

Infección por citomegalovirus en el primer año post-trasplante hepático y hepato-renal, en pacientes con riesgo intermedio

Cytomegalovirus infection in the first year post-liver and liver-kidney transplantation in patients with intermediate risk

Jimena Prieto^{1,3}, Anaclara Firpo³, Martín López¹ y Julio Medina^{1,3}

¹Programa Nacional de Trasplante Hepático, Uruguay.

²Hospital Militar, Uruguay.

³Universidad de la República.

Conflictos de interés: Los autores no presentan conflictos de interés.

Financiamiento: sin financiamiento externo

Recibido: 16 de diciembre de 2024 / Aceptado: 24 de marzo de 2025

Resumen

Introducción: La infección por citomegalovirus (CMV) es una causa relevante de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplante de órganos sólidos, lo que hace crucial implementar medidas de profilaxis y evaluar el riesgo individual para optimizar su prevención. **Objetivo:** Analizar variables que se relacionen con el desarrollo de la infección/enfermedad por CMV en el primer año post-trasplante en pacientes con riesgo intermedio. **Pacientes y Métodos:** Estudio analítico de tipo caso-control, retrospectivo, en pacientes receptores de trasplante hepático (TH) o hepato-renal con riesgo intermedio para desarrollo de infección/enfermedad de CMV. Período de estudio: 2012-2022. **Resultados:** 188 pacientes con riesgo intermedio recibieron TH o hepato-renal. Treinta y uno de cada 100 pacientes con riesgo intermedio presentaron infección/enfermedad por CMV; 6,9% desarrolló enfermedad. El grupo de casos (con infección/enfermedad por CMV) se conformó por 59 pacientes y el grupo de controles por 56. En los casos, el 88,1% (n = 52) presentó infección/enfermedad por CMV en las primeras 10 semanas postrasplante. Se identificó una asociación significativa entre el filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min al mes del trasplante y un mayor riesgo de infección/enfermedad por CMV, demostrando ser un factor de riesgo [OR = 2,84, IC 95% (1,01-7,95), P = 0,041]. **Conclusiones:** Un filtrado glomerular (FG) por debajo del límite normal al mes del trasplante se asocia con un mayor riesgo de infección o enfermedad por CMV.

Palabras clave: trasplante hepático; hepato-renal; infección por citomegalovirus (CMV); enfermedad por CMV; factores de riesgo; profilaxis antiviral.

Abstract

Background: CMV infection is a significant cause of morbidity and mortality in solid organ transplant recipients, highlighting the importance of prophylactic measures and individual risk assessment for more effective prevention. **Aim:** To analyze risk factors for CMV infection/disease development within the first year post-transplant in intermediate-risk patients. **Methods:** A retrospective case-control study on liver transplant recipients at intermediate risk for CMV infection/disease (2012-2022). **Results:** Of 188 intermediate-risk patients, 31% developed CMV infection/disease; 6.9% developed disease. The case group (n = 59) and control group (n = 56) showed that 88.1% of cases occurred within the first 10 weeks post-transplant. Lower renal function at one month post-transplant was significantly associated with increased CMV infection risk [OR = 2.84, 95% CI (1.01-7.95), P = 0.041]. **Conclusions:** A glomerular filtration rate (GFR) below the normal limit one month after transplantation is associated with a higher risk of CMV infection or disease.

Keywords: liver transplant; hepatorenal transplant; cytomegalovirus (CMV) infection; CMV disease; risk factors; antiviral prophylaxis.

Correspondencia a:

Jimena Prieto Amorín
jimeprieto78@gmail.com

Introducción

Citomegalovirus (CMV), de la familia *Herpesviridae* y subfamilia *Betaherpesvirinae*, es un virus ampliamente distribuido con el ser humano como único reservorio. Su seroprevalencia es elevada a nivel global, alcanzando hasta 88% en la población general y aproximándose a 100% en adultos en Sudamérica. En Uruguay, aunque no se dispone de estudios generales de seroprevalencia, se ha reportado una prevalencia de 95% entre los receptores de trasplante hepático¹⁻⁹.

La primoinfección por CMV ocurre generalmente en la infancia y se transmite de forma vertical u horizontal. Habitualmente, esta infección es controlada por el sistema inmune del hospedero y suele ser subclínica. Sin embargo, en situaciones de inmunosupresión, como en los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS), el CMV puede reactivarse, generando una replicación viral activa con diversas manifestaciones clínicas que constituyen una causa importante de morbimortalidad^{1,10-13}.

En receptores de trasplante hepático (TH), la infección por CMV es una complicación frecuente, produciendo cuadros que van desde un curso asintomático hasta enfermedades graves con afectación visceral, como hepatitis y colitis. Los factores de riesgo más relevantes en estos casos incluyen la seronegatividad del receptor que recibe un injerto de un donante seropositivo y el uso de inmunosupresores como la timoglobulina. En general, los pacientes seronegativos (R-) que reciben un injerto de un donante seropositivo (D+) o aquellos tratados con timoglobulina como medicamento de inducción se consideran de *alto riesgo*. Por otro lado, los pacientes seropositivos (R+) que no han recibido timoglobulina presentan un *riesgo intermedio* de desarrollar infección, independientemente del estatus serológico del donante. Finalmente, los receptores seronegativos de donantes también seronegativos (D-) se clasifican como de *bajo riesgo*¹⁴⁻¹⁹.

