



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN RECEPTORES
DE TRASPLANTE RENAL”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DAYANA GISSELA LEÓN LOJANO

DIRECTOR: DR. CARLOS ENRÍQUEZ FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN RECEPTORES
DE TRASPLANTE RENAL”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DAYANA GISSELA LEÓN LOJANO

DIRECTOR: DR. CARLOS ENRÍQUEZ FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

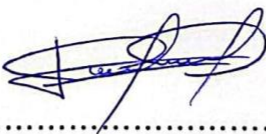
2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Dayana Gissela León Lojano portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1104166516**. Declaro ser el autor de la obra: **“Infección por Citomegalovirus en receptores de trápante renal”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 23 de julio de 2024

F: 

Dayana Gissela León Lojano

C.I. 1104166515

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Infección por Citomegalovirus en receptores de trasplante renal**" realizado por **Dayana Gissela León Lojano** con documento de identidad No. **1104166515**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 23 de julio de 2024

F: 

Dr. Carlos Enríquez Flores Montesinos

DIRECTOR / TUTOR

1. DEDICATORIA

A la memoria de mi primer amor, mi héroe y mi mayor defensor: mi padre Vicente León, quien aunque ya no esté físicamente conmigo, ha sido mi fuente principal de inspiración. Tus palabras de aliento absoluto fueron el impulso que necesitaba para mantenerme firme en este camino, y aunque no pudiste ver el fruto de lo que siempre sembraste, sé que estás orgulloso. Esta tesis es la apreciación del amor y de tu inquebrantable fe en mí. Te dedico este logro académico con todo mi corazón.

A mi amada madre: Germania Lojano, tus oraciones constantes y tu amor incondicional han sido la base de mi fortaleza para construir cada logro de mi etapa universitaria. En los momentos de incertidumbre y desafío, tu presencia alentadora ha sido mi lugar seguro. Este logro nos pertenece a ambas.

A mis hermanos: Raúl, Fernando y Geovanny, quienes son mi adoración y mi razón de ser, les dedico este pequeño triunfo como reconocimiento a la grandeza del amor y admiración que siento hacia ustedes y al impacto eterno que tienen en mi vida. Han sido mi mayor motivación, sin ustedes, nada de esto sería posible.

Dayana Gissela León Lojano

2. AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a mi padre celestial por ser quien me ha dado la fortaleza para culminar esta carrera.

A mis padres les debo una inmensa gratitud por ser los proveedores de que este anhelo sea posible y por apoyarme siempre tanto económicamente como moralmente.

A la Universidad Católica de Cuenca le agradezco por brindarme las oportunidades y herramientas necesarias para formarme académicamente.

Al Dr. Octavio Salgado que, con su orientación profesional, me supo encaminar para la realización de este trabajo de titulación, mi profundo agradecimiento.

A mis amigos Luis, Nayely, Josselyn y Kerly gracias por ser mi familia foránea y quedarse siempre, son lo que no sabía que necesitaba hasta que los conocí, les aseguro que tienen ganado un espacio en mi corazón.

Finalmente quiero agradecerme a mi misma, por creer en mi capacidad y determinación y por nunca rendirse en los momentos difíciles.

Dayana Gissela León Lojano

3. RESUMEN

La infección por citomegalovirus (CMV) es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en personas que han recibido trasplante renal. Esta infección aumenta el riesgo de rechazo del injerto trasplantado, la posibilidad de sobreinfección por microorganismos oportunistas y otras consecuencias adversas indirectas perjudiciales. La importancia de esta revisión bibliográfica es profundizar el entendimiento acerca de la infección por citomegalovirus en receptores de órgano renal, debido a que es una complicación común pero significativa que afecta el bienestar y las condiciones de vida en estos pacientes. La infección por CMV continuará siendo por algunas décadas más un problema para el trasplante de órganos. Se necesitan terapias antivirales mucho más efectivas que el ganciclovir para prevención y/o tratamiento de la infección, ya que de hecho hay algunas cepas que se han tornado resistentes al ganciclovir. Se requieren nuevos estudios en los que se investigue la relación entre carga viral del donante y del receptor con el riesgo de infección, así como el patrón serológico encontrado.

Palabras clave: Infecciones por citomegalovirus, trasplante de riñón.

4. ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) infection is a significant cause of morbidity and mortality in renal transplant recipients. This infection increases the risk of transplant rejection, the possibility of superinfection by opportunistic microorganisms, and other harmful indirect adverse consequences. The importance of this literature review is to deepen the understanding of cytomegalovirus infection in renal organ recipients, as it is a common but severe complication affecting these patients' well-being and quality of life. CMV infection will continue to be a problem for organ transplantation for decades to come. Much more effective antiviral therapies than ganciclovir are needed for prevention and/or treatment of the infection, as some strains have become resistant to ganciclovir. Further studies are needed to investigate the relationship between donor and recipient viral load, the risk of infection, and the serological pattern observed.

Keywords: Cytomegalovirus infections, kidney transplant.

