico del injerto	2	1
<i>Muerte de causa no cardíaca (%)</i>	12 (52,2%)	13 (59,1%)
◆ Infección	2	1
◆ Neoplasia	9	9
◆ Enfermedad vascular	1	0
◆ Otras	0	3

Tabla 22 . Causas de muerte a partir del primer año en función de la presencia de infección por CMV durante el primer año.

♦ Supervivencia global:

La Figura 11 muestra las curvas de supervivencia a partir del primer año tras el TC de los pacientes que presentaron alguna infección por CMV durante el primer año y de los pacientes que no presentaron ninguna. Puede apreciarse que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p log rank= 0,565). El HR para mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento tardío ajustado por edad del receptor, diabetes, era del trasplante y uso de tacrolimus fue 1,14 (IC 95% 0,63- 2,09).

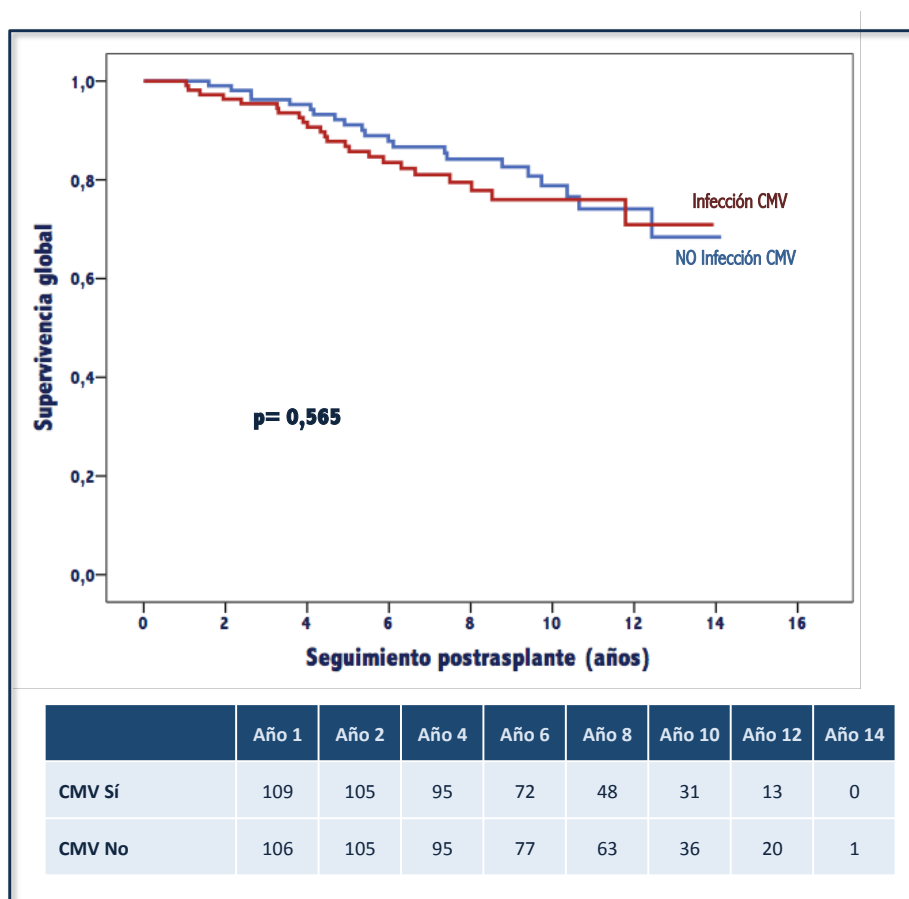


Figura 11. Supervivencia global condicionada a un año según el método de Kaplan- Meier.

♦ Supervivencia libre de retrasplante:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia libre de retrasplante cardíaco entre los pacientes que presentaron alguna infección por CMV durante el primer año postrasplante y los que no la presentaron (p log rank= 0,871). La figura 12 muestra la supervivencia libre de retrasplante en ambos grupos, estimada según el método de Kaplan-Meier. El análisis multivariable de Cox tampoco demostró diferencias significativas (HR ajustado por edad, diabetes, era del trasplante y uso de tacrolimus: 1,02; IC 95% 0,57- 1,82).

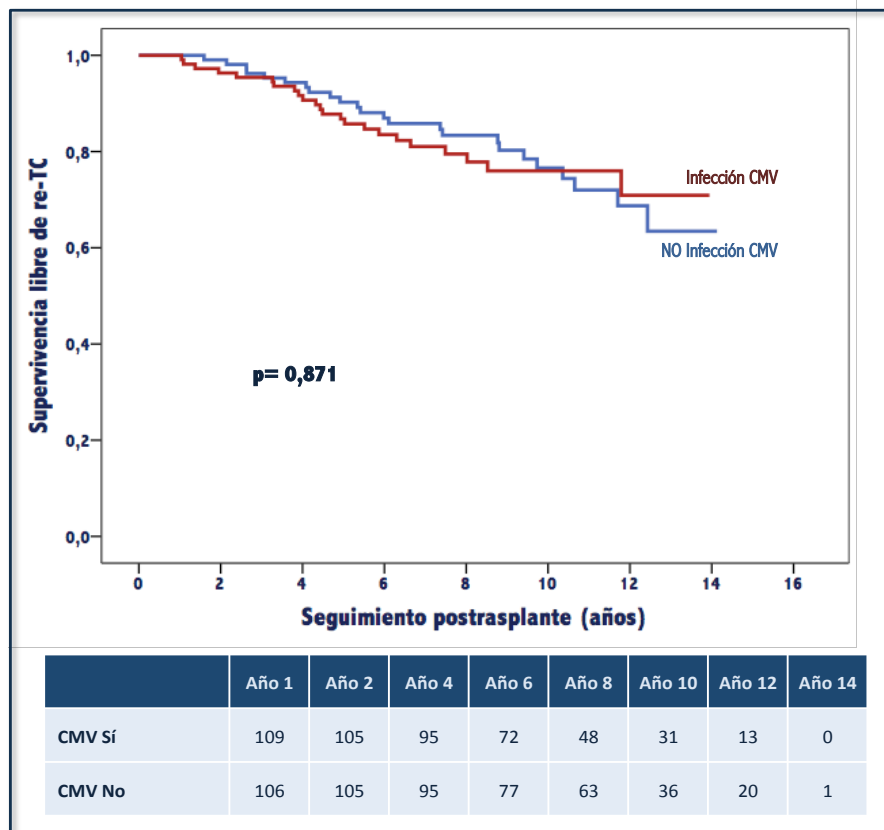


Figura 12. Supervivencia libre de retrasplante condicionada a un año según el método de Kaplan- Meier.

- ♦ Supervivencia en función del número de episodios de infección por CMV durante el primer año:

La figura 13 muestra la supervivencia global de los pacientes que sobrevivieron al menos 1 año tras el TC en función del número de episodios de cualquier infección por CMV que presentaron durante dicho periodo. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al respecto ($p=0,571$).

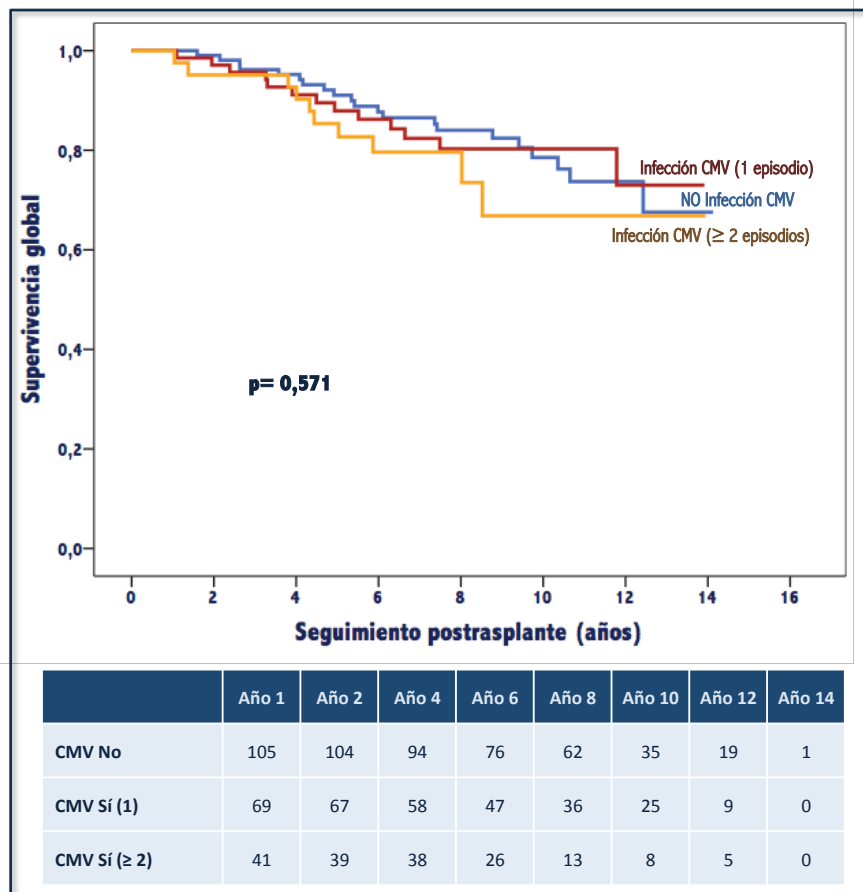


Figura 13. Supervivencia global condicionada a un año en función del número de infecciones por CMV durante el primer año.

En la misma línea, no observamos diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de retrasplante cardíaco en función del número de episodios de infección por CMV acontecidos durante el primer año postrasplante ($p=0,637$).

♦ **Hospitalización por insuficiencia cardíaca:**

Entre los 215 pacientes que sobrevivieron al menos un año tras el TC, 39 (18,1%) pacientes presentaron alguna hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento tardío. La etiología de la insuficiencia cardíaca se atribuyó a rechazo del injerto en 19 (48,7%) pacientes, EVI en 9 (23,1%) pacientes, pericarditis constrictiva en 3 pacientes (7,7%) y recidiva de amiloidosis AL en 1 paciente. No fue posible identificar la causa de la insuficiencia cardíaca en los 7 casos restantes. La distribución de las causas de hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento tardío en base a la presencia ó ausencia de infecciones por CMV durante el primer año postrasplante se presenta en la tabla 23.

<i>Causa insuficiencia cardíaca</i>	<i>Cualquier Infección CMV primer año (n=22)</i>	<i>NO Infección CMV primer año (n=17)</i>
Rechazo agudo (%)	9 (40,9%)	10 (58,8%)
Enfermedad vascular del injerto (%)	5 (22,7%)	4 (23,5%)
Pericarditis constrictiva (%)	3 (13,6%)	0 (0%)
Amiloidosis (%)	1 (4,5%)	0 (0%)
Otras (%)	4 (18,1%)	3 (17,6%)

Tabla 23 . Causas de insuficiencia cardíaca a partir del primer año en función de la presencia de infección por CMV durante el primer año.

La figura 14 muestra una comparación de la probabilidad acumulada de hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento tardío entre los

pacientes que presentaron alguna infección por CMV durante el primer año postrasplante y los pacientes que no la presentaron, estimada mediante el método de Kaplan-Meier. La morfología de las curvas sugiere que una mayor probabilidad acumulada de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el seguimiento tardío en el grupo de pacientes que habían presentado alguna infección por CMV durante el primer año tras el TC, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística (p log rank= 0,127). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el modelo multivariable (HR ajustado por edad, diabetes, era del trasplante y uso de tacrolimus: 1,58; IC 95% 0,79-3,16).

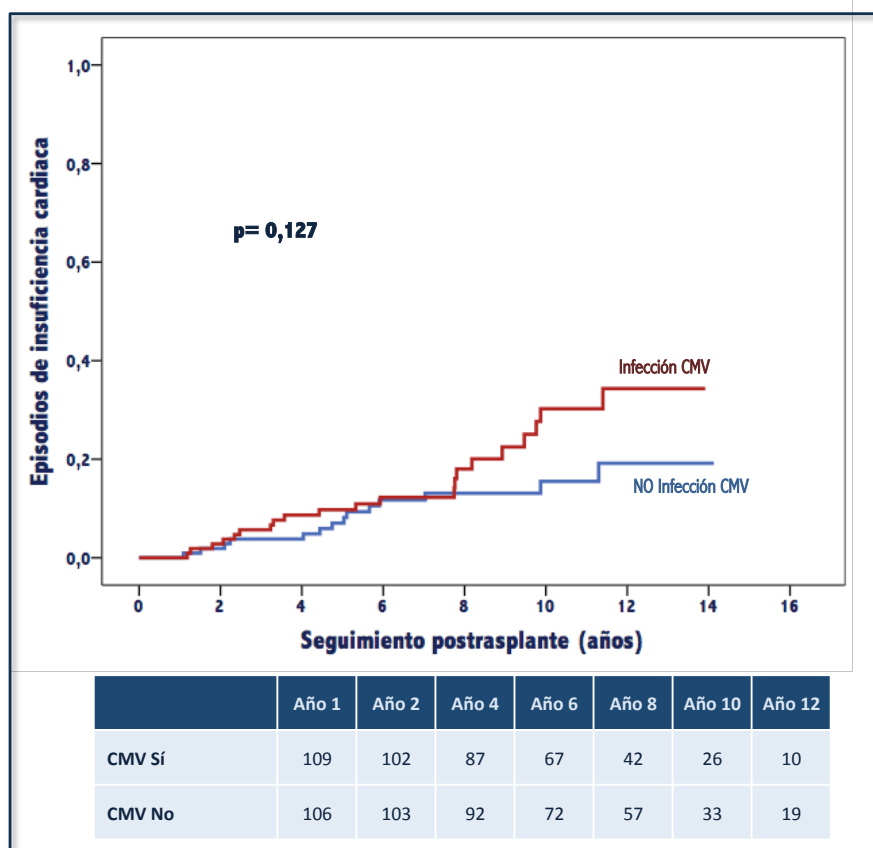


Figura 14. Curva de probabilidad acumulada de episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca estratificada por la presencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

De modo similar, observamos una tendencia hacia a una mayor probabilidad acumulada de episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con mayor número de episodios de infección por CMV durante el primer año tras el TC, pero dicha tendencia tampoco alcanzó la significación estadística (p log rank= 0,173) (Figura 15).

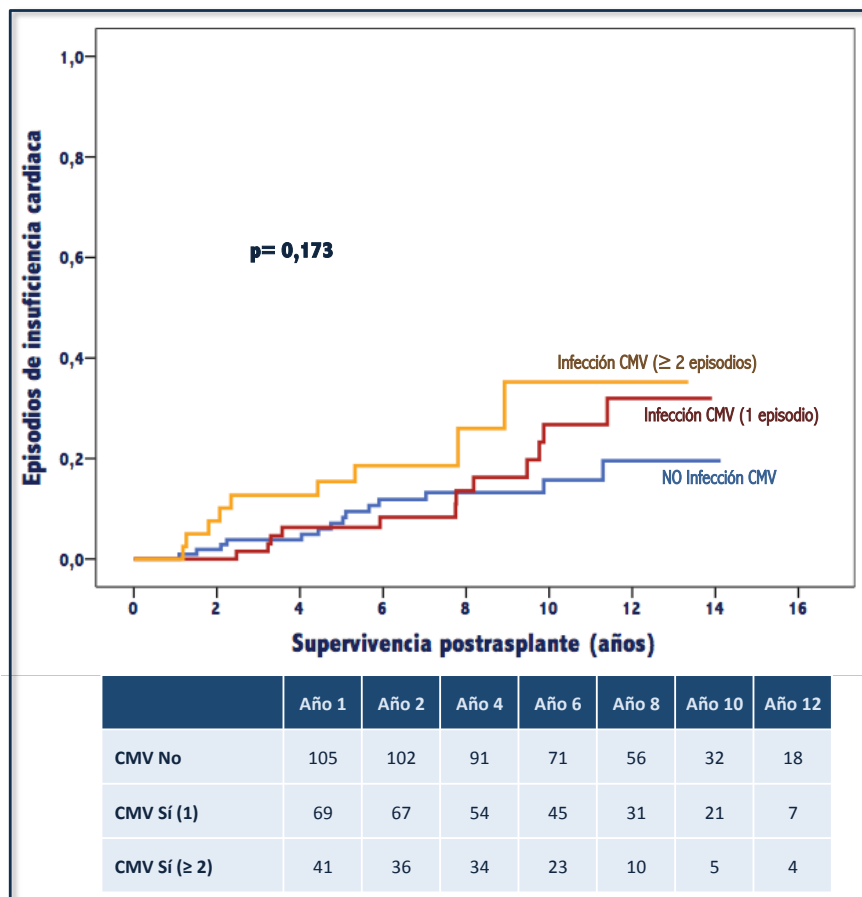


Figura 15. Curva de probabilidad acumulada de episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca estratificada por el número de episodios de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

♦ **Enfermedad vascular del injerto:**

Durante el seguimiento tardío, 38 (17,7%) de los 215 pacientes que sobrevivieron al menos un año tras el TC presentaron EVI de acuerdo a los criterios angiográficos establecidos en el apartado de Métodos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la incidencia acumulada de EVI angiográfica en base a la presencia o ausencia de infección por CMV durante el primer año tras el TC (Figura 16). El HR ajustado por edad del receptor, diabetes, era del trasplante y uso de tacrolimus fue 0,90 (IC 95% 0,47-1,74).

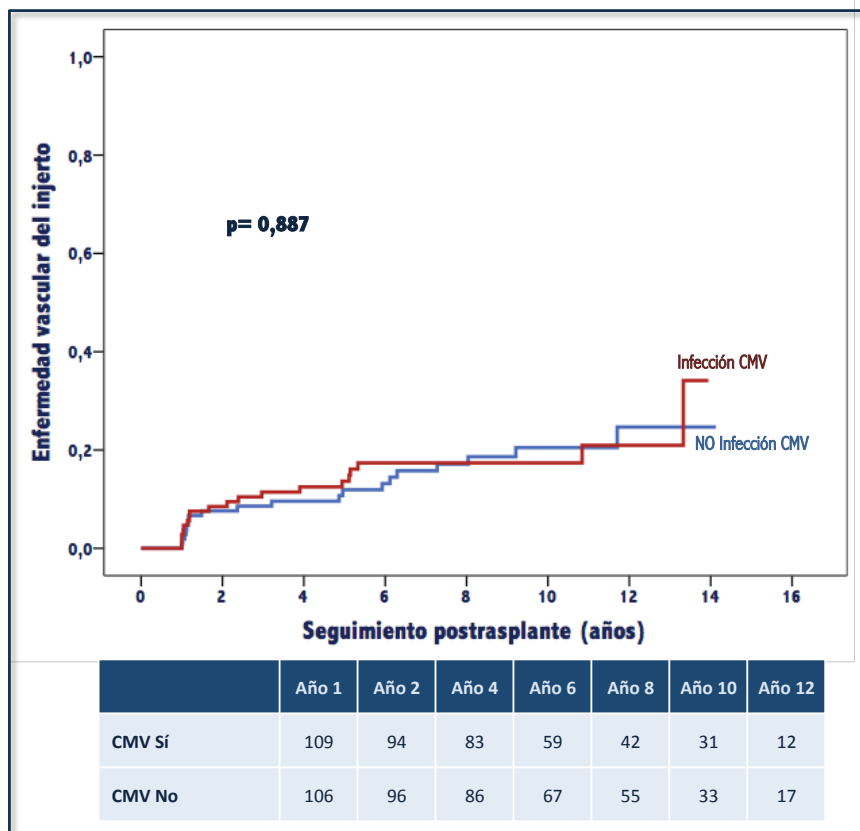


Figura 16. Curva de probabilidad acumulada de enfermedad vascular del injerto estratificada por la presencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

♦ **Rechazo agudo del injerto:**

En el seguimiento tardío, 39 (18,1%) pacientes entre los 215 que sobrevivieron al menos un año tras el TC presentaron algún episodio de rechazo agudo del injerto.