Entre los grupos de riesgo establecidos, los pacientes de riesgo intermedio representan una población heterogénea, lo cual dificulta identificar con precisión a aquellos que podrían beneficiarse de estrategias preventivas más estrictas. Este desafío es especialmente relevante en contextos con acceso limitado a herramientas avanzadas de evaluación de riesgo, como los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA), entre ellos el QuantiFERON-CMV y el ELISPOT-CMV, que permiten evaluar la inmunidad celular específica contra el virus y podrían optimizar las estrategias de prevención en este grupo de pacientes¹⁰. La falta de evidencia específica a nivel internacional sobre los factores de riesgo en esta población motivó la realización de este estudio.

El objetivo fue determinar la incidencia acumulada y analizar variables que se asocien al desarrollo de infección

y/o enfermedad por CMV durante el primer año posterior al trasplante hepático en pacientes con riesgo intermedio.

Pacientes y Métodos

Se llevó a cabo un estudio analítico de tipo caso-control, retrospectivo, en un único centro de TH (Unidad bi institucional) ubicado en el Hospital Militar de Montevideo, Uruguay. Se incluyeron pacientes receptores de TH y hepato-renal con riesgo intermedio para el desarrollo de infección/enfermedad por CMV. Se creó un formulario para la recolección de datos que posteriormente fueron cargados en una base SPSS 29 elaborada para el análisis de los mismos. El período de estudio fue del 31/3/2012 al 31/3/2022.

Criterios de inclusión

Receptores de TH o hepato-renal con riesgo intermedio para desarrollo de infección/enfermedad por CMV (IgG de CMV del receptor reactiva y que no hubieran recibido timoglobulina en la inducción).

Criterios de exclusión

Pacientes fallecidos dentro del primer año posterior al trasplante; pacientes que recibieron un trasplante y aquellos de los que no teníamos suficientes registros de datos paraclínicos para considerarlos en el estudio.

Selección de la muestra

Se incluyeron pacientes receptores de TH o hepato-renal con riesgo intermedio para el desarrollo de infección/enfermedad por CMV. La selección de los grupos de estudio se realizó mediante un muestreo aleatorio, asegurando una relación aproximada de 1:1 entre los casos (pacientes que desarrollaron infección/enfermedad por CMV) y los controles (pacientes que no la presentaron). En los pacientes que experimentaron más de un episodio de infección/enfermedad por CMV, solo se consideró el primer evento. Para la asignación de los controles, se utilizó una planilla de Excel con selección aleatoria.

Variables

Las variables utilizadas fueron las siguientes:

En el periodo pretrasplante se incluyeron la edad del receptor, sexo, tipo de órgano a ser trasplantado (hígado, hígado y riñón), edad del donante, diagnóstico de diabetes mellitus y el MELD (*Model for End-stage Liver Disease*).

En el periodo posterior al trasplante se registró la presencia de rechazo agudo del injerto que requirió el uso de timoglobulina o metilprednisolona (MP) dentro de los tres meses previos al desarrollo de infección/enfermedad por CMV, para los casos, y durante el año siguiente al trasplante para los controles. El uso de dosis

de micofenolato (MMF) > 2 g al día (se tomaron en cada grupo iguales periodos de estudio que para el rechazo agudo). El filtrado glomerular (FG) (medido al mes y al año postrasplante con la fórmula CKD-EPI). El recuento de linfocitos totales medidos a la semana, al mes y a los 3, 6 y 12 meses (se consideró linfopenia valores < 610 cels/mm³ según estudios previos)^{25,31}. El valor de globulinas (igual tiempo de medición que los linfocitos, se consideró hipoglobulinemia valores < 2.300 mg/L según el corte de laboratorio) y la necesidad de reintervención quirúrgica inmediata.

Los datos de cada variable se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas (tanto electrónicas como en papel) y el acceso a los registros de laboratorio del D.N.S.F.F.AA. (Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas).

Definiciones operativas

Infección asintomática por CMV: La detección de replicación del CMV en ausencia de signos o síntomas^{12,13}.

En nuestro centro el *cut off* establecido como parámetro para inicio de terapia antiviral es con carga viral (CV) de CMV de 1.500 UI/ml, definido para muestras en plasma²⁰.

Enfermedad por CMV: Presencia de infección por CMV asociada a signos y síntomas clínicos. Se presenta como síndrome viral o enfermedad con compromiso visceral (hepatitis, neumonitis, colitis, retinitis, etc.), que se traduce por síntomas y signos que afecten al órgano diana^{12,13}.