La figura 17 muestra la probabilidad acumulada de rechazo agudo del injerto en el seguimiento tardío, estimada mediante el método de Kaplan-Meier, en pacientes con o sin infecciones por CMV durante el primer año. Las curvas no muestran diferencias estadísticamente significativas (p log rank= 0,961). El HR ajustado por edad del receptor, diabetes, era del trasplante y uso de tacrolimus fue 1,13 (IC 95% 0,59-2,15).

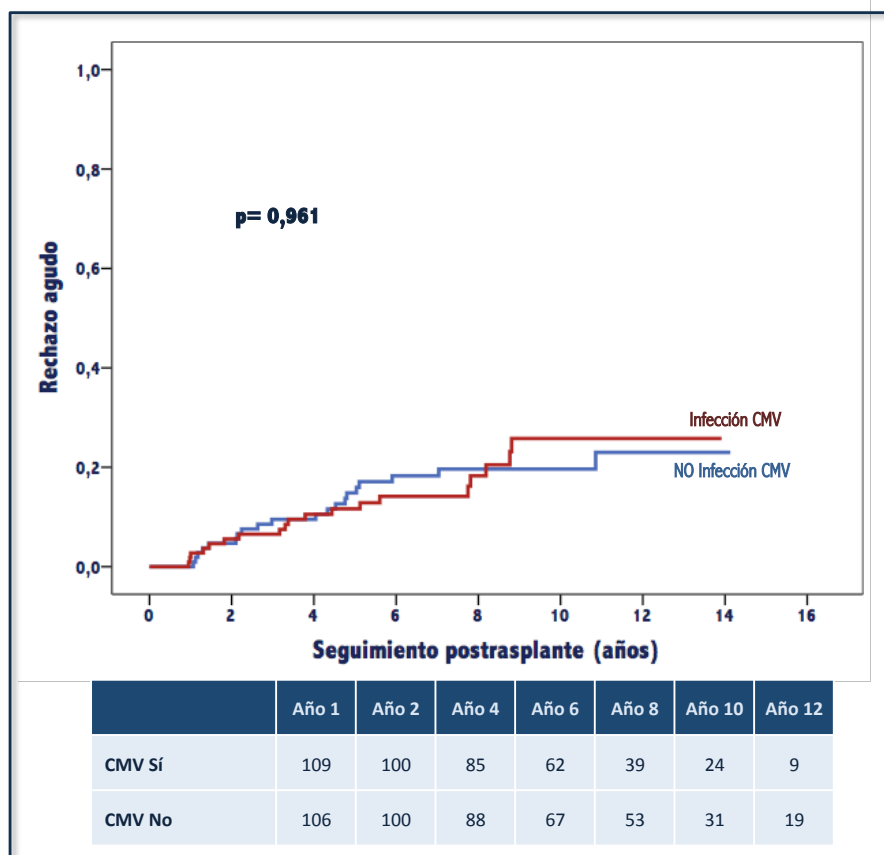


Figura 17. Curva de probabilidad acumulada de rechazo agudo del injerto estratificada por la presencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

♦ **Neoplasias:**

Durante el seguimiento tardío, 46 (21,4%) pacientes de los 215 que sobrevivieron al menos un año tras el TC, fueron diagnosticados de alguna neoplasia.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en base a la presencia ó ausencia de infección por CMV durante el primer año tras el TC con respecto a la incidencia acumulada de neoplasias (Figura 18). El HR ajustado por edad del receptor, diabetes, era del trasplante y uso de tacrolimus fue 0,79 (IC 95% 0,44-1,43).

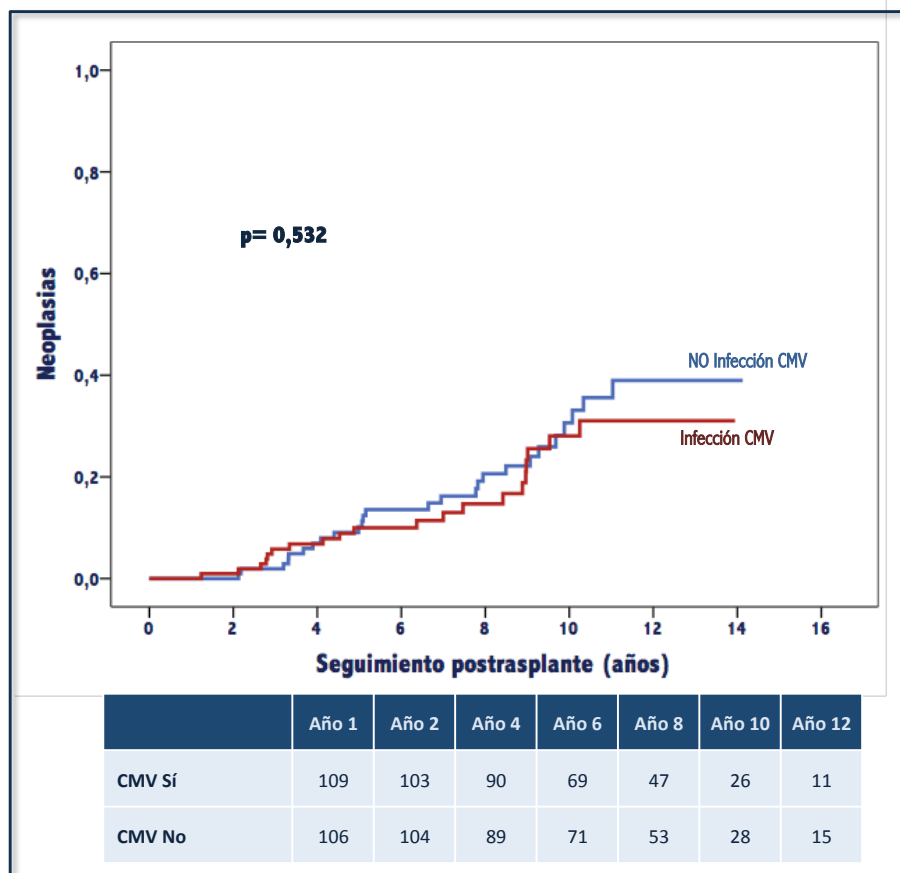


Figura 18. Curva de probabilidad acumulada de neoplasias estratificada por la presencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

INFLUENCIA DE LA CONCORDANCIA DONANTE- RECEPTOR EN RELACIÓN AL ESTADO SEROLÓGICO FRENTE A CMV SOBRE EL PRONÓSTICO TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO

◆ ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En el análisis exploratorio acerca de la potencial influencia del estado serológico de donante y receptor frente al CMV sobre el pronóstico tras el TC se incluyeron los 222 pacientes de la serie. El seguimiento medio de estos pacientes tras el TC fue de $7,8 \pm 3,5$ años. Se diseñaron dos grupos de pacientes con relación al riesgo de desarrollar infección por CMV tras el TC en función del estado serológico del donante y el receptor. El grupo de alto riesgo incluyó a aquellos pacientes con mismatch D+/ R- y en el grupo de bajo riesgo se incluyó a aquéllos D+/ R+, D-/ R+ o D-/ R-. La figura 19 representa la distribución de los pacientes en función del estatus serológico frente al CMV de donante y receptor.

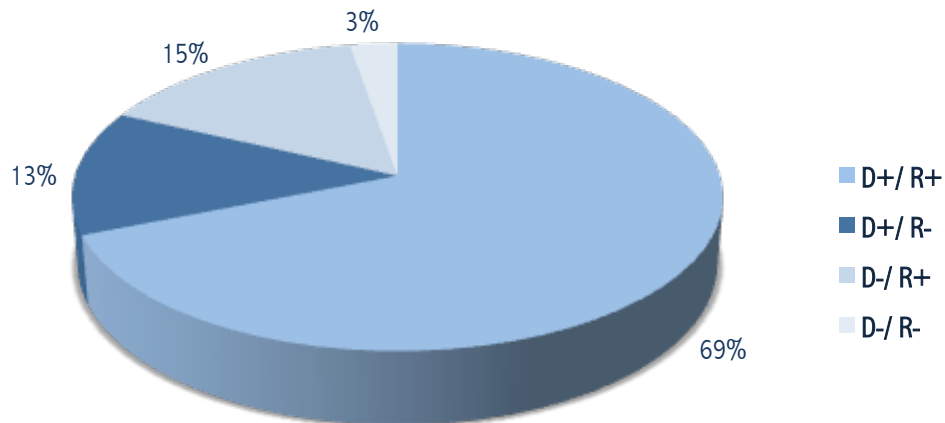


Figura 19. Distribución de los pacientes en función del estatus serológico frente al CMV de donante y receptor.

D/R: estado inmunológico de donante y receptor frente al CMV.

En la tabla 24 se presentan las características basales de los pacientes en función del estado serológico frente a CMV de donante y receptor. Puede apreciarse que existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a la edad del donante, la edad del receptor y la distribución de la etiología de la cardiopatía subyacente.

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

CARACTERÍSTICAS BASALES					
	D+/R+ (n=153)	D+/R- (n=29)	D-/R+ (n=34)	D-/R- (n=6)	p
Sexo masculino (n; %)	118 (77,1%)	25 (86,2%)	31 (91,2%)	4 (66,7%)	0,184
Edad media (años)	55,29 ± 11,12	44,92 ± 10,65	56,46 ± 10,23	49,83 ± 16,45	<0,001
Cardiopatía pre-TC (n; %)					0,025
♦ Cardiopatía isquémica	60 (39,2%)	8 (27,6%)	15 (44,1%)	3 (50%)	
♦ Miocardiopatía dilatada idiopática	63 (41,2%)	11 (37,9%)	13 (38,2%)	1 (16,7%)	
♦ Cardiopatía valvular	14 (9,2%)	0 (0%)	2 (5,9%)	0 (0%)	
♦ Retrasplante por EVI	4 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
♦ Otras	12 (7,8%)	10 (34,5%)	4 (11,8%)	2 (33,3%)	
Cirugía cardíaca previa (n; %)	43 (28,1%)	4 (13,8%)	7 (20,6%)	0 (0%)	0,163
Factores de riesgo cardiovascular pre-TC (n; %)					
♦ Dislipemia	47 (30,7%)	5 (17,2%)	10 (29,4%)	2 (33,3%)	0,526
♦ Diabetes mellitus	15 (9,8%)	3 (10,3%)	7 (20,6%)	0 (0%)	0,254
♦ HTA	67 (43,8%)	9 (31%)	19 (55,9%)	2 (33,3%)	0,240
♦ Tabaco	87 (56,9%)	14 (48,3%)	24 (70,6%)	3 (50%)	0,313
IMC pre- TC (Kg/m²)	26,02 ± 3,42	25,47 ± 4,59	26,7 ± 4,03	28,17 ± 5,97	0,314
Creatinina pre-TC (mg/dL)	1,37 ± 0,56	1,16 ± 0,33	1,61 ± 0,78	1,17 ± 0,58	0,016
Donante mujer (n; %)	41 (26,8%)	5 (17,2%)	4 (11,8%)	1 (16,7%)	0,226
Edad donante (años)	43,56 ± 13,2	37,64 ± 13,84	36,21 ± 13,58	35,5 ± 9,81	0,007
Soporte circulatorio pre- TC (n; %)	34 (22,2%)	11 (37,9%)	6 (17,6%)	2 (33,3%)	0,221
Agentes inotrópicos pre- TC (n; %)	42 (27,5%)	9 (31%)	6 (17,6%)	2 (33,3%)	0,597
Ventilación mecánica pre- TC (n; %)	27 (17,6%)	7 (24,1%)	5 (14,7%)	2 (33,3%)	0,596
Cirugía del trasplante					
♦ Trasplante urgente (n; %)	45 (29,4%)	12 (41,4%)	5 (14,7%)	2 (33,3%)	0,132
♦ Tiempo de isquemia (min)	220,02 ± 71,09	222,28 ± 66,8	193,42 ± 78,08	209,17 ± 52,03	0,256
♦ Tiempo de circulación extracorpórea (min)	122,1 ± 29,62	121,93 ± 28,45	122,97 ± 39,95	111,33 ± 32,97	0,867
Inmunosupresión basal (n; %)					
♦ Basiliximab	136 (88,9%)	27 (93,1%)	30 (88,2%)	6 (100%)	0,745
♦ Prednisona	153 (100%)	29 (100%)	34 (100%)	6 (100%)	1
♦ Ciclosporina	108 (70,6%)	17 (58,6%)	26 (76,5%)	4 (66,7%)	0,473
♦ Tacrolimus	46 (30,1%)	11 (37,9%)	7 (20,6%)	2 (33,3%)	0,505
♦ Micofenolato mofetilo	145 (94,8%)	27 (93,1%)	34 (100%)	6 (100%)	0,483
♦ Azatioprina	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,823
♦ Sirolimus o everolimus	4 (2,6%)	3 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,095

Tabla 24. Características basales de los pacientes clasificados en función del estatus serológico donante/receptor frente a CMV.

D/R: estado inmunológico de donante y receptor frente al CMV; EVI: enfermedad vascular del injerto; IMC: índice de masa corporal; TC: trasplante cardíaco.

Se expresan los datos como media ± desviación o número y porcentaje.

◆ **DESENLANCES**

◆ **Supervivencia tras el trasplante:**

A lo largo del seguimiento a largo plazo tras el TC, 52 (23,4%) de los 222 pacientes incluidos en este análisis fallecieron y 3 (1,4%) recibieron un segundo TC. La muerte fue de origen cardíaco en 21 (40,4%) pacientes y de origen no cardíaco en 31 (59,6%). La tabla 25 muestra la distribución de las causas de muerte en función en pacientes con mismatch D+/ R- con respecto a la serología para CMV previa al TC en comparación con el resto de la población.

<i>Causa muerte</i>	<i>Grupo bajo riesgo (n=47)</i>	<i>Grupo alto riesgo (n=5)</i>
<i>Muerte de causa cardíaca (%)</i>	18 (38,3)	3 (60)
◆ Rechazo agudo	3	2
◆ Enfermedad vascular del injerto	1	0
◆ Muerte súbita	12	1
◆ Fracaso inespecífico del injerto	2	0
<i>Muerte de causa no cardíaca (%)</i>	29 (61,7)	2 (40)
◆ Infección	4	1
◆ Neoplasia	17	1
◆ Enfermedad vascular	1	0
◆ Fallo multiorgánico no especificado	1	0
◆ Otras	6	0

Tabla 25 . Causas de muerte en función de la categoría de riesgo frente al CMV.

♦ Supervivencia global:

La supervivencia media en el grupo de alto riesgo para infección por CMV fue de 11,7 años (IC 95% 10,3– 13,0) y de 11,5 años (IC 95% 10,8– 12,1) en los controles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global postrasplante entre ambos grupos (p log rank= 0,425). La figura 20 muestra la supervivencia global tras el TC, estimada según el método de Kaplan-Meier.

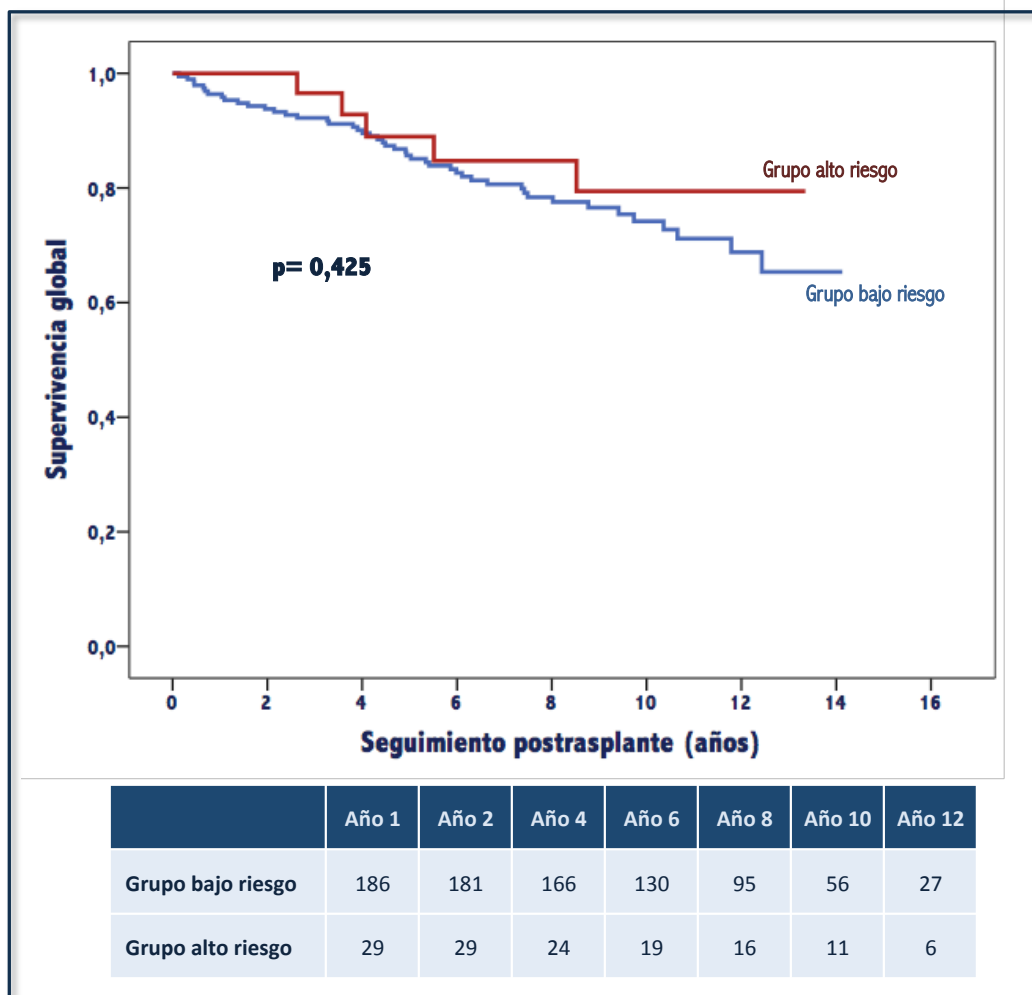


Figura 20. Supervivencia global estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

♦ Supervivencia libre de retrasplante:

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia libre de retrasplante cardíaco entre los pacientes con mismatch D + / R – con respecto a la serología de CMV y el resto de receptores (p log rank= 0,573). La figura 21 muestra la supervivencia libre de retrasplante cardíaco entre ambos grupos estimada según el método de Kaplan-Meier.