- *Síndrome viral:* Presencia de infección por CMV asociada a fiebre > 38°C axilar durante al menos dos días, malestar general, leucopenia (recuento de leucocitos < 3.500/ μ L o disminución > 20%), trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100.000/ μ L o disminución > 20%) o elevación de transaminasas (ALT o AST > 2 veces el límite superior normal)¹³.
- *Hepatitis por CMV:* Pruebas de función hepática anormales junto con la detección de CMV en tejido hepático y exclusión de otras causas documentadas de hepatitis¹³.
- *Enfermedad gastrointestinal por CMV:* Presencia de síntomas gastrointestinales (superiores y/o inferiores), lesiones mucosas macroscópicas y detección de CMV en tejido intestinal¹³.
- *Neumonitis por CMV:* Presencia de síntomas y/o signos clínicos de neumonía (nuevos infiltrados en imágenes, hipoxia, taquipnea, disnea) junto con la detección de CMV en tejido pulmonar o en lavado bronco-alveolar¹³.
- *Retinitis por CMV:* Hallazgos oftalmológicos típicos de retinitis y detección de ADN de CMV en el humor vítreo u otra parte del ojo. En casos de retinitis probable, se requiere únicamente la presencia de hallazgos oftalmológicos típicos de retinitis por CMV¹³.

Riesgo alto para desarrollo de infección/enfermedad por CMV: Pacientes con status serológico IgG negativo para CMV que recibieron injerto de donante con IgG para CMV positiva y/o que hubieran recibido timoglobulina como inmunosupresor en la inducción^{12,13}.

Riesgo intermedio para desarrollo de infección/enfermedad por CMV: Pacientes con status serológico IgG positivo para CMV que no hubieran recibido timoglobulina como inmunosupresor en la inducción^{12,13}.

MELD (*Model for End-stage Liver Disease*): Puntaje de gravedad de la hepatopatía que se utiliza para priorizar los pacientes en lista de espera de TH, considera tres variables: INR, bilirrubinemia y creatininemia⁵.

Protocolo nacional para la prevención de infección/enfermedad por CMV en pacientes receptores de trasplante hepático de riesgo intermedio (R+)⁽²⁰⁾

Estrategia anticipada: Monitorización virológica con carga viral de CMV con la siguiente frecuencia:

- Meses 1 al 3: semanal.
- Meses 4 al 6: cada 15 días.
- Meses 7 al 12: mensual

Si la CV superó el punto de corte (1.500 UI/ml) o presentó alta cinemática de replicación se inició tratamiento en base a ganciclovir 5 mg/kg i.v. c/ 12 hs. o valganciclovir 900 mg v.o. c/ 12 hs. La duración del tratamiento fue hasta obtener dos cargas virales negativas consecutivas, por un mínimo de 14 días.

Normas Éticas. Este trabajo fue presentado al Comité de Ética del D.N.S.F.F.AA. Luego de evaluado se concluyó que no existían impedimentos éticos para su realización. Se respetaron todas las normas éticas de investigación en humanos previstas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas. Los datos se manejaron de forma anónima.

Estadística. El análisis descriptivo de variables cualitativas se presenta con frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Para variables discretas o continuas sin distribución normal, mediana y rango intercuartílico (RIQ). La normalidad de estas variables se estudió con test de Shapiro-Wilkins.

Para el estudio de asociación entre variables categóricas se utilizó test χ^2 o exacto de Fisher en los casos que correspondiere por valores esperados menores a 5. De observarse una asociación se calculó la correspondiente fuerza de asociación con la medida de *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%. Para el estudio de diferencias entre grupos para variables cuantitativas

se utilizó test no paramétrico de Mann-Whitney, dado que ninguna de las variables cuantitativas presentó una distribución normal.

La incidencia acumulada de desarrollo de infección/enfermedad por CMV se calculó como el número de pacientes receptores de trasplante con riesgo intermedio que desarrolló la cualidad de interés por el total de receptores de trasplante con riesgo intermedio, expresándose el resultado final con una constante $k = 100$.

Para conocer la velocidad de desarrollo de infección/enfermedad por CMV se tomó en cuenta los pacientes que lo desarrollaron y para el tiempo se tomó en cuenta la semana en que lo presentaron. En todos los casos se fijó un nivel de significación de 0,05. El *software* estadístico utilizado para el análisis correspondió a STATA v.15.0.

Resultados

Durante el período de estudio, se realizaron 204 trasplantes en nuestro centro. De estos, 188 fueron en pacientes con riesgo intermedio, de los cuales se

excluyeron 35: 10 que recibieron un retrasplante, 12 que fallecieron durante el primer año postrasplante y 13 con datos insuficientes. Los pacientes que desarrollaron infección/enfermedad por CMV formaron el grupo de casos, con un total de 59 pacientes. El grupo de control se conformó por 56 pacientes que no desarrollaron infección/enfermedad por CMV, seleccionados aleatoriamente, manteniendo una relación aproximada de 1:1. La Figura 1 muestra el proceso de selección de pacientes y las exclusiones.

De los 188 pacientes con riesgo intermedio, 59 desarrollaron infección/enfermedad por CMV, con una incidencia acumulada de 31,4 casos por cada 100 pacientes. De estos 59 pacientes, 13 desarrollaron enfermedad, manifestándose como compromiso visceral en 10 casos o síndrome viral en 3 casos. Los 46 pacientes restantes (77,9%) presentaron una infección asintomática. La incidencia acumulada de enfermedad en la población con riesgo intermedio fue de 6,9%. Las características de esta población y la diferenciación entre infección y enfermedad se detallan en la Tabla 1.

Temporalmente, se observó en este grupo de pacientes que el mayor porcentaje de infección/enfermedad por CMV tuvo lugar en las primeras 10 semanas postrasplante, con 52 casos (88,1%). El Gráfico 1 ilustra esta distribución temporal.

En cuanto a las variables analizadas, destacamos el

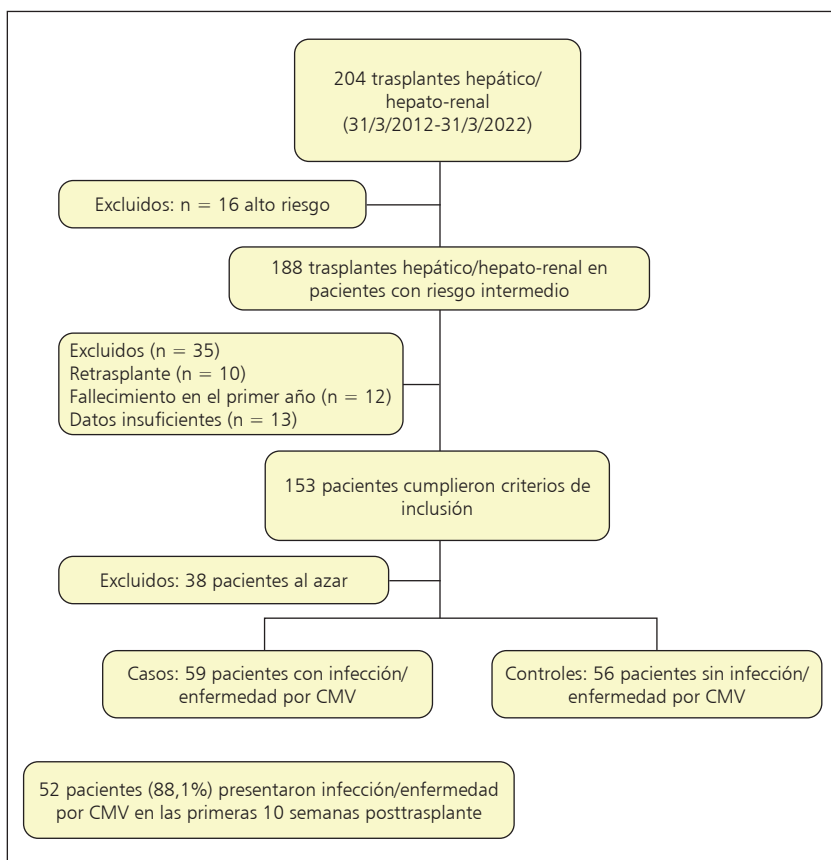


Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio. CMV: citomegalovirus.

Tabla 1. Generalidades de la población receptora de trasplante hepático con riesgo intermedio. Programa Nacional de Trasplante Hepático - URUGUAY. Período Marzo/2012-Marzo/2022. (n = 188)

Variables	
Sexo masculino, n	122
Edad, mediana (P25-P75) años	47,9 (40-58)
Órgano trasplantado:	
Hepático, n (%)	178 (94,7)
Hepato-renal, n (%)	10 (5,3)
MELD pre-trasplante, mediana (P25-P75)	20 (16-22)
Status CMV donante/receptor:	
+ / +, n (%)	177 (94,1)
- / +, n (%)	11 (5,9)
Pacientes con infección/enfermedad por CMV, n (%)	59 (31,3)
Paciente con infección, n (%)	46 (24,4)
Pacientes con enfermedad, n (%)	13 (6,9)

CMV: citomegalovirus; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; n: número.

FG medido al mes posterior al trasplante, que fue menor en el grupo de casos, con 25,4% (n = 15) de valores de FG inferiores a 60 mL/min/1,73 m², en comparación con 10,7% (n = 6) en el grupo de control. Esto indica una asociación estadísticamente significativa entre un FG disminuido al mes post-trasplante y la presencia de infección/enfermedad por CMV, con un riesgo [OR = 2,84; IC 95% (1,01- 7,95), P = 0,041].

Con relación al valor de MELD previo al trasplante, 100% (n = 5) de los pacientes con valores mayores a 30 desarrollaron infección/enfermedad por CMV con posterioridad al trasplante. Por otro lado, la totalidad de los pacientes controles (100%, n = 56) presentaron valores de MELD < 30.