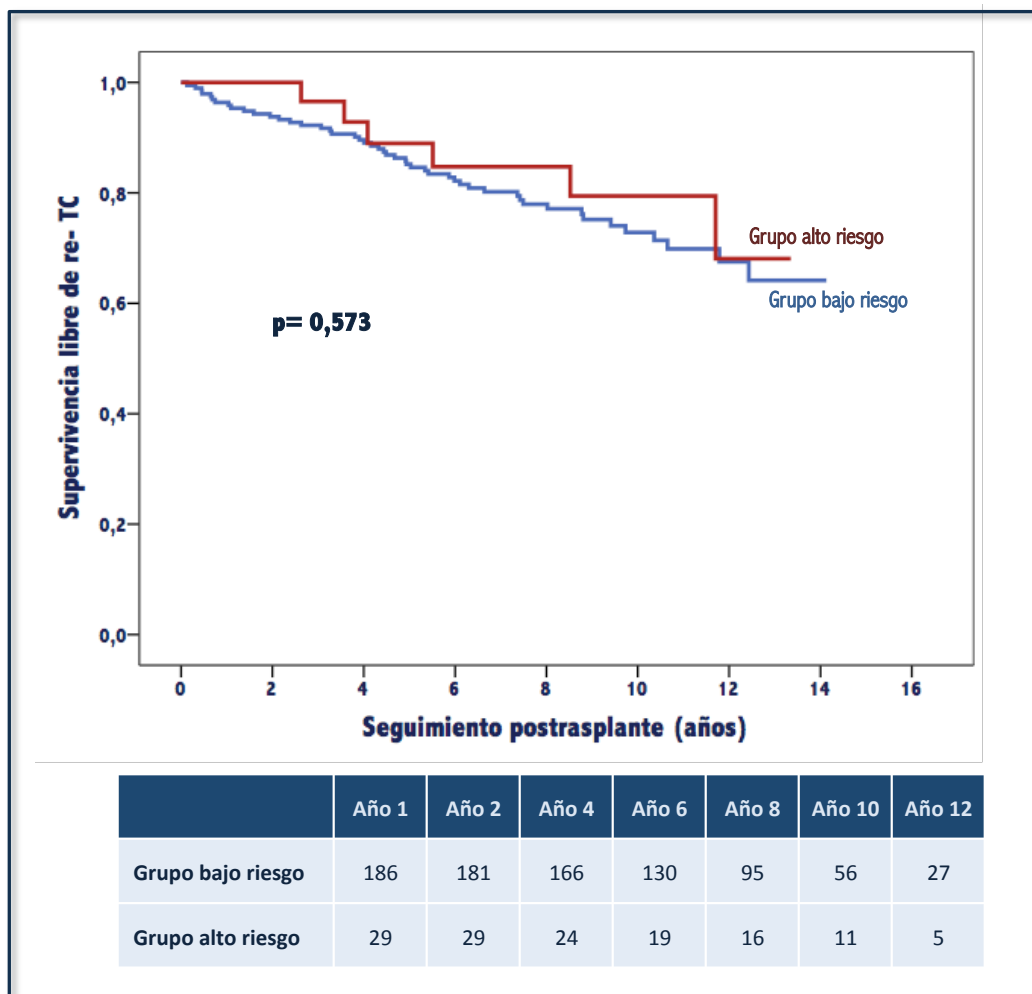


Figura 21. Supervivencia libre de retrasplante estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

♦ **Hospitalización por insuficiencia cardíaca:**

La figura 22 muestra la probabilidad acumulada de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con perfil serológico de alto riesgo para infección por CMV en comparación con el resto de la población. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p log rank= 0,493).

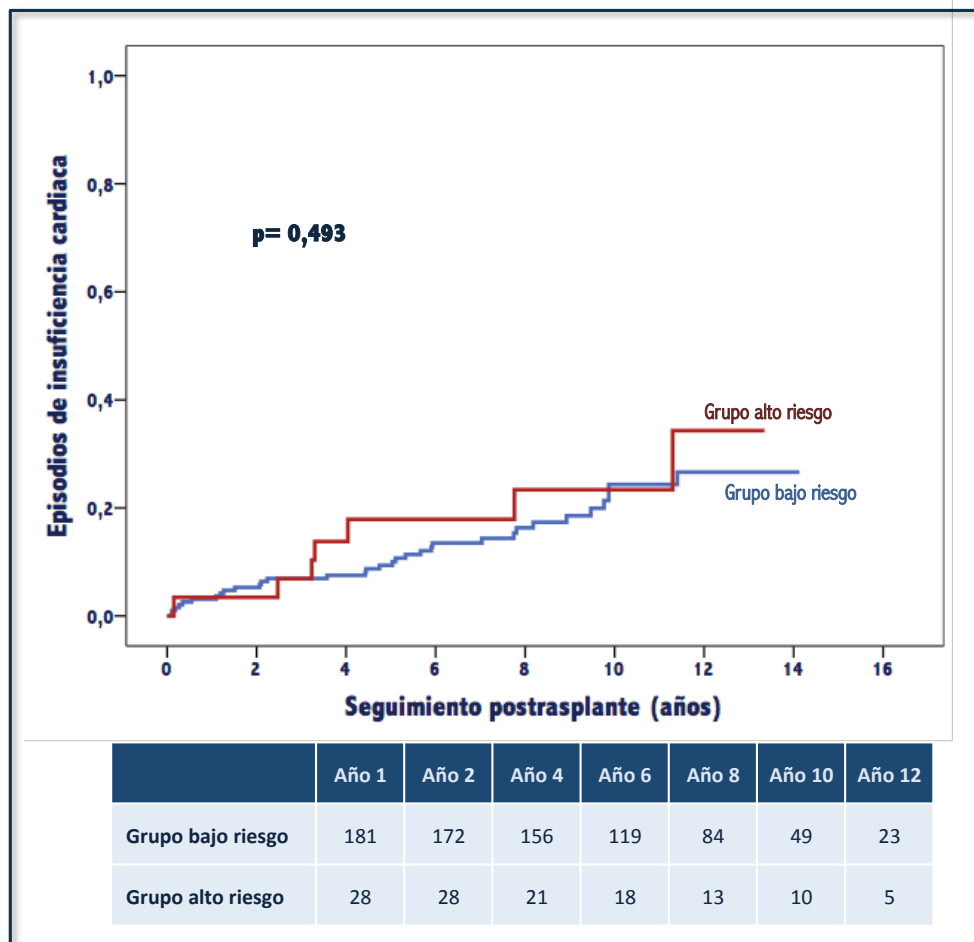


Figura 22. Curva de probabilidad acumulada de episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

♦ **Enfermedad vascular del injerto:**

Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la probabilidad acumulada de EVI (p log rank= 0,128) entre pacientes con perfil serológico de alto riesgo para infección por CMV y el resto de pacientes de la población (Figura 23).

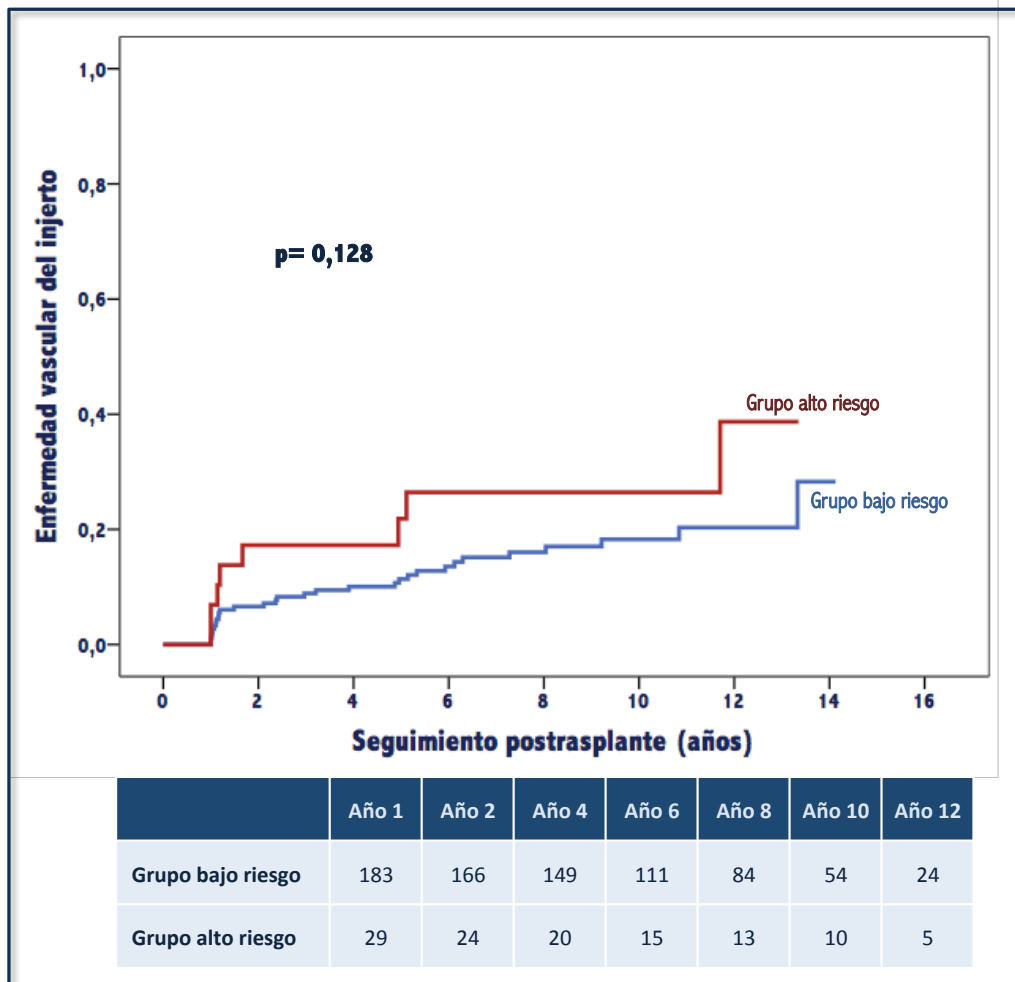


Figura 23. Curva de probabilidad acumulada de enfermedad vascular del injerto estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

♦ **Rechazo agudo del injerto:**

Durante el seguimiento, 131 (59%) pacientes presentaron algún episodio de rechazo agudo del injerto. En la figura 24, se muestran las curvas de probabilidad acumulada de episodios de rechazo agudo, estimadas según el método de Kaplan-Meier, en pacientes con perfil serológico de alto riesgo de infección para CMV y controles. El análisis de la morfología de las curvas revela una tendencia a un mayor riesgo de episodios de rechazo en los controles, si bien la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p \text{ log rank} = 0,085$). (Figura 23).

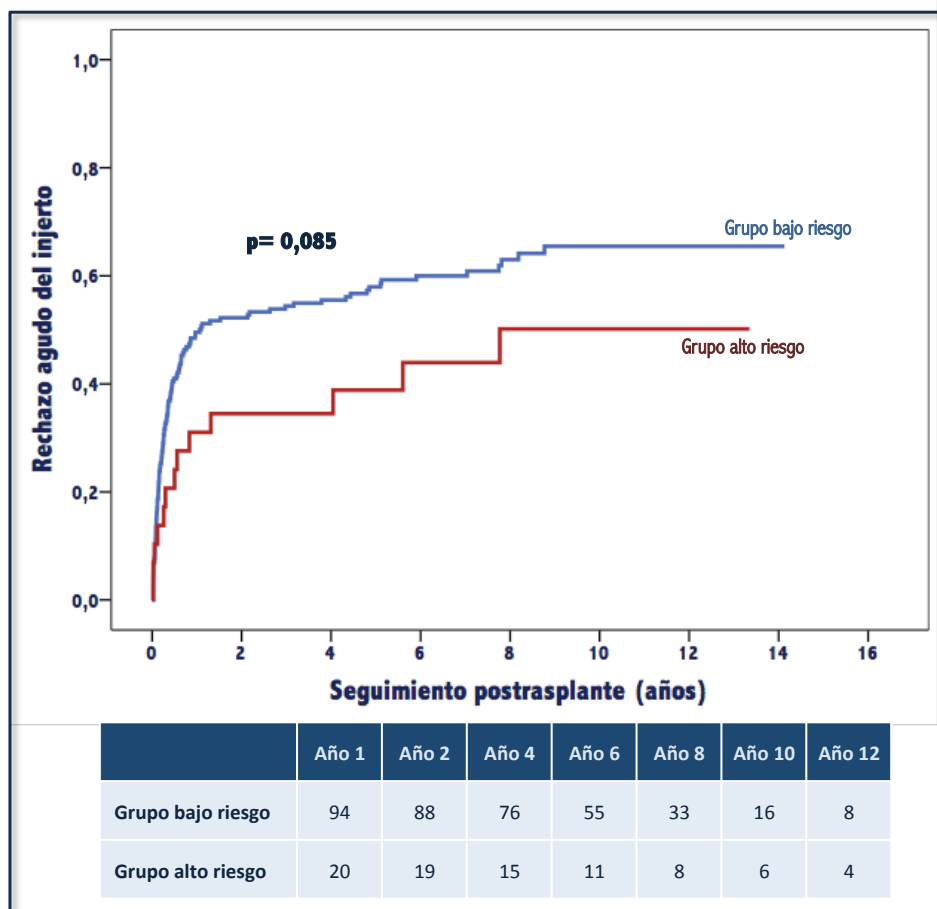


Figura 24. Curva de probabilidad acumulada de rechazo agudo del injerto estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

♦ **Neoplasias:**

Durante el seguimiento, 50 (22,5%) pacientes presentaron alguna neoplasia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad acumulada de presentar este evento entre pacientes con perfil serológico de alto riesgo para infección por CMV y el resto de los pacientes de la población (Figura 25).

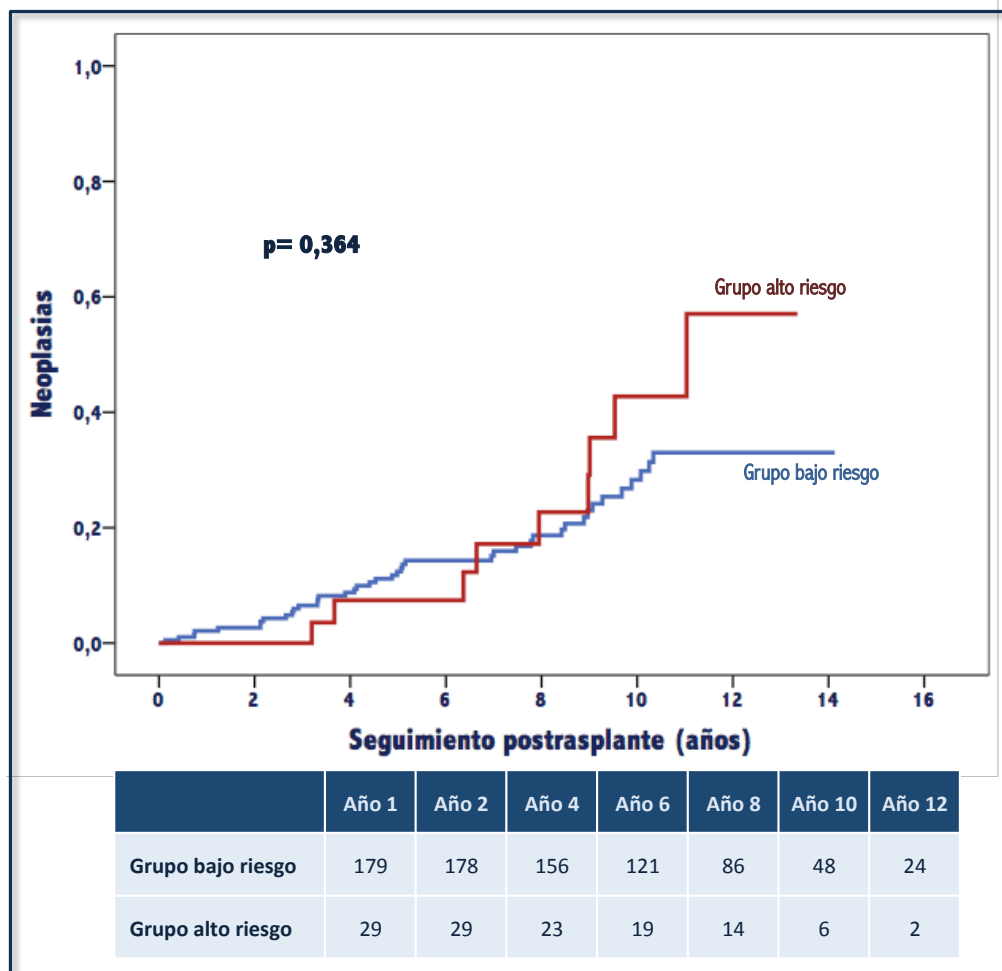


Figura 25. Curva de probabilidad acumulada neoplasias estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN:

El CMV continúa siendo el patógeno viral más común tras el TC (195). Es un género de herpesvirus dentro de la subfamilia *Betaherpesviridae*, de la familia *Herpesviridae*. La prevalencia de infección por CMV es muy elevada, afectando al 50-90% de los individuos sanos en la población general (196). En individuos inmunocompetentes, la infección suele cursar de manera asintomática o con sintomatología leve, y tras la primoinfección, el virus pasa a un estado de latencia de por vida, pudiendo aparecer infecciones recurrentes en determinadas situaciones.

Tras el trasplante, la inmunosupresión y la inflamación sistémica pueden promover la reactivación del virus latente, favoreciendo la replicación viral (196). Todo esto puede dar lugar a la aparición de efectos citotóxicos directos, así como de los llamados efectos indirectos de CMV, que se considera que son la consecuencia de eventos inmunomoduladores y proinflamatorios complejos desencadenados por el virus (192,197).

En el presente estudio se valoró la incidencia de infección por CMV en una cohorte histórica de 222 pacientes TC, se evaluaron los factores asociados al riesgo de desarrollar infección por este virus y su repercusión sobre el pronóstico a largo plazo, así como la influencia del estado serológico de donante y receptor frente al CMV sobre el pronóstico tras el TC.

Incidencia de infección por CMV tras el trasplante cardíaco

Los resultados de nuestro trabajo muestran que la infección asintomática por CMV es un hallazgo frecuente tras el TC. Durante el primer año postrasplante, 96 pacientes (43%) presentaron un total de 157 episodios de infección asintomática por CMV, lo que resultó en una tasa de incidencia de 71,9 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 61,1 – 84,0). Estos resultados son semejantes a los hallazgos de un estudio prospectivo reciente, en el que la incidencia de infección por CMV en el primer año fue también del 43% (187), y a los de otros estudios clásicos en los que la incidencia de infección por CMV oscilaba entre 38% y 53% (198-202). En nuestra serie se detectó una disminución de la incidencia de infección asintomática por CMV a partir del primer año postrasplante, con una tasa de incidencia de infección asintomática por CMV de 2,8 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 1,9 – 3,7) a lo largo de un seguimiento medio de 7,1 años. Cabe señalar que la incidencia de infección por CMV tardía podría ser realmente superior a la estimada en nuestro análisis, dado que, según el protocolo de nuestro centro, la monitorización de la infección por CMV en pacientes asintomáticos es menos exhaustiva a partir del primer año tras el TC, realizándose de modo rutinario únicamente en pacientes hospitalizados por otros motivos.

La progresión a enfermedad por CMV fue baja en nuestro trabajo, con una tasa de incidencia de 9,6 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 5,9 – 14,7) en el primer año postrasplante y de 0,9 episodios por cada 100 pacientes- año (IC 95% 0,5 – 1,6) a

lo largo de un seguimiento medio de 7,1 años. Esta baja tasa de progresión a enfermedad por CMV, podría explicarse por el uso extendido de la profilaxis universal, que ha demostrado reducir el riesgo de enfermedad por CMV (203), así como por el empleo de terapia anticipada (204), lo que implica la monitorización periódica de los pacientes y la administración de fármacos antivirales en aquéllos con evidencia de replicación de CMV para prevenir el desarrollo de enfermedad sintomática (14). En nuestra serie, la presentación como enfermedad tisular invasiva fue más frecuente que el síndrome viral, siendo la afectación gastrointestinal la manifestación clínica más habitual, de modo similar a lo reportado en la literatura (61). Un aspecto relevante de nuestra cohorte es que la presencia de enfermedad por CMV grave o fatal fue excepcional, y no se observó ningún caso de mortalidad atribuible a la infección por CMV.