Las demás variables, que incluyeron características demográficas, clínicas y de laboratorio, tanto en el pre-trasplante como en el post-trasplante, se presentan en la Tabla 2.

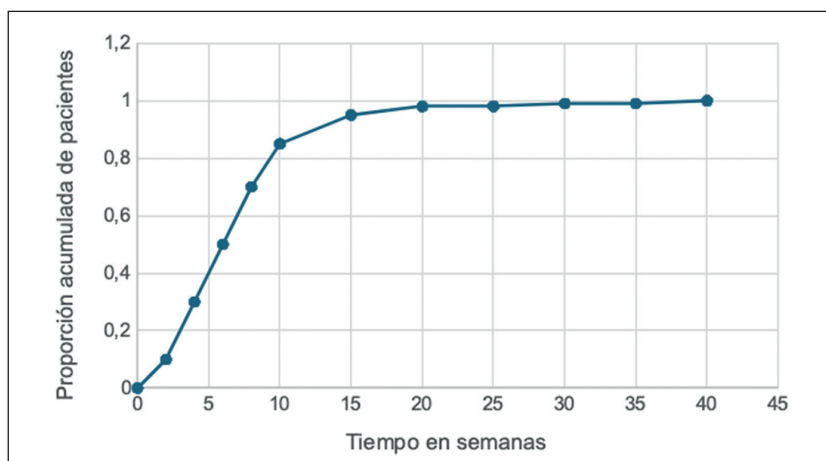


Gráfico 1. Frecuencia de replicación de CMV con relación al tiempo en pacientes con riesgo intermedio en el primer año postrasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - URUGUAY. Período 2012-2022.

Tabla 2. Potenciales factores asociados a infección/enfermedad por CMV en pacientes con riesgo intermedio en el primer año postrasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - URUGUAY. Período 2012-2022.

Características	Casos (n = 59)	Controles (n = 56)	Valor p
Edad del receptor (años)*	51 (36 – 58)	52 (43,3 – 59)	0,289
Sexo			
masculino, % (n)	59,3 (35)	67,9 (38)	0,342
femenino, % (n)	40,7 (24)	32,1 (18)	
Diabetes mellitus, % (n)	23,7 (14)	28,5 (16)	0,818
Órgano trasplantado:			
TH, % (n)	94,9 (56)	96,4 (54)	0,525
THR, % (n)	5,1 (3)	3,6 (2)	
Edad del donante, (años)*	33,0 (23,5 - 44,0)	30,0 (20,0 - 40,8)	0,88
Rechazo agudo en los 3 meses previos al desarrollo de CMV, % (n)	44,1 (26)	46,4 (26)	0,473
MP en rechazo, % (n)	42,4 (25)	33,9 (19)	0,352
Timoglobulina en rechazo, % (n)	1,7 (1)	7,1 (4)	0,166
Dosis MMF ≥ 2 g en 3 meses previos al desarrollo de CMV, % (n)	78,0 (46)	66,1 (37)	0,155
FG al mes, (mL/min/1.73m ²)			
≤ 60 al mes, % (n)	25,4 (15)	10,7 (6)	0,041
> 60 al mes, % (n)	74,6 (44)	89,3 (50)	
FG al año, (mL/min/1.73m ²)			
≤ 60 al año, % (n)	22,0 (13)	12,5 (7)	0,178
> 60 al año, % (n)	78,0 (46)	87,5 (49)	
Linfocitos totales (cél./mm ³)*			
Mes 1	1.200 (700 – 2.000)	1.200 (600 – 1.875)	0,664
Mes 3	1.300 (900 – 1.800)	1.100 (800 – 2.000)	0,777
Mes 6	1.500 (900 – 2.200)	1.200 (825 – 1.775)	0,120
Globulinas (mg/dL)*			
Mes 1	2.400 (2.000 – 2.700)	2.350 (2.025 – 2.575)	0,792
Mes 3	2.400 (2.000 – 2.500)	2.350 (2.100 – 2.600)	0,399
Mes 6	2.300 (2.000 – 2.800)	2.400 (2.200 – 2.600)	0,768
MELD			
< 30, % (n)	91,5 (54)	100,0 (56)	0,033
> 30, % (n)	8,5 (5)	0 (0)	-
Reintervención, % (n)	10,2 (6)	12,5 (7)	0,693

*Valores expresados en mediana y rango intercuartílico (p25-p75). **Todos los valores restantes se expresan en % (n). CMV: citomegalovirus. TH: trasplante hepático. THR: trasplante hepato-renal. MP: metilprednisolona. MMF: micofenolato. FG: filtrado glomerular. MELD: Model for End-stage Liver Disease.

Discusión

Este estudio representa el primer trabajo nacional en receptores de TH o hepato-renal que analiza variables para el desarrollo de infección/enfermedad por CMV en paciente con riesgo intermedio. Resalta la necesidad de perfeccionar continuamente las estrategias de prevención, considerando tanto las características individuales de cada paciente como las tendencias observadas en estudios internacionales. En particular, se enfatiza la importancia de una vigilancia rigurosa en pacientes con función renal alterada post-trasplante y subraya la necesidad de intensificar el control durante el primer trimestre post-trasplante, un período crítico para la detección y prevención de infecciones. Esto se ve reflejado en los resultados que se describen a continuación.