Factores de riesgo de infección por CMV tras el trasplante cardíaco

El principal factor de riesgo asociado con el desarrollo de infección por CMV tanto en nuestro trabajo como en estudios publicados previamente (205-208) es el estado serológico de donante y receptor frente al CMV en el momento del TC, siendo la combinación donante seropositivo y receptor seronegativo la que se asocia con un mayor riesgo. Esta combinación es más frecuente en pacientes jóvenes, ya que la seroprevalencia de CMV se incrementa con la edad (209). Es probable, por tanto, que la vía más importante de transmisión del CMV sea a través de un donante infectado. El

riesgo de que el receptor desarrolle una enfermedad por CMV en la situación D+/ R- se estima en más de un 50% si no se adoptan medidas preventivas (210).

En el caso de una combinación D-/ R- en el que, además, las posibles transfusiones de sangre se realicen utilizando filtros leucocitarios que eliminan más del 99% de los leucocitos (211-215), principales portadores del CMV en las transfusiones sanguíneas (216), el riesgo de desarrollar infección por CMV tras el TC es muy bajo, pero no ausente (210). Además, en el caso de que adquieran la infección, el comportamiento de ésta será muy parecido al de las situaciones D+/ R-, con un alto riesgo de elevada replicación y aparición de síntomas.

Nuestro estudio también sugiere un incremento significativo del riesgo de infección por CMV con el uso de tacrolimus. Desde su introducción en el arsenal terapéutico, los inhibidores de la calcineurina se han convertido en el estándar de tratamiento para la inmunosupresión en el paciente receptor de TC, y en los últimos años, el tacrolimus se ha impuesto como principal inmunosupresor frente a la ciclosporina. Sin embargo, su mayor potencia inmunosupresora podría conllevar una mayor incidencia de infecciones graves. Se ha demostrado que el tacrolimus a dosis convencionales no tiene la habilidad de reactivar el CMV latente, pero sí puede favorecer su tasa de replicación, al suprimir la respuesta inmune antiviral del huésped (11,217).

A diferencia de lo observado con el tacrolimus, la evidencia sugiere que el uso de inhibidores de la mTOR se asocia a una disminución en la incidencia de infección por CMV tras el trasplante (187,218-220). Este efecto podría deberse al bloqueo de ciertas cinasas responsables de la síntesis proteica celular que podrían impedir la síntesis de componentes de los viriones de CMV (221-223). En nuestro estudio, el análisis de regresión dirigido a identificar potenciales factores de riesgo de infección por CMV únicamente tuvo en cuenta variables basales; dado que el empleo de inhibidores de m-TOR como tratamiento inmunosupresor inicial fue muy infrecuente, el diseño del presente estudio no permite extraer conclusiones acerca de un potencial efecto protector de este tipo de fármacos sobre el riesgo de infección por CMV.

La diabetes mellitus fue otro de los factores asociados con un mayor riesgo de infección por CMV postrasplante en nuestra serie. La asociación entre diabetes y el riesgo de infección es ampliamente reconocida, pero no existen pruebas consistentes de una vinculación causal específica con la infección por CMV. La evidencia sugiere una serie de factores de riesgo de infección en el contexto de hiperglucemia, como son la insuficiencia micro/macrovascular causante de hipoperfusión tisular, la neuropatía periférica y/o autonómica y la alteración de la respuesta inmune. Los datos que relacionan infección y diabetes en la literatura del TC son muy limitados. En el año 2003, Marelli et al. (224) observaron que los pacientes diabéticos presentaban un incremento significativo del riesgo de infección, incluyendo infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, comparado con los no diabéticos. Sin embargo, en un trabajo posterior (129) cuyo objetivo era evaluar el impacto pronóstico de la diabetes tras el

TC, no se detectaron diferencias significativas en las tasas de incidencia de infección por CMV en pacientes con o sin diagnóstico de diabetes previamente al TC.

De modo similar a lo observado en el trabajo de Durante et al. (45) la edad avanzada del receptor de TC también se asoció en nuestro estudio con un incremento significativo del riesgo de infección por CMV. Una hipotética explicación para este resultado es que, habitualmente, se suele ser más flexible en los esquemas de quimioprofilaxis frente al CMV en pacientes de mayor edad con respecto a los más jóvenes, lo que podría favorecer el desarrollo de infección por CMV en este grupo de edad. Además, la edad avanzada se asocia con un deterioro de la respuesta inmune celular, que representa el mecanismo de defensa más importante frente a la infección por CMV, lo que podría incrementar, por tanto, el riesgo de infección en esta población.

Otro de los factores de riesgo asociado con el desarrollo de infección por CMV postrasplante en nuestro trabajo fue el empleo de dispositivos de soporte circulatorio mecánico con anterioridad al TC. Esta variable constituye un marcador de un estado clínico crítico del receptor en el momento de la intervención. Los pacientes críticos presentan con frecuencia condiciones asociadas como instrumentación terapéutica, disfunción de órganos vitales ó malnutrición, que afectan al correcto funcionamiento de los mecanismos inmunológicos y, por tanto, favorecen la infección. Además, estos pacientes presentan frecuentemente fracaso renal, y es práctica clínica habitual en

nuestro medio diferir varios días, ó incluso semanas, el inicio del tratamiento profiláctico contra el CMV con el efecto de evitar su potencial efecto nefrotóxico.

Por último, cabe destacar que hemos detectado en nuestro trabajo un cierto “efecto era” en la incidencia de infecciones por CMV, siendo éstas más frecuentes entre los pacientes trasplantados en un periodo temporal más reciente. Este efecto puede ser atribuible, en primer lugar, al cambio de la metodología diagnóstica, dado que nuestro programa incluyó la realización de PCR plasmática de CMV como prueba de referencia para la detección de este germen en diciembre de 2007, mientras que en la época anterior la detección se realizaba mediante la antigenemia pp65, menos sensible que la nueva técnica. No obstante, la era del trasplante perdió su influencia estadística sobre la incidencia de infecciones por CMV cuando esta variable se introdujo en un modelo multivariable junto con otros factores de riesgo de infección por CMV que también son más frecuentes entre los pacientes con trasplante más reciente, como el tratamiento basal con tacrolimus, la edad, la diabetes y el soporte circulatorio mecánico. Este hecho podría indicar que este aparente incremento secular de la incidencia de infecciones por CMV no sólo tiene que ver con el cambio en la metodología diagnóstica, sino también en un cambio del perfil clínico del receptor, siendo en la era actual más susceptible a presentar este tipo de complicación infecciosa.

Impacto de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco sobre el pronóstico a largo plazo

Como ya se mencionó previamente, además de los efectos directos del CMV sobre el receptor de TC, como el síndrome viral o la enfermedad invasiva de órgano, se ha descrito que el CMV puede ocasionar efectos indirectos que resultan de la interacción del virus con el sistema inmune del huésped (225), lo que podría desembocar en un mayor grado de inmunosupresión, un mayor riesgo de malignidad y un mayor riesgo de disfunción del injerto.

La relación entre el CMV y los efectos indirectos sobre el órgano trasplantado está basada en estudios realizados en diferentes épocas, con distinta metodología y que incluyen a pacientes que reciben distintos esquemas de profilaxis. Por todo ello resulta difícil extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre el CMV y la aparición de estos efectos indirectos.

El principal hallazgo de nuestro trabajo es que la infección por CMV durante el primer año tras el TC no se asocia a un peor pronóstico a largo plazo en términos de supervivencia y de disfunción del injerto. No se ha observado un impacto significativo de la infección por CMV durante el primer año tras el TC sobre la mortalidad, incluida la cardíaca, o las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Es necesario señalar que en nuestro trabajo hemos considerado el evento hospitalización por insuficiencia

cardíaca de modo complementario a los más clásicos EVI y rechazo agudo, cuya validez depende en gran medida de la realización de BEM o coronariografías en pacientes que se encuentran asintomáticos. En la cohorte estudiada, la realización de coronariografías periódicas para el seguimiento de EVI fue irregular, de modo que el análisis de este evento está sujeto a ciertas limitaciones. Sin embargo, la hospitalización por insuficiencia cardíaca es un surrogado razonable de la EVI y el rechazo, ya que la mayoría de los casos son secundarios a estas entidades.

La mayoría de los estudios publicados en la literatura se han centrado en evaluar la asociación entre la infección por CMV y la incidencia de EVI, dado que éste es el mayor determinante de la supervivencia del paciente y el injerto tras el TC. Las primeras referencias a la implicación de la infección por CMV en la patogenia de la EVI datan de finales de los 80. Un estudio de la universidad de Stanford publicado en 1989 fue el primero que puso de manifiesto que la EVI eran significativamente más frecuente en pacientes con antecedente de infección por CMV, y además estos pacientes presentaban mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria (52). Desde entonces se han publicado otros trabajos en los que se ha concluido que la infección por CMV desempeña un papel esencial en la progresión de la EVI (226,227). En este sentido, Everett encontró que la viremia por CMV se asociaba con el desarrollo de EVI ($p < 0,01$) (228), mientras que Mangiavacchi et al. (229) y McDonald et al. (142) detectaron una asociación estadísticamente significativa entre la infección por CMV en el receptor y la aparición de EVI. Brunner-La Rocca et al. (127) reportaron también una asociación fuerte entre la infección por CMV y la EVI (OR 3,39; IC 95% 1,18–9,71). Sin

embargo, se han publicado otros estudios que coinciden con los hallazgos de nuestra serie, y en los que no se ha encontrado una asociación entre el CMV y la EVI (150,155,230,231). En una revisión sistemática de estudios observacionales publicada en el año 2012 (156), se concluyó que aunque existe una amplia literatura que evalúa la asociación entre el CMV y el desarrollo de EVI, la evidencia disponible no es consistente. Entre las razones que podrían explicar la falta de consistencia se encuentran el limitado número de pacientes incluidos en los estudios, la inclusión de poblaciones heterogéneas, un seguimiento inadecuado de los pacientes, o el uso de diferentes definiciones de infección por CMV o de EVI.

Nuestros resultados respecto al efecto de la infección por CMV sobre la incidencia de EVI a largo plazo, discrepan con los hallazgos descritos en dos estudios recientes en los que tanto la infección asintomática como la enfermedad por CMV resultaron ser predictores independientes de desarrollo de EVI a largo plazo (157,158). Es importante destacar que ambos trabajos incluyeron a pacientes de la década de 1990, cuando los regímenes de inmunosupresión empleados eran diferentes a los actuales, así como las técnicas de monitorización y los esquemas de profilaxis frente al CMV. También es necesario señalar que el protocolo de nuestro centro incide en el empleo rutinario y generalizado de la quimioprofilaxis universal y la terapia anticipada, lo que podría explicar la baja incidencia de infecciones sintomáticas, que éstas sean menos graves y en la ausencia de un efecto pronóstico desfavorable claro de las reactivaciones del CMV.

Otro de los aspectos más estudiados ha sido el papel de la infección por CMV en la patogénesis del rechazo agudo del injerto. Desde el punto de vista fisiopatológico, la inflamación sistémica inducida por la replicación del CMV podría alterar el frágil estado de tolerancia del injerto en el paciente trasplantado y desencadenar el rechazo del injerto (55). Además, la reducción de la inmunosupresión en el contexto de enfermedad por CMV podría ser otro factor que podría contribuir a la aparición de rechazo (56).

Es necesario especificar que en nuestro análisis sólo se han considerado los episodios de rechazo agudo tardío, ya que no es posible correlacionar en el tiempo el rechazo y la infección por CMV durante el primer año. Nuestro estudio no ha puesto de manifiesto un impacto significativo de la infección por CMV durante el primer año tras el TC sobre la incidencia de rechazo agudo tardío del injerto. De forma similar a lo descrito anteriormente con la EVI, el papel de CMV en la aparición de rechazo agudo también continúa siendo un tema de debate, debido a la carencia de datos concluyentes. Si bien disponemos de una abundante literatura que apoya esta asociación (52-54,56,191), existen otros estudios en los que no se ha encontrado diferencia en la incidencia y severidad de rechazo en receptores de TC con y sin infección por CMV (57). Las discrepancias entre estos resultados han de interpretarse también en el contexto de una significativa heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, así como variaciones en cuanto a las técnicas de detección de CMV o en los regímenes de quimioprofilaxis.

El papel del CMV en el desarrollo de neoplasias tras el trasplante también continúa siendo controvertido. El riesgo de aparición de cáncer en los receptores de un trasplante está influenciado por interacciones complejas entre factores del receptor (edad, etnia, estatus social, infecciones preexistentes, exposición a tabaco, consumo de alcohol, posibles factores genéticos), factores del donante (enfermedades transmitidas desde el órgano donado) y factores postrasplante (seguimiento médico, terapia inmunosupresora, farmacotoxicidad, infecciones de novo). Los factores del receptor que se asocian con un incremento del riesgo de cáncer, como la edad, el estatus social o el tabaco, también están asociados con una mayor seroprevalencia de CMV (232), por lo que puede ser difícil extraer cualquier efecto independiente ejercido por el CMV. Estudios publicados en los últimos años en pacientes sometidos a trasplante renal, han mostrado resultados contradictorios: algunos han demostrado un efecto protector del CMV (47), mientras que en otros se ha visto un aumento del riesgo de neoplasia. (48) En nuestra serie no se observaron diferencias significativas respecto a la incidencia acumulada de neoplasias en función de si los pacientes habían presentado o no infección por CMV durante el primer año tras el TC.

Influencia de la concordancia donante- receptor en relación al estado serológico frente a CMV sobre el pronóstico tras el trasplante cardíaco

El último aspecto que se analizó en nuestro trabajo fue el efecto del estado serológico de donante y receptor frente a CMV sobre el pronóstico tras el TC.

En nuestra serie no se ha observado un efecto significativo del estado serológico frente a CMV sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca o mortalidad, lo que resulta discrepante con un trabajo reciente en el que el trasplante de un órgano seropositivo a un receptor seronegativo (D+/ R-) se asoció con un incremento de la mortalidad a los 10 años postrasplante (49). Sin embargo, no se puede realizar una comparación directa entre nuestra cohorte y la cohorte estudiada por Desai et al., debido a diferencias inherentes entre las 2 cohortes, además de no aportar información específica acerca de los esquemas de quimioprofilaxis frente al CMV utilizados. Es necesario destacar nuevamente en este punto, que en nuestro centro somos muy agresivos con el uso de la quimioprofilaxis frente al CMV, lo que podría limitar el efecto deletéreo de la infección por CMV. En nuestro trabajo, se observa que los pacientes D+/ R- tienen más infecciones por CMV, pero no un peor pronóstico.

Aunque se observó una mayor incidencia de EVI en el grupo de alto riesgo de infección por CMV (D+/ R-), las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron la significación estadística. Nuestros resultados discrepan con lo observado en un trabajo

de Petrakopoulou et al. en el que los pacientes D+/ R- presentaron un mayor riesgo de desarrollo de disfunción endotelial coronaria y una mayor mortalidad en el seguimiento (227), sin embargo, resultan coherentes con los hallazgos del trabajo de Luckraz et al (231). En nuestra cohorte, a los pacientes D+/ R- se les administró profilaxis universal durante los 6 primeros meses del trasplante y posteriormente terapia anticipada si se confirmaba infección asintomática por CMV, por lo que el efecto descrito de la infección por CMV sobre el desarrollo de EVI podría haber sido mitigado, de acuerdo con la evidencia que existe en modelos animales de que la prevención de la infección por CMV mediante el uso de ganciclovir en el trasplante, suprime el desarrollo de EVI (139).

Nuestro análisis tampoco ha puesto de manifiesto un impacto significativo del estado serológico de donante y receptor frente a CMV sobre la incidencia de rechazo agudo del injerto, de forma análoga a lo observado por Fernando et al. (53) y Luckraz et al. (231).

Por último, en nuestra serie se observó que el estado serológico frente a CMV de donante y receptor no se asocia con el riesgo de desarrollo de neoplasias postrasplante, en consonancia con un estudio publicado recientemente (49), con un elevado poder estadístico para detectar cualquier asociación entre CMV y riesgo de neoplasia postrasplante, dado que evaluó una amplia cohorte de 22461 receptores de TOS, de los cuales el 12% eran TC. En el análisis univariado de este trabajo, la

incidencia de cáncer postrasplante fue mayor en los grupos con receptor seropositivo frente al CMV (D+/ R+ y D-/ R+) que en los grupos con un receptor seronegativo (D+/ R- y D-/ R-), pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa en el análisis multivariado tras el ajuste por edad y sexo. Este resultado pone de relieve el hecho de que la edad es un factor de riesgo tanto para la seropositividad frente al CMV como para el desarrollo de cáncer.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

A continuación se enumeran las distintas limitaciones identificadas en el diseño y resultados del estudio:

- ◆ Se trata de un estudio observacional y, por tanto, pueden existir factores de confusión no evaluados que podrían ser responsables de al menos parte de las diferencias en los resultados.
- ◆ El tamaño muestral del estudio es intermedio (222 pacientes). Este hecho puede haber condicionado que la potencia estadística de algunos de los análisis realizados sea insuficiente para demostrar como estadísticamente significativas algunas diferencias clínicamente relevantes.
- ◆ Los hallazgos provienen de la práctica habitual de la Unidad de Trasplante Cardíaco del CHUAC y podrían no reproducirse en otros centros en donde el protocolo de seguimiento difiera con el expuesto.
- ◆ A lo largo del periodo de seguimiento se emplearon diferentes técnicas para la monitorización de la infección por CMV: la antigenemia pp65 fue la técnica utilizada hasta diciembre de 2007 y desde entonces se usó la PCR cuantitativa en tiempo real, que es una técnica más sensible para la detección de CMV. Este

hecho ha podido condicionar el incremento de incidencia de infecciones por CMV observado en los pacientes trasplantados en la era más reciente de nuestra cohorte (2007–2011). No obstante, la era del trasplante no persistió como un predictor independiente del riesgo de infección por CMV cuando esta condición se incluyó en un modelo multivariable junto con otros factores de riesgo de infección por CMV que también son más frecuentes entre los pacientes con trasplante más reciente, como el tratamiento basal con tacrolimus, la edad, la diabetes y el soporte circulatorio mecánico.

- ◆ No se dispone de información relativa a la cumplimentación real de la quimioprofilaxis y la terapia anticipada en los pacientes del estudio.
- ◆ La cohorte del estudio es relativamente antigua (pacientes que recibieron un TC entre los años 2001 y 2011). El motivo por el que se seleccionó ese corte temporal es porque a partir del año 2001 el manejo de los pacientes era más homogéneo, y con el objeto de que todos los pacientes tuviesen un seguimiento mínimo de 3 años.
- ◆ Para el diagnóstico de EVI en nuestro estudio se utilizó la angiografía coronaria en lugar del IVUS, que es la herramienta más sensible para la detección de esta patología, por lo que la incidencia de EVI podría estar infraestimada. Además, esta incidencia también podría estar infraestimada por el hecho de que no todos los pacientes tienen coronariografía en el seguimiento. En el protocolo de nuestro centro, hasta el año 2003 se realizaron coronariografías para

detección sistemática de EVI sólo en los pacientes con sospecha clínica, y únicamente desde entonces también se realizaron en pacientes asintomáticos, al mes, al año, a los 5 años y a los 10 años tras el TC. Por este motivo, en nuestro trabajo hemos considerado el evento hospitalización por insuficiencia cardíaca, dado que la EVI es un eventos cuestionable, ya que depende de la realización de coronariografías en pacientes que se encuentran asintomáticos, y nuestra base de datos no permite analizar muy rigurosamente la EVI. Sin embargo, la hospitalización por insuficiencia cardíaca es buen sustituto de la EVI, ya que la mayoría de los casos son secundarios a esta entidad.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral son las siguientes:

- ◆ En la cohorte de estudio, la infección asintomática por CMV fue una complicación frecuente durante el primer año tras el TC, con una tasa de incidencia de 71,9 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 61,1 – 84,0). Este dato resulta similar al comunicado en publicaciones previas.
- ◆ En un contexto de uso extendido de la quimioprofilaxis universal y la terapia anticipada, hemos observado un bajo índice de progresión a enfermedad por CMV, con una tasa de incidencia de 9,6 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 5,9 – 14,7) en el primer año postrasplante y de 0,9 episodios por cada 100 pacientes- año (IC 95% 0,5 – 1,6) en el seguimiento tardío.
- ◆ La afectación gastrointestinal fue la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad por CMV. No observamos ningún caso de mortalidad atribuible a esta entidad clínica.
- ◆ El mismatch de donante y receptor con respecto al estado serológico frente a CMV, la edad del receptor, la diabetes mellitus, el soporte circulatorio pre-TC y

- la inmunosupresión con tacrolimus se identificaron como factores de riesgo independientes de infección por CMV tras el TC.
- ◆ La infección por CMV durante el primer año tras el TC no se asoció a un peor pronóstico a largo plazo en términos de supervivencia, hospitalización por insuficiencia cardíaca, EVI, rechazo agudo del injerto o neoplasias.
 - ◆ En una cohorte de pacientes TC que recibieron profilaxis universal, el estado serológico de donante y receptor frente a CMV previo al trasplante no mostró un impacto significativo sobre el pronóstico tras el TC.