El hallazgo más importante en nuestro estudio fue la asociación significativa entre valores de $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ al mes posterior al trasplante y un mayor riesgo de infección/enfermedad por CMV, con riesgo [OR = 2,84, IC 95% (1,01; 7,95), $P = 0,041$].

Este hallazgo concuerda con estudios anteriores en receptores de trasplante renal que demostraron una relación entre la función renal alterada y una mayor incidencia de infección por CMV²¹⁻²⁴. Este resultado sugiere que la función renal podría configurar un factor de riesgo para esta patología y justificar una vigilancia más estrecha en aquellos pacientes que presenten alteración de esta. A pesar de un análisis exhaustivo, no se encontró evidencia de este hallazgo en estudios en pacientes con TH.

En nuestra cohorte de 188 pacientes, se observó una incidencia acumulada general de infección/enfermedad por CMV de 31,4% (31 casos por cada 100 trasplantes realizados). La incidencia acumulada de enfermedad fue de 6,9%. Esta tasa de enfermedad es comparable con la reportada por Yilmaz ZB y cols.³⁹, quienes encontraron una incidencia de 5,7% en un grupo similar de pacientes con TH y receptor seropositivo. En nuestro estudio, la incidencia acumulada de infección asintomática alcanzó a 24,4% ($n = 46$), lo que sugiere una detección efectiva y un manejo temprano de la viremia, evitando así la progresión a enfermedad. Asimismo, es relevante destacar que en nuestra cohorte no se registraron fallecimientos atribuibles a infección o enfermedad por CMV, sugiriendo una adecuada estrategia de monitoreo y tratamiento en este grupo de pacientes.

En los pacientes que presentaron infección/enfermedad por CMV, se observó la mayor incidencia en las primeras 10 semanas post-trasplante ($n = 52$, 88,1%). En concordancia con nuestros hallazgos, Fernández García y cols.²⁶, evidenciaron que la mediana de tiempo de incidencia de infección/enfermedad por CMV en su estudio en pacientes con TH fue a las seis semanas

posteriores al trasplante. Del mismo modo, Schoeberl AK y cols.²⁷, reportaron en trasplante cardíaco una mayor incidencia de infección/enfermedad por CMV dentro de los primeros tres meses post-trasplante en pacientes con R+.

Con relación al valor de MELD > 30 previo al trasplante, aunque no se logró evidenciar una asociación estadísticamente significativa, es notable que la totalidad de los pacientes con MELD > 30 ($n = 5$) desarrollaron infección/enfermedad por CMV. Este hallazgo, aunque limitado por el pequeño tamaño de la muestra, sugiere que los pacientes con un MELD elevado podrían estar en mayor riesgo de desarrollar infección/enfermedad por CMV con posterioridad al trasplante²⁸. Sin embargo, se requieren estudios adicionales en nuestro medio para confirmar esta posible asociación y comprender mejor su implicancia clínica.

En cuanto a las demás variables estudiadas, no mostraron una relación significativa con el desarrollo de infección/enfermedad por CMV. Estos hallazgos contrastan con estudios internacionales que han identificado asociaciones significativas con estos otros factores y el desarrollo de infección/enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de órgano sólido como la edad del receptor mayor a 65 años, el uso de MMF en dosis elevadas como terapia inmunosupresora de mantenimiento, la presencia de rechazo del órgano trasplantado y el uso de terapia inmunosupresora en su tratamiento, el recuento de linfocitos totales $< 610 \text{ céls./}\mu\text{L}$ posterior al trasplante, así como la presencia de diabetes mellitus en el paciente receptor de un trasplante²⁸⁻³⁸.

Finalmente, es importante destacar que la infección por CMV continúa siendo una complicación importante en los receptores de TH. En nuestro centro, la baja incidencia de enfermedad refleja la efectividad de nuestros protocolos. Este estudio aporta a la literatura médica actual evidencia de que una adecuada gestión de la función renal post-trasplante, combinada con el monitoreo de cargas virales, puede disminuir significativamente el riesgo de infección/enfermedad por CMV en receptores de TH de riesgo intermedio.

Este estudio presenta varias fortalezas. En primer lugar, se trata del primer trabajo a nivel nacional que analiza variables relacionadas con el desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes receptores de TH o hepato-renal con riesgo intermedio. Además, se basa en la experiencia del único centro de TH existente en Uruguay. Otra fortaleza relevante es el extenso período de análisis, abarcando diez años de seguimiento, lo que proporciona una visión amplia y robusta de la evolución de estos pacientes. Asimismo, el estudio incluye un número elevado de pacientes, lo que refuerza la validez y relevancia de los hallazgos obtenidos.

No obstante, existen algunas limitaciones a considerar.