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad por CMV tras el trasplante.

Tabla 2. Principales mutaciones asociadas a resistencia del CMV a los antivirales.

Tabla 3. Diferentes niveles de resistencia a ganciclovir en mutaciones en *UL97*.

Tabla 4. Métodos inmunológicos para el estudio de la respuesta mediada por linfocitos T frente al CMV.

Tabla 5. Escenarios clínicos potenciales para el uso de métodos inmunológicos.

Tabla 6. Efectos inmunosupresores de la infección por CMV.

Tabla 7. Factores de riesgo propuestos en la enfermedad vascular del injerto.

Tabla 8. Clasificación de Stanford de la severidad de la enfermedad vascular del injerto por IVUS.

Tabla 9. Clasificación de la enfermedad vascular del injerto según la ISHLT.

Tabla 10. Recomendaciones para la prevención de CMV en receptores de trasplante cardíaco.

Tabla 11. Dosis terapéuticas de ganciclovir y valganciclovir ajustadas a la función renal.

Tabla 12. Niveles valle objetivo para ciclosporina y tacrolimus en asociación con MMF y esteroides.

Tabla 13. Características basales de la cohorte del estudio: datos demográfico, factores de riesgo cardiovascular y estatus serológico CMV.

Tabla 14. Características basales de la cohorte del estudio: soporte circulatorio-respiratorio pre-TC, cirugía de trasplante y régimen inmunosupresor.

Tabla 15. Características basales de la cohorte del estudio en función de si los pacientes presentaron cualquier infección por CMV en el seguimiento.

Tabla 16. Tasa de incidencia de infección por CMV en el primer año postrasplante.

Tabla 17. Tasa de incidencia de infección por CMV tardía.

Tabla 18. Descripción de los casos de enfermedad por CMV.

Tabla 19. Análisis univariable y multivariable de los factores de riesgo de infección por CMV tras el trasplante cardíaco.

Tabla 20. Incidencia de infección por CVM postrasplante en función del estatus serológico.

Tabla 21. Características basales de los pacientes con supervivencia superior a 1 año clasificados en función de si presentaron durante el primer año cualquier infección por CMV.

Tabla 22. Causas de muerte a partir del primer año en función de la presencia de infección por CMV durante el primer año.

Tabla 23. Causas de insuficiencia cardíaca a partir del primer año en función de la presencia de infección por CMV durante el primer año.

Tabla 24. Características basales de los pacientes clasificados en función del estatus serológico donante/receptor frente a CMV.

Tabla 25. Causas de muerte en función de la categoría de riesgo frente al CMV.

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del citomegalovirus.

Figura 2. Efectos directos e indirectos de CMV.

Figura 3. Histología de la enfermedad vascular del injerto: sección de arteria coronaria afectada.

Figura 4. Factores inmunológicos y no inmunológicos en la patogénesis de la enfermedad vascular del injerto.

Figura 5. Clasificación de las lesiones angiográficas de la EVI.

Figura 6. Cohorte del estudio y tiempo de seguimiento. Criterios de inclusión y exclusión.

Figura 7. Probabilidad acumulada de infección por CMV en el primer año postrasplante.

Figura 8. Probabilidad acumulada de infección por CMV en el seguimiento postrasplante.

Figura 8 bis. Probabilidad acumulada de infección por CMV en el seguimiento postrasplante estratificada por la era del trasplante.

Figura 9. Enfermedad por CMV y tipos.

Figura 10. Curva de probabilidad acumulada de infección por CMV estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

Figura 11. Supervivencia global condicionada a un año según el método de Kaplan-Meier.

Figura 12. Supervivencia libre de retrasplante condicionada a un año según el método de Kaplan- Meier.

Figura 13. Supervivencia global condicionada a un año en función del número de infecciones por CMV durante el primer año.

Figura 14. Curva de probabilidad acumulada de episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca estratificada por la presencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

Figura 15. Curva de probabilidad acumulada de episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca estratificada por el número de episodios de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

Figura 16. Curva de probabilidad acumulada de enfermedad vascular del injerto estratificada por la presencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

Figura 17. Curva de probabilidad acumulada de rechazo agudo del injerto estratificada por la presencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

Figura 18. Curva de probabilidad acumulada de neoplasias estratificada por la presencia de infección por CMV durante el primer año postrasplante.

Figura 19. Distribución de los pacientes en función de estatus serológico frente al CMV de donante y receptor.

Figura 20. Supervivencia global estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

Figura 21. Supervivencia libre de retrasplante estratificada por grupo de riesgo frente a

CMV.

Figura 22. Curva de probabilidad acumulada de episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

Figura 23. Curva de probabilidad acumulada de enfermedad vascular del injerto estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

Figura 24. Curva de probabilidad acumulada de rechazo agudo del injerto estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

Figura 25. Curva de probabilidad acumulada neoplasias estratificada por grupo de riesgo frente a CMV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, et al. The order Herpesvirales. Arch. Virol. 2009;154(1):171–7.
2. Roizmann B, Desrosiers RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert MJ. The family Herpesviridae: an update. The Herpesvirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Arch. Virol. 1992;123(3-4):425–49.
3. Vozarova L, Huckova D, Noskovicova M, Goncalvesova E, Fabian J. The occurrence of symptomatic CMV infections in heart transplant recipients. Bratisl Lek Listy. 2003;104(10):317–22.
4. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. Clin. Microbiol. Rev. 2000 Jan;13(1):83–121–tableofcontents.
5. Kalejta RF. Tegument proteins of human cytomegalovirus. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2008 Jun;72(2):249–65–tableofcontents.
6. Trilling M, Le VTK, Hengel H. Interplay between CMVs and interferon signaling: implications for pathogenesis and therapeutic intervention. Future Microbiol. 2012 Nov;7(11):1269–82.
7. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Clin. Infect. Dis. 2002 Apr 15;34(8):1094–7.

8. la Torre-Cisneros de J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2011. pp. 735–58.
9. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013. pp. 333–60.
10. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GFM, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2005 Jun;365(9477):2105–15.
11. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 1998 Jun 11;338(24):1741–51.
12. McDevitt LM. Etiology and impact of cytomegalovirus disease on solid organ transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Oct 1;63(19 Suppl 5):S3–9.
13. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am. J. Transplant.* 2005. pp. 218–27.
14. Snyderman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR. Update and review: state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease following

- thoracic organ transplantation. *Transplant. Proc.* 2011 Apr;43(3 Suppl):S1–S17.
15. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 Apr 15;62(8 Suppl 1):S7–13.
 16. Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy.* 2010 Feb;30(2):144–57.
 17. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin. Infect. Dis.* 2007 Jan 15;44(2):204–12.
 18. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2003 Aug 28;349(9):847–58.
 19. Hill JA, Hummel M, Starling RC, Kobashigawa JA, Perrone SV, Arizón JM, et al. A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. *Transplantation.* 2007 Dec 15;84(11):1436–42.
 20. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and

- solid-organ transplant recipients. *J. Clin. Microbiol.* 2002 Mar;40(3):746–52.
21. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2008 Mar;41(3):237–41.
 22. Seed CR, Piscitelli LM, Maine GT, Lazzarotto T, Doherty K, Stricker R, et al. Validation of an automated immunoglobulin G-only cytomegalovirus (CMV) antibody screening assay and an assessment of the risk of transfusion transmitted CMV from seronegative blood. *Transfusion.* 2009 Jan;49(1):134–45.
 23. Grefte JM, van der Gun BT, Schmolke S, van der Giessen M, van Son WJ, Plachter B, et al. The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leukocytes during an active cytomegalovirus infection. *J. Gen. Virol.* 1992 Nov;73 (Pt 11):2923–32.
 24. Gerna G, Baldanti F, Lilleri D, Parea M, Torsellini M, Castiglioni B, et al. Human cytomegalovirus pp67 mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding preemptive therapy in heart and lung transplant recipients: a prospective, randomized, controlled, open-label trial. *Transplantation.* 2003 Apr 15;75(7):1012–9.
 25. Villa M, Lage E, Ballesteros S, Cañas E, Sánchez M, Ordóñez A, et al. Preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease following heart transplantation directed by PP65 antigenemia. *Transplant. Proc.* 2003 Mar;35(2):732–4.

26. Drew WL. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007 Aug;20(4):408–11.
27. Kulkarni A, Westmoreland D, Fox JD. Molecular-based strategies for assessment of CMV infection and disease in immunosuppressed transplant recipients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001 Apr;7(4):179–86.
28. Kerschner H, Jaksch P, Zweytick B, Puchhammer-Stöckl E. Detection of human cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage fluid of lung transplant recipients reflects local virus replication and not contamination from the throat. *J. Clin. Microbiol.* 2010 Nov;48(11):4273–4.
29. Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J. Infect. Dis.* 2006 Jun 15;193(12):1728–37.
30. Giulieri S, Manuel O. QuantiFERON®-CMV assay for the assessment of cytomegalovirus cell-mediated immunity. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2011 Jan;11(1):17–25.
31. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos I, Manuel O, Preiksaitis J, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009 May;9(5):1214–22.
32. Walker S, Fazou C, Crough T, Holdsworth R, Kiely P, Veale M, et al. Ex vivo monitoring of human cytomegalovirus-specific CD8+ T-cell responses using

- QuantiFERON-CMV. *Transpl Infect Dis.* 2007 Jun;9(2):165–70.
33. Cantisán S, Lara R, Montejo M, Redel J, Rodríguez-Benot A, Gutiérrez-Aroca J, et al. Pretransplant interferon- γ secretion by CMV-specific CD8⁺ T cells informs the risk of CMV replication after transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013 Mar;13(3):738–45.
34. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo. *Clin Transplant.* 2007 Mar;21(2):149–58.
35. Ho M. Advances in understanding cytomegalovirus infection after transplantation. *Transplant. Proc.* 1994 Oct;26(5 Suppl 1):7–11.
36. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997 Jan;10(1):86–124.
37. 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 Jun 27;81(12):1645–52.
38. Reyburn HT, Mandelboim O, Valés-Gómez M, Davis DM, Pazmany L, Strominger JL. The class I MHC homologue of human cytomegalovirus inhibits attack by natural killer cells. *Nature.* 1997 Apr 3;386(6624):514–7.
39. Reddehase MJ. Antigens and immunoevasins: opponents in cytomegalovirus immune surveillance. *Nat. Rev. Immunol.* 2002 Nov;2(11):831–44.

40. Sester U, Presser D, Dirks J, Gärtner BC, Köhler H, Sester M. PD-1 expression and IL-2 loss of cytomegalovirus-specific T cells correlates with viremia and reversible functional anergy. *Am. J. Transplant.* 2008 Jul;8(7):1486–97.
41. Frascaroli G, Varani S, Blankenhorn N, Pretsch R, Bacher M, Leng L, et al. Human cytomegalovirus paralyzes macrophage motility through down-regulation of chemokine receptors, reorganization of the cytoskeleton, and release of macrophage migration inhibitory factor. *J. Immunol.* 2009 Jan 1;182(1):477–88.
42. Walker JD, Maier CL, Pober JS. Cytomegalovirus-infected human endothelial cells can stimulate allogeneic CD4+ memory T cells by releasing antigenic exosomes. *J. Immunol.* 2009 Feb 1;182(3):1548–59.
43. Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA.* 1989 Jun;261(24):3607–9.
44. Snyderman DR, Kistler KD, Ulsch P, Bergman GE, Vensak J, Morris J. The impact of CMV prevention on long-term recipient and graft survival in heart transplant recipients: analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) database. *Clin Transplant.* 2011 Jul;25(4):E455–62.
45. Durante-Mangoni E, Andini R, Pinto D, Iossa D, Molaro R, Agrusta F, et al. Effect of the immunosuppressive regimen on the incidence of cytomegalovirus infection in 378 heart transplant recipients: A single centre, prospective cohort study. *J. Clin. Virol.* 2015 Jul;68:37–42.

46. Söderberg-Nauclér C. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? *J. Intern. Med.* 2006 Mar;259(3):219–46.
47. Couzi L, Levaillant Y, Jamai A, Pitard V, Lassalle R, Martin K, et al. Cytomegalovirus-induced gammadelta T cells associate with reduced cancer risk after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010 Jan;21(1):181–8.
48. Courivaud C, Bamoulid J, Gaugler B, Roubiou C, Arregui C, Chalopin J-M, et al. Cytomegalovirus exposure, immune exhaustion and cancer occurrence in renal transplant recipients. *Transpl. Int.* 2012 Sep;25(9):948–55.
49. Desai R, Collett D, Watson CJE, Johnson PJ, Moss P, Neuberger J. Impact of Cytomegalovirus on Long-term Mortality and Cancer Risk After Organ Transplantation. *Transplantation.* 2015 Sep;99(9):1989–94.
50. El-Sabroun RA, Radovancevic B, Ankoma-Sey V, Van Buren CT. Guillain-Barré syndrome after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2001 May 15;71(9):1311–6.
51. Ye X, Kuo H-T, Sampaio MS, Jiang Y, Reddy P, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus in adult heart transplant recipients. *Transplantation.* 2010 Jun 27;89(12):1526–32.
52. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA.* 1989 Jun;261(24):3561–6.

53. Fernando S, Booth J, Boriskin Y, Butcher P, Carrington D, Steel H, et al. Association of cytomegalovirus infection with post-transplantation cardiac rejection as studied using the polymerase chain reaction. *J. Med. Virol.* 1994 Apr;42(4):396–404.
54. Borchers AT, Perez R, Kaysen G, Ansari AA, Gershwin ME. Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection: a review of possible mechanisms. *Transpl. Immunol.* 1999 Jun;7(2):75–82.
55. Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ, Hirsch HH, Garzoni C, van Delden C, et al. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2013 Sep;13(9):2402–10.
56. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation.* 2014 Nov 15;98(9):1013–8.
57. Stovin PG, Wreghitt TG, English TA, Wallwork J. Lack of association between cytomegalovirus infection of heart and rejection-like inflammation. *J. Clin. Pathol.* 1989 Jan;42(1):81–3.
58. Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-

- controlled study. *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):61–6.
59. Fateh-Moghadam S, Bocksch W, Wessely R, Jäger G, Hetzer R, Gawaz M. Cytomegalovirus infection status predicts progression of heart-transplant vasculopathy. *Transplantation*. 2003 Nov 27;76(10):1470–4.
60. Potena L, Grigioni F, Magnani G, Lazzarotto T, Musuraca AC, Ortolani P, et al. Prophylaxis versus preemptive anti-cytomegalovirus approach for prevention of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant*. 2009 May;28(5):461–7.
61. Linares L, Sanclemente G, Cervera C, Hoyo I, Cofán F, Ricart MJ, et al. Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients. *Transplant. Proc*. 2011 Jul;43(6):2145–8.
62. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2014 Oct;33(10):996–1008.
63. Kaczmarek I, Deutsch M-A, Kauke T, Beiras-Fernandez A, Schmoeckel M, Vicoli C, et al. Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2008 Sep;6(3):229–35.
64. Cocanougher B, Ballantyne CM, Pollack MS, Payton-Ross C, Lowry R, Kleiman NS, et al. Degree of HLA mismatch as a predictor of death from allograft

- arteriopathy after heart transplant. *Transplant. Proc.* 1993 Feb;25(1 Pt 1):233–6.
65. Lindelöw B, Bergh C, Lamm C, Andersson B, Waagstein F. Graft coronary artery disease is strongly related to the aetiology of heart failure and cellular rejections. *Eur. Heart J.* 1999 Sep;20(18):1326–34.
66. Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, Taylor CJ, Sharples LD, Wallwork J, et al. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2006 Apr;25(4):420–5.
67. Raichlin E, Edwards BS, Kremers WK, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, et al. Acute cellular rejection and the subsequent development of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2009 Apr;28(4):320–7.
68. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J. Heart Lung Transplant.* 2006 Feb;25(2):153–9.
69. Fredrich R, Toyoda M, Czer LS, Galfayan K, Galera O, Trento A, et al. The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. *Transplantation.* 1999 Feb 15;67(3):385–91.
70. Dunn MJ, Crisp SJ, Rose ML, Taylor PM, Yacoub MH. Anti-endothelial antibodies and coronary artery disease after cardiac transplantation. *Lancet.* 1992 Jun 27;339(8809):1566–70.

71. Suciu-Foca N, Reed E, Marboe C, Harris P, Yu PX, Sun YK, et al. The role of anti-HLA antibodies in heart transplantation. *Transplantation*. 1991 Mar;51(3):716–24.
72. Johnson MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. *J. Heart Lung Transplant*. 1992 May;11(3 Pt 2):S124–32.
73. Gao HZ, Hunt SA, Alderman EL, Liang D, Yeung AC, Schroeder JS. Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):623–9.
74. Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, Mehra MR, Ramee SR, Collins TJ, et al. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am. J. Cardiol*. 1994 Nov 15;74(10):1042–6.
75. Holvoet P, Van Cleemput J, Collen D, Vanhaecke J. Oxidized low density lipoprotein is a prognostic marker of transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000 Mar;20(3):698–702.
76. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med*. 1995 Sep 7;333(10):621–7.
77. Bonaros NE, Kocher A, Dunkler D, Grimm M, Zuckermann A, Ankersmit J, et al. Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone

- in high-risk heart transplant recipients. *Transplantation*. 2004 Mar 27;77(6):890–7.
78. Kato T, Chan MCY, Gao S-Z, Schroeder JS, Yokota M, Murohara T, et al. Glucose intolerance, as reflected by hemoglobin A1c level, is associated with the incidence and severity of transplant coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Mar 17;43(6):1034–41.
79. Valantine H, Rickenbacker P, Kemna M, Hunt S, Chen YD, Reaven G, et al. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Circulation*. 2001 May 1;103(17):2144–52.
80. Radovancevic B, Poindexter S, Birovljev S, Velebit V, McAllister HA, Duncan JM, et al. Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990;4(6):309–12–discussion313.
81. Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, Faulk WP. Vascular tissue plasminogen activator and the development of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 1995 Oct 26;333(17):1111–6.
82. Cunningham DA, Crisp SJ, Barbir M, Lazem F, Dunn MJ, Yacoub MH. Donor ACE gene polymorphism: a genetic risk factor for accelerated coronary sclerosis following cardiac transplantation. *Eur. Heart J.* 1998 Feb;19(2):319–25.
83. Bolad IA, Robinson DR, Webb C, Hamour I, Burke MM, Banner NR. Impaired

- left ventricular systolic function early after heart transplantation is associated with cardiac allograft vasculopathy. *Am. J. Transplant.* 2006 Jan;6(1):161–8.
84. Yamani MH, Starling RC, Cook DJ, Tuzcu EM, Abdo A, Paul P, et al. Donor spontaneous intracerebral hemorrhage is associated with systemic activation of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 and subsequent development of coronary vasculopathy in the heart transplant recipient. *Circulation.* 2003 Oct 7;108(14):1724–8.
85. Haji SA, Starling RC, Avery RK, Mawhorter S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Donor hepatitis-C seropositivity is an independent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcome after cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004 Mar;23(3):277–83.
86. Kutschka I, Pethig K, Harringer W, Haverich A, Strüber M, Hannover Thoracic Transplant Program. Increased plasma homocysteine concentrations accelerate cardiac allograft vasculopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2004 Nov;23(11):1260–5.
87. Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Chamorro C, Andrés L, et al. Follow-up study on the utility of von Willebrand factor levels in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2008 Jul;27(7):760–6.
88. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The

- International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010. pp. 914–56.
89. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am. J. Transplant.* 2006 Jun;6(6):1248–56.
90. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988 Aug;12(2):334–40.
91. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK, Boehmer JP, Brozena SC, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J. Heart Lung Transplant.* 1998 Aug;17(8):744–53.
92. Störk S, Behr TM, Birk M, Uberfuhr P, Klaus V, Spes CH, et al. Assessment of cardiac allograft vasculopathy late after heart transplantation: when is coronary angiography necessary? *J. Heart Lung Transplant.* 2006 Sep;25(9):1103–8.
93. Wolford TL, Donohue TJ, Bach RG, Drury JH, Caracciolo EA, Kern MJ, et al. Heterogeneity of coronary flow reserve in the examination of multiple individual allograft coronary arteries. *Circulation.* 1999 Feb 9;99(5):626–32.
94. Segovia J. Update on cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2002 Aug 8;7:240–51.

95. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Valantine HA, Schroeder JS, Gao SZ, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of “angiographically silent” intimal thickening. *Circulation*. 1992 Mar;85(3):979–87.
96. Pinto FJ, St Goar FG, Gao SZ, Chenzbraun A, Fischell TA, Alderman EL, et al. Immediate and one-year safety of intracoronary ultrasonic imaging. Evaluation with serial quantitative angiography. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1709–14.
97. Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Valantine HA, St Goar FG, Alderman EL, et al. Feasibility of serial intracoronary ultrasound imaging for assessment of progression of intimal proliferation in cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1994 Nov;90(5):2348–55.
98. Tobis JM, Mallery J, Mahon D, Lehmann K, Zalesky P, Griffith J, et al. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation*. 1991 Mar;83(3):913–26.
99. Valantine H, Pinto FJ, St Goar FG, Alderman EL, Popp RL. Intracoronary ultrasound imaging in heart transplant recipients: the Stanford experience. *J. Heart Lung Transplant*. 1992 May;11(3 Pt 2):S60–4.
100. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation*. 1995 Dec

15;92(12):3445–52.

101. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 1995 Jul;14(4):632–9.
102. Kapadia SR, Ziada KM, L'Allier PL, Crowe TD, Rincon G, Hobbs RE, et al. Intravascular ultrasound imaging after cardiac transplantation: advantage of multi-vessel imaging. *J. Heart Lung Transplant.* 2000 Feb;19(2):167–72.
103. Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valentine HA, et al. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J. Heart Lung Transplant.* 1995 Nov;14(6 Pt 2):S215–20.
104. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005 May 3;45(9):1532–7.
105. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, Ziada KM, Crowe TD, Feng J, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005 May 3;45(9):1538–42.

106. Hou J, Lv H, Jia H, Zhang S, Xing L, Liu H, et al. OCT assessment of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;5(6):662–3.
107. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D, et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014 May 20;63(19):1992–2004.
108. Kobashigawa J. Coronary computed tomography angiography: is it time to replace the conventional coronary angiogram in heart transplant patients? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014 May 20;63(19):2005–6.
109. Chang D, Kobashigawa JA. Cardiac allograft immune activation: current perspectives. *TRRM*. 2014 Dec;:13.
110. Labarrere CA, Nelson DR, Faulk WP. Endothelial activation and development of coronary artery disease in transplanted human hearts. *JAMA*. 1997 Oct 8;278(14):1169–75.
111. Labarrere CA, Nelson DR, Spear KL. Non-immunologic vascular failure of the transplanted heart. *J. Heart Lung Transplant*. 2003 Mar;22(3):236–40.
112. Neumann A, Kleeberger J, Benecke N, Holzmann A, Haverich A, Thum T, et al. Identification of MicroRNA 628-5p as a Novel Biomarker for Cardiac Allograft Vasculopathy (CAV). *J. Heart Lung Transplant*. Elsevier; 2014 Apr 1;33(Supplement):S85.

113. Chang DH, Kobashigawa JA. Current diagnostic and treatment strategies for cardiac allograft vasculopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015 Oct;13(10):1147–54.
114. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010. pp. 717–27.
115. Prada-Delgado O, Estévez-Loureiro R, Paniagua-Martín MJ, López-Sainz A, Crespo-Leiro MG. Prevalence and prognostic value of cardiac allograft vasculopathy 1 year after heart transplantation according to the ISHLT recommended nomenclature. *J. Heart Lung Transplant.* 2012 Mar;31(3):332–3.
116. Crespo-Leiro MG, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ. Prevention and treatment of coronary artery vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 Oct;17(5):546–50.
117. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Crowe T, Hobbs R, Bott-Silverman C, et al. The effect of combined Angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. *J. Heart Lung Transplant.* 2005 Aug;24(8):1033–8.
118. Mehra MR, Uber PA, Prasad A, Scott RL, Park MH. Recrudescence tobacco exposure following heart transplantation: clinical profiles and relationship with

- athero-thrombosis risk markers. *Am. J. Transplant.* 2005 May;5(5):1137–40.
119. Botha P, Peaston R, White K, Forty J, Dark JH, Parry G. Smoking after cardiac transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008 Apr;8(4):866–71.
120. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation.* 2004 Oct 26;110(17):2694–700.
121. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am. J. Transplant.* 2013 May;13(5):1203–16.
122. Kobashigawa JA, Pauly DF, Starling RC, Eisen H, Ross H, Wang S-S, et al. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the Everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. *JACC Heart Fail.* 2013 Oct;1(5):389–99.
123. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *Am. J. Transplant.* 2014 Aug;14(8):1828–38.
124. Tremmel JA, Ng MKC, Ikeno F, Hunt SA, Lee DP, Yeung AC, et al. Comparison of drug-eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy. *Am. J. Cardiol.* 2011 Sep 1;108(5):665–8.

125. Azarbal B, Arbit B, Ramaraj R, Kittleson M, Young A, Czer L, et al. Clinical and angiographic outcomes with everolimus eluting stents for the treatment of cardiac allograft vasculopathy. *J Interv Cardiol.* 2014 Feb;27(1):73–9.
126. Bhama JK, Nguyen DQ, Scolieri S, Teuteberg JJ, Toyoda Y, Kormos RL, et al. Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: Is it still an option? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009 Jun;137(6):1488–92.
127. Brunner-La Rocca HP, Schneider J, Künzli A, Turina M, Kiowski W. Cardiac allograft rejection late after transplantation is a risk factor for graft coronary artery disease. *Transplantation.* 1998 Feb 27;65(4):538–43.
128. Valantine HA. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy. *Am. J. Transplant.* 2004 Feb;4(2):169–77.
129. Klingenberg R, Gleissner C, Koch A, Schnabel PA, Sack F-U, Zimmermann R, et al. Impact of pre-operative diabetes mellitus upon early and late survival after heart transplantation: a possible era effect. *J. Heart Lung Transplant.* 2005 Sep;24(9):1239–46.
130. Szyguta-Jurkiewicz B, Szczurek W, Gąsior M, Zembala M. Risk factors of cardiac allograft vasculopathy. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2015 Dec;12(4):328–33.
131. Häyry P, Lemström K, Willebrand von E, Tikkanen J, Koskinen P. CMV infection and allograft rejection. *Transplant. Proc.* 1998 May;30(3):916–7.
132. Compton T, Kurt-Jones EA, Boehme KW, Belko J, Latz E, Golenbock DT, et al.

- Human cytomegalovirus activates inflammatory cytokine responses via CD14 and Toll-like receptor 2. *J. Virol.* 2003 Apr;77(8):4588–96.
133. Stassen FR, Vega-Córdova X, Vliegen I, Bruggeman CA. Immune activation following cytomegalovirus infection: more important than direct viral effects in cardiovascular disease? *J. Clin. Virol.* 2006 Mar;35(3):349–53.
134. Cook CH, Bickerstaff AA, Wang J-J, Zimmerman PD, Forster MR, Nadasdy T, et al. Disruption of murine cardiac allograft acceptance by latent cytomegalovirus. *Am. J. Transplant.* 2009 Jan;9(1):42–53.
135. Varani S, Frascaroli G, Gibellini D, Potena L, Lazzarotto T, Lemoli RM, et al. Impaired dendritic cell immunophenotype and function in heart transplant patients undergoing active cytomegalovirus infection. *Transplantation.* 2005 Jan 27;79(2):219–27.
136. Tu W, Potena L, Stepick-Biek P, Liu L, Dionis KY, Luikart H, et al. T-cell immunity to subclinical cytomegalovirus infection reduces cardiac allograft disease. *Circulation.* 2006 Oct 10;114(15):1608–15.
137. Gerna G, Lilleri D, Fornara C, Comolli G, Lozza L, Campana C, et al. Monitoring of human cytomegalovirus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity in patients receiving solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2006 Oct;6(10):2356–64.
138. Dumortier J, Streblow DN, Moses AV, Jacobs JM, Kreklywich CN, Camp D, et al. Human cytomegalovirus secretome contains factors that induce angiogenesis

- and wound healing. *J. Virol.* 2008 Jul;82(13):6524–35.
139. Lemström K, Sihvola R, Bruggeman C, Häyry P, Koskinen P. Cytomegalovirus infection-enhanced cardiac allograft vasculopathy is abolished by DHPG prophylaxis in the rat. *Circulation.* 1997 Jun 17;95(12):2614–6.
140. Streblow DN, Kreklywich CN, Andoh T, Moses AV, Dumortier J, Smith PP, et al. The role of angiogenic and wound repair factors during CMV-accelerated transplant vascular sclerosis in rat cardiac transplants. *Am. J. Transplant.* 2008 Feb;8(2):277–87.
141. Loebe M, Schüler S, Zais O, Warnecke H, Fleck E, Hetzer R. Role of cytomegalovirus infection in the development of coronary artery disease in the transplanted heart. *J Heart Transplant.* 1990 Nov;9(6):707–11.
142. McDonald K, Rector TS, Braulin EA, Kubo SH, Olivari MT. Association of coronary artery disease in cardiac transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Am. J. Cardiol.* 1989 Aug 1;64(5):359–62.
143. Wu TC, Hruban RH, Ambinder RF, Pizzorno M, Cameron DE, Baumgartner WA, et al. Demonstration of cytomegalovirus nucleic acids in the coronary arteries of transplanted hearts. *Am. J. Pathol.* 1992 Mar;140(3):739–47.
144. Hussain T, Burch M, Fenton MJ, Whitmore PM, Rees P, Elliott M, et al. Positive pretransplantation cytomegalovirus serology is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in children. *Circulation.* 2007 Apr 3;115(13):1798–805.

145. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, Magnani G, Marrozzini C, Falchetti E, et al. Relevance of cytomegalovirus infection and coronary-artery remodeling in the first year after heart transplantation: a prospective three-dimensional intravascular ultrasound study. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):839–43.
146. Potena L, Holweg CTJ, Chin C, Luikart H, Weisshaar D, Narasimhan B, et al. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. *Transplantation*. 2006 Aug 15;82(3):398–405.
147. Gullestad L, Ross H, Myers J, Hoang K, Hunt S, Stinson EB, et al. Importance of decreased heart rate in predicting transplant coronary artery disease. *Clin Transplant*. 1997 Dec;11(6):628–32.
148. Labarrere CA, Lee JB, Nelson DR, Al-Hassani M, Miller SJ, Pitts DE. C-reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Lancet*. 2002 Nov 9;360(9344):1462–7.
149. Subramanian AK, Quinn TC, Kickler TS, Kasper EK, Tucker PC. Correlation of chlamydia pneumoniae infection and severity of accelerated graft arteriosclerosis after cardiac transplantation. *Transplantation*. 2002 Mar 15;73(5):761–4.
150. Wahlers T, Fieguth HG, Jurmann M, Albes J, Hausen B, Demertzis S, et al. Graft coronary vasculopathy in cardiac transplantation--evaluation of risk factors by

- multivariate analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10(1):1–5.
151. Labarrere CA, Nelson DR, Miller SJ, Nieto JM, Conner JA, Pitts DE, et al. Value of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 for the noninvasive risk assessment of transplant coronary artery disease, posttransplant ischemic events, and cardiac graft failure. *Circulation.* 2000 Sep 26;102(13):1549–55.
152. Gaudin PB, Rayburn BK, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Goodman SN, et al. Peritransplant injury to the myocardium associated with the development of accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994 Apr;18(4):338–46.
153. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Gamberg P, Alderman EL, et al. Correlation of donor characteristics with transplant coronary artery disease as assessed by intracoronary ultrasound and coronary angiography. *Am. J. Cardiol.* 1995 Aug 15;76(5):340–5.
154. Arora S, Jenum PA, Aukrust P, Rollag H, Andreassen AK, Simonsen S, et al. Pre-transplant *Toxoplasma gondii* seropositivity among heart transplant recipients is associated with an increased risk of all-cause and cardiac mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007 Nov 13;50(20):1967–72.
155. Zakliczynski M, Krynicka-Mazurek A, Konecka-Mrowka D, Nozynski J, Zegleń S, Przybylski R, et al. Cytomegalovirus infection does not accelerate microvasculopathy development in heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2009 Oct;41(8):3219–21.

156. Braga JR, Santos ISO, McDonald M, Shah PS, Ross HJ. Factors associated with the development of cardiac allograft vasculopathy--a systematic review of observational studies. *Clin Transplant*. 2012 Mar;26(2):E111–24.
157. Delgado JF, Reyne AG, de Dios S, López-Medrano F, Jurado A, Juan RS, et al. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2015 Aug;34(8):1112–9.
158. Johansson I, Andersson R, Friman V, Selimovic N, Hanzen L, Nasic S, et al. Cytomegalovirus infection and disease reduce 10-year cardiac allograft vasculopathy-free survival in heart transplant recipients. *BMC Infect. Dis*. 2015;15:582.
159. Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Dec;6(12):711–21.
160. Le Page AK, Jager MM, Kotton CN, Simoons-Smit A, Rawlinson WD. International survey of cytomegalovirus management in solid organ transplantation after the publication of consensus guidelines. *Transplantation*. 2013 Jun 27;95(12):1455–60.
161. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016 Jul;30(3):119–43.

162. Macdonald PS, Keogh AM, Marshman D, Richens D, Harvison A, Kaan AM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of low-dose ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1995 Jan;14(1 Pt 1):32–8.
163. Paya C, Humar A, Dominguez 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 Apr;4(4):611–20.
164. Aguado JM, Gomez-Sanchez MA, Lumbreras C, Delgado J, Lizasoain M, Otero JR, et al. Prospective randomized trial of efficacy of ganciclovir versus that of anti-cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin to prevent CMV disease in CMV-seropositive heart transplant recipients treated with OKT3. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995 Jul;39(7):1643–5.
165. Valantine HA, Luikart H, Doyle R, Theodore J, Hunt S, Oyer P, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation.* 2001 Nov 27;72(10):1647–52.
166. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1992 Apr 30;326(18):1182–6.

167. Lee S-O, Rim JH, Sung H, Kim S-H, Choi S-H, Lee CW, et al. Comparison of higher dose and lower dose ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in seropositive heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Feb;12(1):31–7.
168. Casquero S, Rangel D, Lage E, Sobrino M, Cristobo P, Cordero E, et al. Preemptive therapy in the prevention of cytomegalovirus disease in high- and low-risk heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2012 Sep;44(7):2113–4.
169. Egan JJ, Lomax J, Barber L, Lok SS, Martyszczyk R, Yonan N, et al. Preemptive treatment for the prevention of cytomegalovirus disease: in lung and heart transplant recipients. *Transplantation.* 1998 Mar 15;65(5):747–52.
170. Sénéchal M, Dorent R, Montcel du ST, Fillet A-M, Ghossoub J-J, Dubois M, et al. Monitoring of human cytomegalovirus infections in heart transplant recipients by pp65 antigenemia. *Clin Transplant.* 2003 Oct;17(5):423–7.
171. Casillo R, Grimaldi M, Ragone E, Maiello C, Marra C, De Santo L, et al. Efficacy and limitations of preemptive therapy against cytomegalovirus infections in heart transplant patients. *Transplant. Proc.* 2004 Apr;36(3):651–3.
172. Devyatko E, Zuckermann A, Ruzicka M, Bohdjalian A, Wieselthaler G, Rödler S, et al. Pre-emptive treatment with oral valganciclovir in management of CMV infection after cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004 Nov;23(11):1277–82.
173. Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, Del Valle P, San Juan R, Hernando S, Folgueira

- D, et al. Efficacy and safety of valgancyclovir as preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2005 Nov;37(9):3766–7.
174. Len O, Gavaldá J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, et al. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2008 Jan 1;46(1):20–7.
175. Sun H-Y, Wagener MM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am. J. Transplant.* 2008 Oct;8(10):2111–8.
176. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2007 Sep;7(9):2106–13.
177. Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009 May;9(5):1205–13.
178. Caldés A, Gil-Vernet S, Armendariz Y, Colom H, Pou L, Niubó J, et al. Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Transpl Infect Dis.* 2010 Jun;12(3):204–12.

179. Potena L, Solidoro P, Patrucco F, Borgese L. Treatment and prevention of cytomegalovirus infection in heart and lung transplantation: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Aug;17(12):1611–22.
180. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J. Infect. Dis*. 2002 Sep 15;186(6):829–33.
181. Schulz U, Solidoro P, Müller V, Szabo A, Gottlieb J, Wilkens H, et al. CMV Immunoglobulins for the Treatment of CMV Infections in Thoracic Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016 Mar;100 Suppl 3:S5–10.
182. Grossi P, Mohacsi P, Szabolcs Z, Potena L. Cytomegalovirus Immunoglobulin After Thoracic Transplantation: An Overview. *Transplantation*. 2016 Mar;100 Suppl 3:S1–4.
183. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Percivalle E, Grossi P, Bramerio M, et al. Histopathologic and molecular profile of human cytomegalovirus infections in patients with heart transplants. *Am. J. Clin. Pathol*. 1992 Aug;98(2):205–13.
184. Allen MD, King C, MacDonald TO, Himes V. VCAM-1 and E-selectin expression during cytomegalovirus infection in post-transplant myocardial biopsies. *Clin Transplant*. 1996 Dec;10(6 Pt 1):528–37.
185. Koskinen PK, Krogerus LA, Nieminen MS, Mattila SP, Häyry PJ, Lautenschlager IT. Quantitation of cytomegalovirus infection-associated histologic findings in endomyocardial biopsies of heart allografts. *J. Heart Lung Transplant*. 1993

May;12(3):343–54.