Se trata de un estudio retrospectivo, lo que podría influir en la generalización de los resultados a otras poblaciones o centros de trasplante. Además, la heterogeneidad de la población con riesgo intermedio representa un desafío, dado que su definición no está claramente estandarizada, lo que puede implicar la inclusión de pacientes con perfiles de riesgo tanto mayores como menores. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos aportan información valiosa para la optimización del manejo del CMV en este grupo de pacientes.

Conclusiones

En pacientes de riesgo intermedio, un FG por debajo del límite normal al mes del trasplante se asocia con un mayor riesgo de infección o enfermedad por CMV. La infección/enfermedad por CMV ocurre con mayor frecuencia en las primeras 10 semanas post-trasplante, lo que resalta la importancia de un seguimiento riguroso en este periodo y la implementación de estrategias preventivas, especialmente en aquellos con FG reducido.

Referencias bibliográficas

- Britt W. Citomegalovirus. En: Mandell, Douglas y Bennett: Enfermedades Infecciosas, Principios y Prácticas. 2021.a ed. Elsevier; p. 1858-71.
- Motta VN, Martins SLR. Impairment of cytomegalovirus-specific cellular immune response as a risk factor for cytomegalovirus disease in transplant recipients. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 41(1): 5-11. doi: 10.1590/s0100-879x2006005000193
- Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019; 29(3): e 2034. doi: 10.1002/rmv.2034
- Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(1): 87-91. Doi: 10.1093/cid/ciw668
- Mainardi V, Menéndez J, Valverde M, San Martín G, Prieto J, Noceti O, et al. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. *Rev Medica Urug [Internet].* 11 de noviembre de 2020 [citado 22 de febrero de 2024]; 36(1). doi: 10.29193/rmu.36.4.2
- Prieto J, Masllorens A, Ardao G, Machado V, López M, Geroná S, et al. Optimización del diagnóstico de hepatitis por citomegalovirus en receptores de trasplante hepático: diez años de experiencia. *Rev Chil Infectol.* 2020; 37(5): 531-40. doi: 10.4067/S0716-10182020000500531
- Rando K, Harguindeguy M, Castelli J. Programa de Trasplante Hepático en Uruguay: análisis y resultados. *SALUD Mil [Internet].* 2011 [citado 8 de abril de 2024]; 30(1). doi: 10.35954/SM2011.30.1.3
- Vanarsdall AL, Johnson DC. Human cytomegalovirus entry into cells. *Curr Opin Virol.* 2012; 2(1): 37-42. doi: 10.1016/j.coviro.2012.01.001
- Aguado JM, San Juan R, Fortun J, Montejo M, Varo Perez E. Trasplante hepático. En: Infecciones en Pacientes Trasplantados. 3era ed. España: Elsevier; 2009. p. 473-89.
- Reusing JO Jr, Agena F, Kotton CN, Campana G, Pierrotti LC, David-Neto E. QuantiFERON-CMV as a predictor of CMV events during preemptive therapy in CMV-seropositive kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2024; 108(4): 985-95. doi: 10.1097/TP.0000000000004870.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016; 64(2): 433-85. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018; 102(6): 900-31. doi: 10.1097/TP.00000000000002191
- Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, Badshah C, et al. CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum. Consensus definitions of cytomegalovirus (CMV) infection and disease in transplant patients including resistant and refractory CMV for use in clinical trials: 2024 Update from the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clin Infect Dis.* 2024; 79(3): 787-94. doi: 10.1093/cid/ciae321. PMID: 39041385
- Kanter J, Pallardó L, Gavela E, Escudero V, Beltrán S, Morales A, et al. Cytomegalovirus infection renal transplant recipients: risk factors and outcome. *Transplant Proc.* 2009; 41(6): 2156-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.057
- Räihä J, Ortiz F, Mannonen L, Loginov R, Lempinen M, Lautenschlager I, et al. The burden of cytomegalovirus infection remains high in high-risk kidney transplant recipients despite six-month valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2021; 23(4) e13577. doi: 10.1111/tid.13577
- Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR. Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence. *Transpl Infect Dis.* 2021; 23(2): e13483. doi: 10.1111/tid.13483
- Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33(9): e13512. doi: 10.1111/ctr.13512
- Doss KM, Heldman MR, Limaye AP. Updates in cytomegalovirus prevention and treatment in solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2023; 0891552023000831. doi: 10.1016/j.idc.2023.10.001
- Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2006; 81(12): 1645-52. doi: 10.1097/01.tp.0000226071.12562.1a
- Medina DJ, Prieto J, Lopez, M. Actualización de Protocolos Infectológicos en Trasplante Hepático. 2023. https://www.infectologia.edu.uy/index.php?option=com_k2&Itemid=398&id=620_d94a4773fdac82f1e43d8d91ca094616&lang=es&task=download&view=item
- Tang Y, Guo J, Li J, Zhou J, Mao X, Qiu T. Risk factors for cytomegalovirus infection and disease after kidney transplantation: A meta-analysis. *Transpl Immunol.* 2022; 74: 101677. doi: 10.1016/j.trim.2022.101677
- Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, Abait T, Ruppel P, Paula MID, et al. The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *J Bras Nefrol [Internet].* 2017 [citado 22 de febrero de 2024]; 39(4). doi: 10.5935/0101-2800.20170074
- Feng S, Yang J, Wang W, Hu X, Liu H, Qian X, et al. Incidence and risk factors for cytomegalovirus infection in patients