186. Koskinen PK, Krogerus LA, Nieminen MS, Mattila SP, Häyry PJ, Lautenschlager IT. Cytomegalovirus infection-associated generalized immune activation in heart allograft recipients: a study of cellular events in peripheral blood and endomyocardial biopsy specimens. *Transpl. Int.* 1994 May;7(3):163–71.
187. Delgado JF, Manito N, Almenar L, Crespo-Leiro M, Roig E, Segovia J, et al. Risk factors associated with cytomegalovirus infection in heart transplant patients: a prospective, epidemiological study. *Transpl Infect Dis.* 2011 Apr;13(2):136–44.
188. Baron C, Forconi C, Lebranchu Y. Revisiting the effects of CMV on long-term transplant outcome. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010 Aug;15(4):492–8.
189. Pereyra F, Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004 Aug;17(4):357–61.
190. Streblow DN, Orloff SL, Nelson JA. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus. *Curr. Opin. Immunol.* 2007 Oct;19(5):577–82.
191. Griffiths PD, Cope AV, Hassan-Walker AF, Emery VC. Diagnostic approaches to cytomegalovirus infection in bone marrow and organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 1999 Sep;1(3):179–86.
192. Potena L, Valentine HA. Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart

- transplant patients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007 Aug;20(4):425–31.
193. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2005 Nov;24(11):1710–20.
194. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011. pp. 252–69.
195. van de Beek D, Kremers WK, Del Pozo JL, Daly RC, Edwards BS, McGregor CGA, et al. Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. *Mayo Clin. Proc.* 2008 Mar;83(3):304–8.
196. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EMM, van Lier RAW, Berge ten IJM. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2005 Feb 27;79(4):381–6.
197. Thomas LD, Milstone AP, Miller GG, Loyd JE, Stephen Dummer J. Long-term outcomes of cytomegalovirus infection and disease after lung or heart-lung transplantation with a delayed ganciclovir regimen. *Clin Transplant.* 2009 Aug;23(4):476–83.
198. Boland GJ, Ververs C, Hené RJ, Jambroes G, Donckerwolcke RA, de Gast GC. Early detection of primary cytomegalovirus infection after heart and kidney transplantation and the influence of hyperimmune globulin prophylaxis.

- Transpl. Int. 1993 Jan;6(1):34–8.
199. Gerna G, Zipeto D, Parea M, Revello MG, Silini E, Percivalle E, et al. Monitoring of human cytomegalovirus infections and ganciclovir treatment in heart transplant recipients by determination of viremia, antigenemia, and DNAemia. *J. Infect. Dis.* 1991 Sep;164(3):488–98.
200. Grossi P, Revello MG, Minoli L, Percivalle E, Zavattoni M, Poma G, et al. Three-year experience with human cytomegalovirus infections in heart transplant recipients. *J Heart Transplant.* 1990 Nov;9(6):712–9.
201. Koskinen PK, Nieminen MS, Mattila SP, Häyry PJ, Lautenschlager IT. The correlation between symptomatic CMV infection and CMV antigenemia in heart allograft recipients. *Transplantation.* 1993 Mar;55(3):547–51.
202. Niubó J, Pérez JL, Martínez-Lacasa JT, García A, Roca J, Fabregat J, et al. Association of quantitative cytomegalovirus antigenemia with symptomatic infection in solid organ transplant patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996 Jan;24(1):19–24.
203. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD003774.
204. Owers DS, Webster AC, Strippoli GFM, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb

28;(2):CD005133.

205. Chou SW, Norman DJ. The influence of donor factors other than serologic status on transmission of cytomegalovirus to transplant recipients. *Transplantation*. 1988 Jul;46(1):89–93.
206. Pollard RB, Arvin AM, Gamberg P, Rand KH, Gallagher JG, Merigan TC. Specific cell-mediated immunity and infections with herpes viruses in cardiac transplant recipients. *Am. J. Med.* 1982 Nov;73(5):679–87.
207. Kirklin JK, Naftel DC, Levine TB, Bourge RC, Pelletier GB, O'Donnell J, et al. Cytomegalovirus after heart transplantation. Risk factors for infection and death: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J. Heart Lung Transplant*. 1994 May;13(3):394–404.
208. da Cunha-Bang C, Sørensen SS, Iversen M, Sengeløv H, Hillingsø JG, Rasmussen A, et al. Factors associated with the development of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011 May;43(5):360–5.
209. Cervera C, Gurguí M, Lumbreras C. [Risk factors for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2011 Dec;29 Suppl 6:11–7.
210. Rubin RH. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2001;3 Suppl 2:1–5.

211. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. Lancet. 1989 Jun 3;1(8649):1228–31.
212. Landaw EM, Kanter M, Petz LD. Safety of filtered leukocyte-reduced blood products for prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection. Blood. 1996 Jun 1;87(11):4910.
213. Dumont LJ, Schuyler R. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection: defining the method of preparation for leukocyte-reduced blood products. Blood. 1996 Aug 15;88(4):1515.
214. Strauss RG. Leukocyte-reduction to prevent transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. Pediatr Transplant. 1999;3 Suppl 1:19–22.
215. Wu Y, Zou S, Cable R, Dorsey K, Tang Y, Hapip CA, et al. Direct assessment of cytomegalovirus transfusion-transmitted risks after universal leukoreduction. Transfusion. 2010 Apr;50(4):776–86.
216. Winston DJ, Ho WG, Howell CL, Miller MJ, Mickey R, Martin WJ, et al. Cytomegalovirus infections associated with leukocyte transfusions. Ann. Intern. Med. 1980 Nov;93(5):671–5.
217. Fuchs U, Tenderich G, Zittermann A, Szabados F, Minami K, Koerfer R. Clinical outcome of heart transplant recipients receiving tacrolimus with or without mycophenolate mofetil. Clin Transplant. 2006 Jul;20(4):450–6.

218. Vigano M, Dengler T, Mattei MF, Poncelet A, Vanhaecke J, Vermes E, et al. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transpl Infect Dis.* 2010 Feb;12(1):23–30.
219. Kobashigawa J, Ross H, Bara C, Delgado JF, Dengler T, Lehmkuhl HB, et al. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013 Apr;15(2):150–62.
220. Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012 Dec 27;94(12):1208–17.
221. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortún J, Muñoz P, Gavaldá J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2008 Oct 1;47(7):875–82.
222. Johnson RA, Wang X, Ma XL, Huong SM, Huang ES. Human cytomegalovirus up-regulates the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway: inhibition of PI3-K activity inhibits viral replication and virus-induced signaling. *J. Virol.* 2001 Jul;75(13):6022–32.
223. Ozaki KS, Câmara NOS, Galante NZ, Camargo LFA, Pacheco-Silva A. Decreased

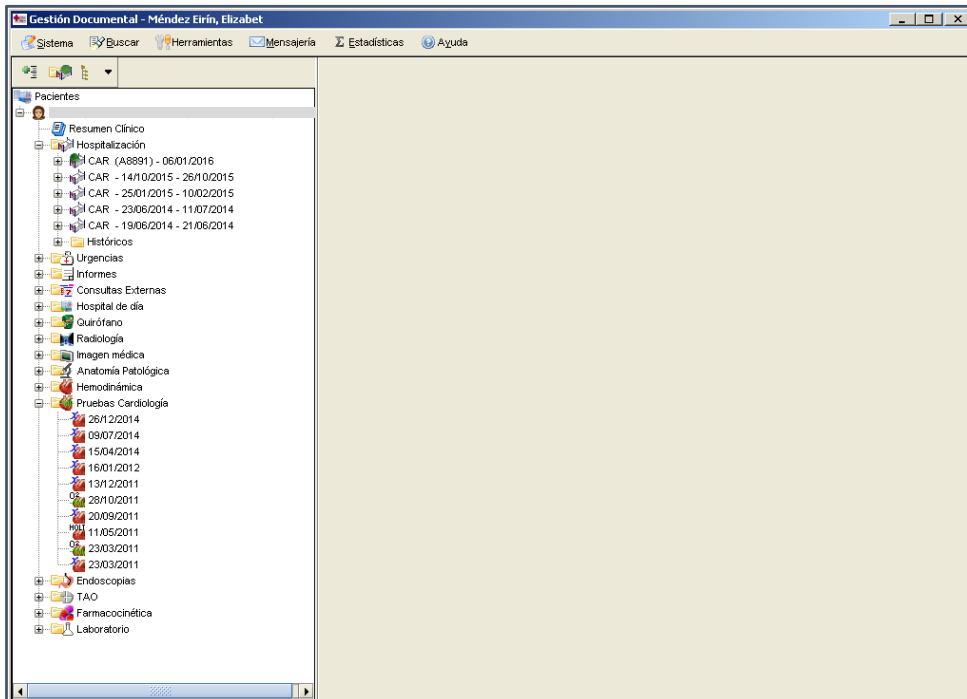
- Cytomegalovirus infection after antilymphocyte therapy in sirolimus-treated renal transplant patients. *Int. Immunopharmacol.* 2005 Jan;5(1):103–6.
224. Marelli D, Laks H, Patel B, Kermani R, Marmureanu A, Patel J, et al. Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *J. Heart Lung Transplant.* 2003 Oct;22(10):1091–7.
225. Castón Osorio JJ, Zurbano Goñi F. [Indirect effects of cytomegalovirus infection]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2011 Dec;29 Suppl 6:6–10.
226. Koskinen PK, Nieminen MS, Krogerus LA, Lemström KB, Mattila SP, Häyry PJ, et al. Cytomegalovirus infection accelerates cardiac allograft vasculopathy: correlation between angiographic and endomyocardial biopsy findings in heart transplant patients. *Transpl. Int.* 1993;6(6):341–7.
227. Petrakopoulou P, Kübrich M, Pehlivanli S, Meiser B, Reichart B, Scheidt von W, et al. Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function. *Circulation.* 2004 Sep 14;110(11 Suppl 1):II207–12.
228. Everett JP, Hershberger RE, Norman DJ, Chou S, Ratkovec RM, Cobanoglu A, et al. Prolonged cytomegalovirus infection with viremia is associated with development of cardiac allograft vasculopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 1992 May;11(3 Pt 2):S133–7.
229. Mangiavacchi M, Frigerio M, Gronda E, Danzi GB, Bonacina E, Masciocco G, et al. Acute rejection and cytomegalovirus infection: correlation with cardiac

- allograft vasculopathy. *Transplant. Proc.* 1995 Jun;27(3):1960–2.
230. Sharples LD, Caine N, Mullins P, Scott JP, Solis E, English TA, et al. Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation--rejection, infection, and coronary occlusive disease. *Transplantation.* 1991 Aug;52(2):244–52.
231. Luckraz H, Charman SC, Wreghitt T, Wallwork J, Parameshwar J, Large SR. Does cytomegalovirus status influence acute and chronic rejection in heart transplantation during the ganciclovir prophylaxis era? *J. Heart Lung Transplant.* 2003 Sep;22(9):1023–7.
232. Dowd JB, Aiello AE, Alley DE. Socioeconomic disparities in the seroprevalence of cytomegalovirus infection in the US population: NHANES III. *Epidemiol. Infect.* 2009 Jan;137(1):58–65.

ANEXO 1

**FUENTES DE INFORMACIÓN: HISTORIA
CLÍNICA ELECTRÓNICA (GESTIÓN
DOCUMENTAL, IANUS, SIMON) Y
HERRAMIENTAS PROPIAS DE LA UNIDAD DE
TRASPLANTE CARDIACO (FLOW-SHEET)**

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia



Gestión documental: Menú principal

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

SELECCIÓN DE PACIENTES

Centro: Mi Centro

NHC:

531020 OP TA 0 010

PROMIO: 10/95

33123456789 COLABO: 001

NOME APELLIDO APELLIDO

Aceptar Búsqueda avanzada Listas de Trabajo

http://ianuscan/ianus_can_pro/isp/buscar_paciente/formulario.jsp#

Programa IANUS

Paciente: Paniagua Martín, Mª Jesús - Cama: A8891

Curso Clínico

Servicio: TODOS

05/01/2012 14:41 Paniagua Martín, Mª Jesús CARDIOLOXIA URXENCIAS

Paciente con trasplante cardíaco electivo el día 31.12.2011. Amiloidosis renal con Miocardiopatía restrictiva por depósito de amiloide (TTR).
Postoperatorio en UCI: Se entuba a las 11 h de su ingreso. Se reanota drenaje al 5º día. Se inicia dieta y medicación oral y farmacológica.
Presentó fracaso renal no oligúrico postoperatorio que se resolvió con medidas de protección renal. Creatínina pico 2.9 Creat al alta 1.4
Administrada hoy 2ª dosis de Simulect.
Se trasladó a planta.
Estable. Se levanta al baño con ayuda.
TA 100/60 Fc 60 lpm SaO2 95%
Se refira sonda vesical y sueros. Con cables de marcapaso epicárdico.
- Análisis (hoy) Hct y Hgb gr. creat 14 x 30
- ECG: ritmo sinusal, alteraciones difusas de la repolarización
PLAN: Iniciamos esta noche ciclosporina (no tacrolimus por alopecia). Mañana analítica de control con niveles de Cas.

07/01/2012 14:31 Paniagua Martín, Mª Jesús CARDIOLOXIA

Estable y non muy buen estado general

Nueva anotación Búsqueda por Versionar

Servicio: CARDIOLOXIA HUAC

14/01/2011 13/01/2016

javascript: fichaEvoluciones(Evo_111041726_190011_SMG4)

Programa IANUS: Acceso a información de eventos clínicos y pruebas diagnósticas

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

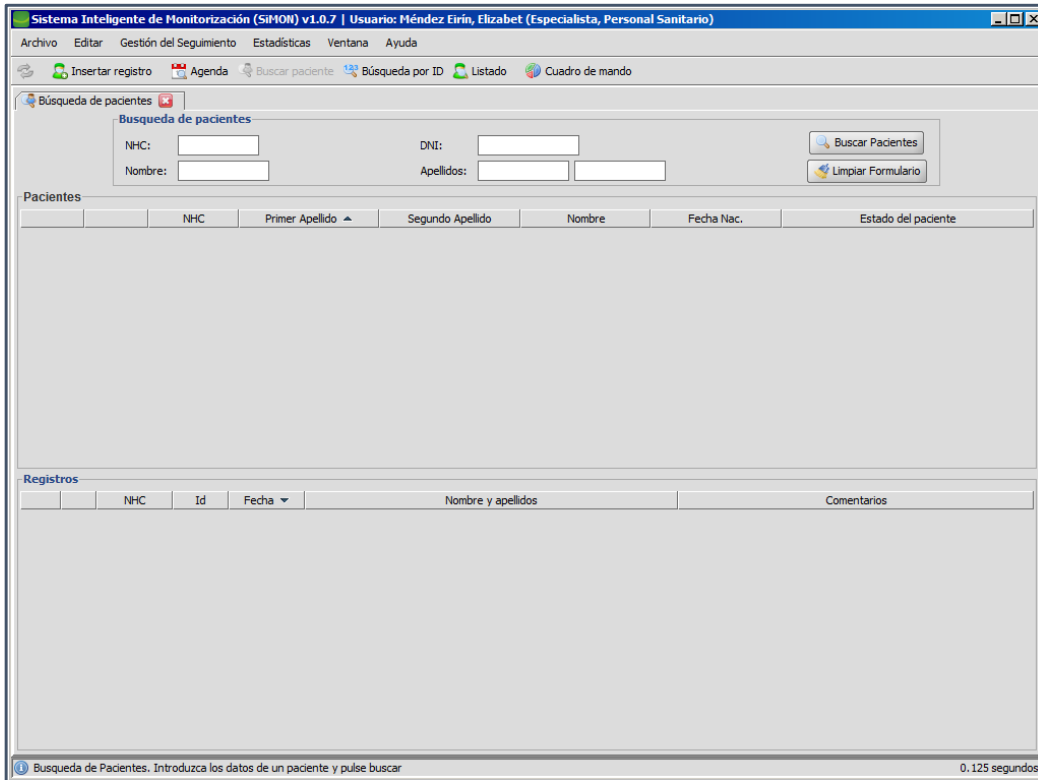
The screenshot displays the IANUS laboratory information system interface. At the top, it shows the logo for 'SERVIZO GALEGO de SAÚDE' and 'XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SAÚDE'. The patient's name is 'Elizabeth Méndez Eirín' and the center is 'C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA'. The interface is divided into several tabs: 'Radiología y...', 'Imagen Médica', 'Anatomía Patol.', 'Laboratorio', 'Microbiología', 'TAO', 'Transfusión', and 'Otros Informe...'. The 'Laboratorio' tab is active, showing a list of lab tests and their results. The results are organized into sections: 'HEMATOLOXIA-Coagulación' (e.g., T. Protrombina, TTPA) and 'BIOQUIMICA-Sero / Plasma' (e.g., Glucosa, Urea, Creatinina, Acido Urico, Sodio, Potasio, Proteínas totais, Albúmina, Calcio, Fósforo, Triglicéridos, Colesterol, HDL - Colesterol, LDL - Colesterol, Bilirrubina Total, Fosfatasa Alcalina). Each result includes the value, units, and reference range.

Programa IANUS: Acceso a información de análisis de laboratorio y otras pruebas diagnósticas

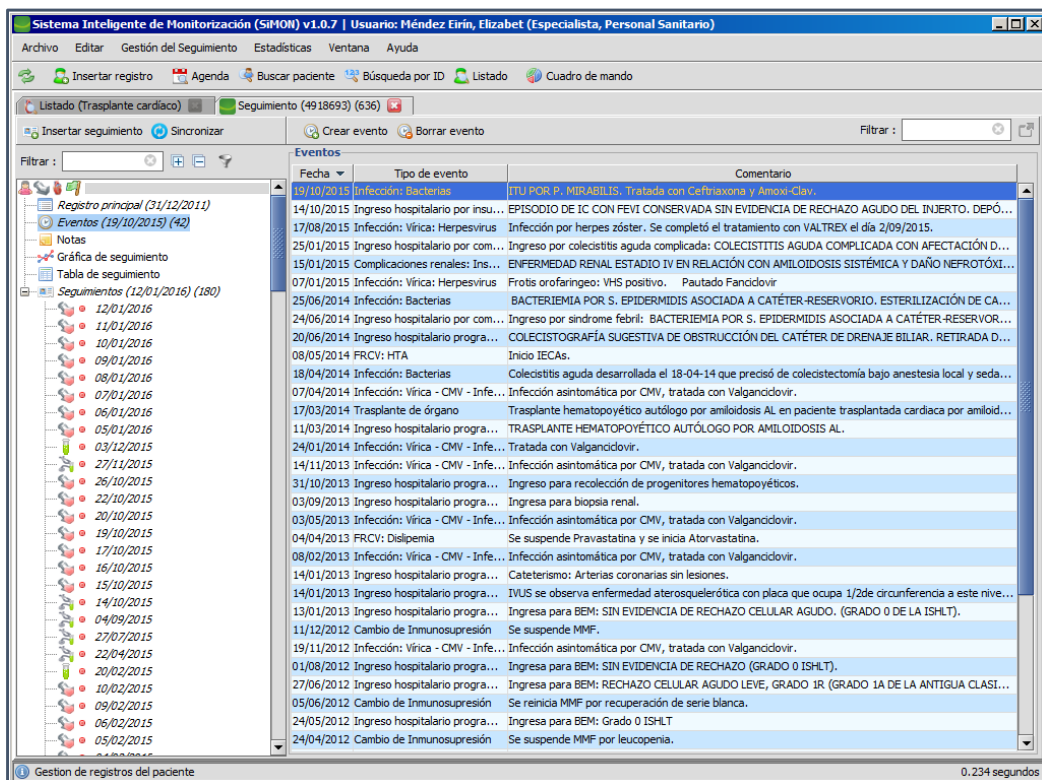
The screenshot displays the IANUS prescription management system interface. At the top, it shows the same logos and patient information as the previous screenshot. The 'Prescripciones' tab is active, showing a list of active prescriptions. A summary box at the top right indicates the 'Coste estimado tratamiento actual' (Annual: 6.979,44€, Monthly: 581,63€, Daily: 19,13€) and the 'Diferencia con tratamiento óptimo' (Annual: 225,74€, Monthly: 27,14€, Daily: 0,89€). Below this, a table lists the prescriptions with columns for 'Especialidad', 'Principio Activo', 'F.Creación', 'Posología', 'F. Prescriptor', 'Situación', and 'Ficha'. The table contains 18 rows of data, including medications like Dacortin, Hidroferol, Masticables, Zyloric, Prograf, Profer, Seprin Forte, Enalapril, Provisacor, Furosemida, Urbal, and Certican.