- with kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2016; 48(8): 2695-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.08.015
24. Felipe C, Ferreira AN, De Paula M, Viana L, Cristelli M, Medina Pestana J, et al. Incidence and risk factors associated with cytomegalovirus infection after the treatment of acute rejection during the first year in kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21(6): e13106. doi: 10.1111/tid.13106
 25. Kotton CN, Kamar N. New insights on CMV management in solid organ transplant patients: prevention, treatment, and management of resistant/refractory disease. *Infect Dis Ther.* 2023; 12(2): 333-42. doi: 10.1007/s40121-022-00746-1
 26. Fernández-García OA, García-Juárez I, Belaunzarán-Zamudio PF, Vilatoba M, Wisniewski-Yáñez A, Salomón-Ávila J, et al. Incidence of cytomegalovirus disease and viral replication kinetics in seropositive liver transplant recipients managed under preemptive therapy in a tertiary-care center in Mexico City: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2022; 22(1): 155. doi: 10.1186/s12879-022-07123
 27. Schoeberl AK, Zuckermann A, Kaider A, Aliabadi-Zuckermann A, Uyanik-Uenal K, Laufer G, et al. Absolute lymphocyte count as a marker for cytomegalovirus infection after heart transplantation. *Transplantation.* 2023; 107(3): 748-52. doi: 10.1097/TP.0000000000004360
 28. Sun H, Cacciarelli TV, Singh N. Identifying a targeted population at high risk for infections after liver transplantation in the MELD era. *Clin Transplant.* 2011; 25(3): 420-5. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01262.
 29. Gardiner BJ, Nierenberg NE, Chow JK, Ruthazer R, Kent DM, Snyderman DR. Absolute lymphocyte count: a predictor of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(9): 1395-402. doi: 10.1093/cid/ciy295
 30. Meesing A, Razonable RR. Absolute lymphocyte count thresholds: a simple, readily available tool to predict the risk of cytomegalovirus infection after transplantation. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(10): ofy230. doi: 10.1093/ofid/ofy230
 31. Nierenberg NE, Poutsika DD, Chow JK, Cooper J, Price LL, Freeman RB, et al. Pretransplant lymphopenia is a novel prognostic factor in CMV and non-CMV invasive infection after liver transplantation: lymphopenia & infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20(12): 1497-507. doi: 10.1002/lt.23991
 32. Freedman SR, Saunders K, Plazak ME, Ravichandran BR, Saharia KK, Masters BM, et al. Impact of high MELD scores on CMV viremia following liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2023; 25(1): e14001. doi: 10.1111/tid.14001
 33. Radtke J, Dietze N, Spetzler VN, Fischer L, Achilles E-G, Li J, et al. Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by de novo use of MTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. *Transpl Infect Dis.* 2016; 18(1): 79-88. doi: 10.1111/tid.12494
 34. Schoeberl AK, Zuckermann A, Kaider A, Aliabadi-Zuckermann A, Uyanik-Uenal K, Laufer G, et al. Absolute lymphocyte count as a marker for cytomegalovirus infection after heart transplantation. *Transplantation.* 2023; 107(3): 748-52. doi: 10.1097/TP.0000000000004360
 35. Busch CJ, Siegler BH, Werle H, Lichtenstern C, Bruckner T, Heininger A, et al. Risk factors for early viral infections after liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2018; 03(4): 09-19. doi: 10.1007/s00423-018-1672-3
 36. Yim SH, Choi MC, Kim DG, Min EK, Lee JG, Joo DJ, et al. Risk factors for cytomegalovirus infection and its impact on survival after living donor liver transplantation in South Korea: a nested case-control study. *Pathogens.* 2023; 12(4): 521. doi: 10.3390/pathogens12040521
 37. Bisono-Garcia BS, Yetmar ZA, Nair V, Brumble L, Vikram HR, Razonable RR, et al. Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients: epidemiology, risk factors, and long-term outcomes from a major transplant center in the United States. *JHLT Open.* 2024; 4: 100047. doi: 10.1016/j.jhlto.2023.100047
 38. Saito T, Egawa H, Kudo T, Takakura S, Fujihara N, Iinuma Y, et al. Pre-transplant risk factors predicting post-transplant cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. *Transpl Int.* 2007; 20(5): 419-24. doi: 10.1111/j.1432-2277.2007.00459.x
 39. Yilmaz ZB, Memisoglu F, Akbulut S. Management of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Transplant.* 2024; 14(3): 93209. doi: 10.5500/wjt.v14.i3.93209.