Programa IANUS: Acceso información prescripción activa

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia



Programa SIMON (Sistema Inteligente de Monitorización): Acceso a datos



Programa SIMON: Recogida cronológica de eventos clínicos

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

Sistema Inteligente de Monitorización (SIMON) v1.0.7 | Usuario: Méndez Eirín, Elizabet (Especialista, Personal Sanitario)

Archivo Editar Gestión del Seguimiento Estadísticas Ventana Ayuda

Inserir registro Agenda Buscar paciente Búsqueda por ID Listado Cuadro de mando

Listado (Trasplante cardíaco) Seguimiento (4918693) (636)

10 Últimos seguimientos Sin filtros de tipo seguimiento Seleccionar

Filtrar:

Tipo	Parámetro/Tratamiento	27/11/15	03/12/15	05/01/16	06/01/16	07/01/16	08/01/16
CONSTANTES	Peso	51.2			42.9	43.4	44
	Tensión arterial sistólica	170			150	148	114
	Tensión arterial diastólica	91			84	72	66
	Frecuencia cardíaca	89			82	77	85
HEMATIMETRIA	Leucocitos	3.35	4	4.92	3.88	4.15	4.23
	Hemoglobina	8.8	8.1	11.3	10.1	9.4	9.1
	Hematocrito	27.8	24	33.1	30.6	27.5	26.7
	Plaquetas	65	58	62	60	56	48
BIOQUIMICA	Neutrófilos	2.16		3.51	2.25	2.51	2.47
	Glucosa	77	89	107		79	86
	Urea	136	129	159		147	161
	Creatinina	2.89	2.7	3.87	3.57	3.94	4.63
	Sodio	144		146	148	144	145
	Potasio	3.9		3.5	3.6	3.8	4.1
	Acido Úrico	10.4				12.4	
	Colesterol	131				109	
	Triglicéridos	129				114	
	HDL - Colesterol	40.0				26.0	
	LDL - Colesterol	65.2				60.2	
	Proteínas totales	5.4				4.9	
	Albumina	3.6				3.2	
	Bilirrubina Total	0.58		0.40		0.39	
	Fosfatasa Alcalina	113				94	
	LDH	573				387	
	GOT (AST)	18		22		18	
GPT (ALT)	15		38		22		
GGT	14				11		
Calcio	8.4				8.1		
CPK	37				36		
Cloro	108						
Amilasa	83						
% Saturación						47	

Gestion de registros del paciente 1.716 segundos

Programa SIMON: Recogida cronológica de parámetros analíticos, tratamientos prescritos y dosis

Sistema Inteligente de Monitorización (SIMON) v1.0.7 | Usuario: Méndez Eirín, Elizabet (Especialista, Personal Sanitario)

Archivo Editar Gestión del Seguimiento Estadísticas Ventana Ayuda

Inserir registro Agenda Buscar paciente Búsqueda por ID Listado Cuadro de mando

Listado (Trasplante cardíaco) Seguimiento (4918693) (636)

Guardar Restaurar Firmar Importar Informes Más

Filtrar:

Seguimiento (12/01/2016)

Seguimiento Parámetros Tratamientos

Inserir Eliminar Ver gráfica Copiar medicación anterior

Tratamiento	Dosis	Unid.	Desglose	Pauta	Indicaciones	Suspensión
Prograf	2.25	mg	2-0-2,5	12h	1 hora antes de la ingesta de alimentos	<input type="checkbox"/>
Dacortin	5.0	mg	5-0-0	1d	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Doxazosina	8.0	mg	8-0-8	12h	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Adofen	20.0	mg	20-0-0	1d	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Seprim Forte	800.0	mg		2d	1 comprimido (los lunes, miércoles y vier...	<input type="checkbox"/>
Cardyl	20.0	mg	0-0-20	1d	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Lorazepam	1.0	mg	0-0-1	1d	1 comprimido a la noche	<input type="checkbox"/>
Calcio Sandoz Forte	500.0	mg		1d	1 comprimido de 500 mg al día	<input type="checkbox"/>
Seguril	40.0	mg	40-0-0	1d	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Amlodipino	5.0	mg	5-0-0	1d	2 comprimidos	<input type="checkbox"/>
Primperan	10.0	mg		8h	ANTES DE COMIDAS PRINCIPALES	<input type="checkbox"/>
Cariax	10.0	ml	10-0-10	12h	Enjuagarse la boca despues de la ingest...	<input type="checkbox"/>
Fisiológico	500.0	ml		8h	vía intravenosa	<input type="checkbox"/>
Pantoprazol	40.0	mg	40-0-0	1d	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Augmentine	0.0	mg			Tratamiento suspenso	<input checked="" type="checkbox"/>

Gestion de registros del paciente 0.234 segundos

Programa SIMON: Hoja de tratamiento

ANEXO 2

PUBLICACIONES

En este Anexo se adjunta un artículo científico publicado en la revista *Transplantation Proceedings* en noviembre de 2012 en el que se presentan algunos resultados preliminares de la investigación que ha motivado la presente Tesis Doctoral.

*E. Mendez-Eirin, M.J. Paniagua-Martín, R. Marzoa-Rivas, E. Barge-Caballero, Z. Grille-Cancela, A. Cañizares, C. Naya-Leira, P. Gargallo-Fernandez, A. Castro-Beiras, and M. Crespo-Leiro. Cumulative Incidence of Cytomegalovirus Infection and Disease After Heart Transplantation in the Last Decade: Effect of Preemptive Therapy. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2660-2.*



Cumulative Incidence of Cytomegalovirus Infection and Disease After Heart Transplantation in the Last Decade: Effect of Preemptive Therapy

E. Mendez-Eirin, M.J. Paniagua-Martín, R. Marzoa-Rivas, E. Barge-Caballero, Z. Grille-Cancela, A. Cañizares, C. Naya-Leira, P. Gargallo-Fernández, A. Castro-Beiras, and M. Crespo-Leiro

ABSTRACT

Introduction. Infection by cytomegalovirus (CMV) is a major concern in solid organ transplant (SOT). It increases morbidity and mortality. The prevalence of CMV asymptomatic infection and disease is variable among centers, partially related to immunosuppressive protocols and therapeutic strategies to treat CMV. Induction therapy with basiliximab is associated with fewer CMV infections than therapy with OKT3. In our center, universal prophylaxis is used in the first month post-heart transplant (HT) and preemptive therapy (PET) is used later, according to viral load monitoring.

Objective. To analyze the short- and long-term incidence of CMV infection and disease post-HT according to CMV status of recipient (R)/donor (D) in a cohort of patients who received induction therapy with basiliximab.

Materials and methods. Retrospective analysis of 201 consecutive patients over 18 years of age who underwent HT between February 2001 (when induction therapy with basiliximab was initiated) and June 2011. Patients were divided in two risk subgroups of developing CMV disease: high-risk (D+/R- or D-/R- who received blood transfusions or R-, or donor with unknown serostatus) and low-risk (any other combination).

Results. Of 201 patients (mean age 53.81 ± 11.61 years, 81.1% men). 165 patients were classified in the low-risk and 36 in the high-risk group. The cumulative incidence of asymptomatic CMV infection during the first year post-HT was 47%: 46% in the low-risk and 50% in the high-risk group ($P = .668$). The incidence of CMV disease during the first year post-HT was 7.5%: 3.6% in the low-risk versus 25% in the high-risk group ($P < .001$).

Conclusions. In our series, asymptomatic CMV infection after HT is frequent, affecting almost 50% of patients. However, the incidence of CMV disease is very low (7.5%), which confirms the effectiveness of PET. The higher incidence of disease in the high-risk group recommends closer monitoring of viral load in these patients or performing more prolonged universal prophylaxis.

HEART TRANSPLANTATION (HT) is an established therapy for selected patients with end-stage disease. Despite advances in surgical procedures and immunosup-

pression, post-HT infections still remain a challenge. Cytomegalovirus (CMV) constitutes the most frequent infectious cause of morbidity and mortality after HT.¹

From the Advanced Heart Failure and Heart Transplant Unit (E.M.-E., M.J.P.-M., R.M.R., E.B.-C., Z.G.-C., C.N.-L., P.G.-F., A.C.-B., M.C.-L.), Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, Spain; and Virology Unit (A.C.), Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, Spain.

Address reprint requests to Mendez-Eirin, As Xubias, 84, A Coruña, Spain. E-mail: elizabetme@yahoo.es

0041-1345/12/\$-see front matter
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.035>

© 2012 Published by Elsevier Inc.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

2660

Transplantation Proceedings, 44, 2660-2662 (2012)

The prevalence of CMV asymptomatic infection and disease is variable between centers. Two main factors are involved in patient susceptibility to CMV infection²: On the one hand, the dose and duration of immunosuppressive therapies including induction treatment with basiliximab, which has been associated with fewer infections than anti-lymphocyte antibody muromonab-CD3 (OKT3).³ On the other hand, donor/recipient CMV serostatus: D+/R- is the highest-risk combination, representing a donor (D) seropositive for CMV exposure and a recipient (R) seronegative for CMV exposure.⁴

The management strategies to prevent CMV disease after transplantation include prophylaxis with a combination of CMV hyperimmune globulin and antiviral therapy, or preemptive treatment (PET) with antiviral therapy,^{5,6} for those with positive CMV antigenemia or polymerase chain reaction (PCR) assay. However, the optimal duration of antiviral therapy in HT recipients is uncertain. In our center, universal prophylaxis with ganciclovir is prescribed in the first month post-HT and PET is used later, according to viral load monitoring.

The purpose of this study was to analyze the short- and long-term incidence of CMV infection and disease after HT according to CMV status of recipient (R)/donor (D) among a cohort of patients who received induction therapy with basiliximab.

METHODS

Study Design

This retrospective study included 201 consecutive patients who were over 18 years of age and underwent HT at our institution between February 2001 (when induction therapy with basiliximab was initiated) and June 2011 and survived more than one month after transplantation.

For the purpose of this study, patients were divided in two subgroups according to the donor-recipient CMV serostatus: the low risk (D+/R+, D-/R+ or D-/R-) versus the high risk (D+/R-, D-/R- who received blood transfusions or R-, or donor of unknown serostatus).

Immunosuppressive treatment was based on cyclosporine or tacrolimus, mycophenolate mofetil (or azathioprine or mammalian target of rapamycin inhibitors), corticosteroids, and induction therapy with basiliximab.

Immediately following HT, anticytomegalovirus prophylaxis with intravenous ganciclovir (10 mg/kg/d for 14 days followed by 5 mg/kg/d for 14 more days) was routinely administered to every patient.

In addition, PET, which consisted of 7 days of intravenous ganciclovir (5 mg/kg BID) or oral valganciclovir (900 mg BID) unless poor renal function made a different dosage necessary, was applied to: (1) patients with asymptomatic CMV infection but positive antigenemia until it became negative; (2) patients requiring bolus steroids due to an acute rejection episode who had evidence of a previous CMV infection; (3) patients requiring bolus steroids due to acute rejection if they were CMV negative but had an allograft from a CMV- positive donor.

Statistical Analysis

Descriptive statistics included mean values and standard deviations for continuous variables and absolute and relative frequencies for categorical variables. Cumulative incidences and 95% confidence intervals were computed for the entire cohort and for the subgroups. Comparisons among groups employed the χ^2 statistic. The analysis was performed using SPSS (version 19.0, SPSS Inc, Chicago, Illis, USA). All tests were two-tailed with differences considered to be significant at $P < .05$.

RESULTS

We retrospectively studied 201 consecutive cardiac transplant recipients over 18 years of age who survived for at least 1 month. Their mean age was 53 years (53.81 ± 11.61) and 81.1% were male. One hundred sixty-five patients were classified in the low-risk group and 36 in the high-risk group for developing CMV disease. Their demographic features are shown in Table 1.

During the first year post-HT, the cumulative incidence of asymptomatic infections by CMV was 47%, 41% in the first 6 months, and 21% between 6 and 12 months. In the low-risk group, the incidence was 46%, compared with 50% in the high-risk group ($P = .668$). The incidence of CMV disease during the first year post-HT was 7.5%: 6% in first 6 months and 2% between 6 and 12 months. The incidence in the low-risk group was 3.6% compared with 25% in the high-risk group (Table 2). The lower incidence of CMV

Table 1. Baseline Patient Characteristics

Characteristic	n	%
Transplant donor data, n = 201		
Age (ys), mean (SD)	41.6 (13.5)	
Gender, n = 201		
Male	153	76.1
Female	48	23.9
Transplant recipient data, n = 201		
Age (ys), mean (SD)	53.8 (11.6)	
Gender, n = 201		
Male	163	81.1
Female	38	18.9
Pretransplantation heart disease, n = 201		
Ischemic-dilated cardiomyopathy	73	36.3
Idiopathic-dilated cardiomyopathy	77	38.3
Valvular heart disease	17	8.5
Other*	34	16.9
Immunosuppressive regimen, n = 201		
Basiliximab induction therapy	201	100
Immunosuppression		
Cyclosporine	129	64.18
Tacrolimus	40	19.9
Azathioprine	2	1.0
MMF	180	89.6
mTOR inhibitor	7	3.5
Corticosteroids	187	93.0

MMF, mycophenolate mofetil; mTOR, mammalian target of rapamycin; SD, standard deviation.

*Hypertrophic or restrictive cardiomyopathy, acute myocarditis, cardiac amyloidosis, and/or congenital heart disease.

Table 2. CMV Asymptomatic Infection and Disease According to Serological Status

Serologic status (n = 201)	Asymptomatic CMV infection in first 12 m (n = 201)	CMV disease in first 12 m (n = 201)
D+/R-, n = 25, 12.4%	13 (52.0%)	9 (36.6%)
D+/R+, n = 129, 64.2%	63 (48.8%)	5 (3.9%)
D-/R+, n = 29, 14.4%	11 (37.9%)	1 (3.4%)
D-/R-, n = 5, 2.5%	1 (20.0%)	0
D(un)/R+, n = 10.5%	4 (40.0%)	0
D(un)/R-, n = 3.15%	2 (66.7%)	0

D, donor; R, recipient; un, unknown; CMV, cytomegalovirus.

disease in the low-risk compared with the high-risk group was statistically significant ($P < .001$).

DISCUSSION

Despite the decline in CMV rates, this virus remains the most common viral pathogen in HT.⁷ It is associated with significant morbidity and mortality. In addition, the indirect effects of CMV include increased risk for acute rejection,⁸ cardiac allograft vasculopathy (CAV),⁸⁻¹⁰ and virus-related immunosuppression, which results in an increased risk of fungal and other opportunistic infections.

Our results show that CMV asymptomatic infection is a frequent finding after HT, affecting 50% of recipients. This percentage is similar to that obtained in a recent published study, where the incidence of CMV infection in the first year was 43%² and of other more classic studies were the incidence ranged from 38% to 53%.¹¹⁻¹⁵

However, in our study, progression to overt CMV disease was low, affecting only 7.5% of recipients. There are two possible explanations first, the extended use of prophylactic therapy, and second, the use of preemptive therapy, which entails monitoring patients regularly and administering antiviral drugs to those with laboratory evidence of CMV replication to prevent the development of symptomatic CMV disease.¹⁶

The higher incidence of disease in the high-risk group means that the current protocol treatment has not been effective in this subgroup of patients, therefore new strategies should be considered. A possibly strategy could be performing more prolonged universal prophylaxis or modifying the screening interval of viral load.

In conclusions, in our series asymptomatic CMV infection after HT is frequent, affecting almost 50% of patients. However, the incidence of CMV disease is very low (7.5%), which confirms the effectiveness of preemptive therapy. The higher incidence of disease in the high-risk group recommends closer monitoring of viral load in these patients or performing more prolonged universal prophylaxis.

REFERENCES

1. Abate D, Fison M, Saldan A, et al: Human Cytomegalovirus-specific T-cell immune reconstitution in preemptively treated heart transplant recipients identifies subjects at critical risk for infection. *J Clin Microbiol* 50:1974, 2012
2. Delgado JF, Manito N, Almenar L, et al: Risk factors associated with cytomegalovirus infection in heart transplant patients: a prospective, epidemiological study. *Transpl Infect Dis* 13:136, 2011
3. Segovia J, Rodriguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, et al: A randomized Multicenter comparison of Basiliximab and muromonab (OKT3) heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation* 81:1542, 2006
4. Gupta S, Mitchell JD, Markham DW, et al: High incidence of cytomegalovirus disease in D+/R- heart transplant recipients shortly after completion of 3 months of valganciclovir prophylaxis. *J Heart Lung Transplant* 27:536, 2008
5. Andrews PA, Emery VC, Newstead C: Summary of the British Transplantation Society guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. *Transplantation* 92:1181, 2011
6. Paniagua MJ, Crespo-Leiro MG, De Ia Fuente L, et al: Prevention of cytomegalovirus disease after heart transplantation: preemptive therapy with 7 days: intravenous ganciclovir. *Transplant Proc* 34:69, 2002
7. Van De Beek D, Kremers WK, Del Pozo JL, et al: Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. *Mayo Clin Proc* 83:304, 2008
8. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al: Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 261:3561, 1989
9. Graham JA, Wilkinson RA, Hirohashi T, et al: Viral infection induces de novo lesions of coronary allograft vasculopathy through a natural killer cell-dependent pathway. *Am J Transplant*. 9:2479, 2009
10. Kocher AA, Bonaros N, Dunkler D, et al: Long-term results of CMV hyperimmune globulin prophylaxis in 377 heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 22:250, 2003
11. Boland GJ, Ververs C, Hene RJ, et al: Early detection of primary cytomegalovirus infection after heart and kidney transplantation and the influence of hyperimmune globulin prophylaxis. *Transplant* 6:34, 1993
12. Gerna G, Zipeto D, Parea M, et al: Monitoring of human cytomegalovirus infections and ganciclovir treatment in heart transplant recipients by determination of viremia, antigenemia, and DNAemia. *J Infect Dis* 164:488, 1991
13. Grossi P, Revello MG, Minoli L, et al: Three-year experience with human cytomegalovirus infections in heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 9:712, 1990
14. Koskinen PK, Nieminen MS, Mattila SP, et al: The correlation between symptomatic CMV infection and CMV antigenemia in heart allograft recipients. *Transplantation* 55:547, 1993
15. Niubo J, Perez JL, Martinez-Lacasa JT, et al: Association of quantitative cytomegalovirus antigenemia with symptomatic infection in solid organ transplant patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 24:19, 1996
16. Syndman DR, Limaye AP, Potena L, et al: Update and review: state-of-the art management of cytomegalovirus infection and disease following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc* 43(3 Suppl):S1, 2011

Efectos indirectos de la infección por CMV tras el trasplante cardíaco y repercusión sobre la función del injerto y supervivencia

ELIZABET MÉNDEZ EIRÍN

***“EFECTOS INDIRECTOS DE LA INFECCIÓN POR CMV TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO Y
REPERCUSIÓN SOBRE LA FUNCIÓN DEL INJERTO Y SUPERVIVENCIA”***

2017

UNIVERSIDADE DA CORUÑA