5. ÍNDICE

1. DEDICATORIA	5
2. AGRADECIMIENTO	6
3. RESUMEN.....	7
4. ABSTRACT	8
5. ÍNDICE	9
6. INTRODUCCIÓN.....	10
7. MÉTODOLÓGÍA	11
8. DESARROLLO DEL TRABAJO.....	12
8.1. Citomegalovirus	12
8.2. Fisiopatología	12
8.3. Estado serológico	13
8.4. Manifestaciones clínicas	13
8.5. Prevención del CMV	14
8.6. Diagnóstico.....	15
8.7. Tratamiento	17
9. CONCLUSIONES.....	19
10. BIBLIOGRAFÍA.....	20
12. ANEXOS	24

6. INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) es una razón significativa de morbilidad y mortalidad en personas que han recibido trasplante renal (1). Esta infección aumenta el riesgo de rechazo del injerto trasplantado, la posibilidad de sobreinfección por microorganismos oportunistas y otras consecuencias adversas indirectas perjudiciales (2). Las infecciones son la principal razón de hospitalización durante los primeros dos años después del trasplante, lo que resulta en estadías prolongadas y mayores costos de atención médica (3). A su vez, son la segunda causa de muerte entre los receptores de trasplante renal, después de las enfermedades cardiovasculares (4). El CMV tiene una tasa de seroprevalencia del 30 % al 97 % (3). En ausencia de medidas preventivas, la infección por CMV se desarrolla en un 40-100 % y la enfermedad en un 67 % en los receptores de trasplante de riñón (5). Con las estrategias preventivas actuales, la incidencia se reduce considerablemente, oscilando entre el 17 % y el 37 %, siendo el mayor riesgo en los primeros 100 días después del trasplante (6). Su presentación es variable, siendo la participación del tracto gastrointestinal y el sistema ocular las más frecuentes y el dolor abdominal, el síntoma de presentación más común (7).

Las estrategias más comunes a nivel global para prevenir la enfermedad causada por el CMV son la profilaxis universal y la terapia preventiva (8). La profilaxis implica el uso de medicamentos antivirales en todos los pacientes con mayor probabilidad de sufrir una reactivación del CMV (9). La terapia preventiva se aplica solamente cuando hay pruebas de replicación activa del virus (10).

Las estrategias de laboratorio para diagnosticar infecciones por CMV en trasplantes se enfocan en detectar el virus directamente y medir las respuestas inmunitarias del huésped (11). La PCR cuantitativa (qPCR) del ADN de CMV en sangre es preferida por su alta sensibilidad y eficiencia (12).

Los medicamentos antivirales utilizados para la profilaxis incluyen el ganciclovir/valganciclovir y el letermovir (13). Este último ha sido recientemente autorizado para la prevención del CMV en pacientes con trasplante renal de alto riesgo, destacándose por su excelente perfil de seguridad (14).

La importancia de esta revisión bibliográfica es profundizar el entendimiento acerca de la infección por CMV en receptores de órgano renal, debido a que es una complicación común pero significativa que afecta el bienestar y las condiciones de vida en estos pacientes.

7. MÉTODOLÓGÍA

Se llevó a cabo la revisión bibliográfica del 11 al 15 de abril del 2024 en la base de datos Pubmed, Web of Science y Redalycs, se empleó las siguientes palabras clave: “Infecciones por citomegalovirus - Cytomegalovirus Infections, Trasplante de riñón - Kidney Transplantation, las cuales fueron consultadas en la página web de descriptores en ciencia de la salud DECS/MESH. De igual manera se empleó el operador booleano “AND” para construir el algoritmo de búsqueda (“Cytomegalovirus Infection” [Mesh] AND “Kidney transplantation” [Mesh]) en la base de datos Pubmed y Web of Science, mientras que para Redalycs se utilizó el algoritmo de búsqueda (“Infecciones por citomegalovirus [Decs] AND “Trasplante de riñón” [Decs]).

Se obtuvieron un total de 4720, se aplicaron los criterios de inclusión:

- Artículos completos y gratuitos
- Artículos cuya publicación sea en los últimos 5 años
- Publicaciones de tipo revisión bibliográfica
- Artículos en humanos
- Artículos publicados en el idioma inglés

Obteniéndose un total de 52 artículos. Se procedió con el análisis de los títulos y resumen de cada uno de los estudios, excluyéndose 5 artículos por tratarse de información no acorde a mi tema, infección por COVID 1, complicaciones 1, trasplante de otro órgano 1, infecciones que no corresponden al tema 5, paciente pediátrico 1. Incluyendo finalmente 38 artículos de calidad en la presente revisión bibliográfica.

8. DESARROLLO DEL TRABAJO

8.1. Citomegalovirus

El CMV es un tipo de herpesvirus humano que pertenece a la subfamilia Betaherpesviridae (5). Se clasifican como virus de ADN y tienen la capacidad de infectar a diversos vertebrados, incluyendo a los seres humanos (15). El CMV se puede transmitir a través de la saliva, los productos sanguíneos, la lactancia materna, la placenta, el contacto sexual y el trasplante de órganos (2). Es conocido por ser el virus más grande identificado hasta la fecha y suele causar una primoinfección en la infancia, presenta una elevada prevalencia en la población general, alcanzando aproximadamente el 60% en los países del primer mundo (3).

Infecta entre el 40 % y el 95 % de la población mundial, dependiendo de la región geográfica y los factores socioeconómicos (16) Los herpesvirus suelen adquirirse durante la niñez y permanecen en el organismo de manera latente a lo largo de la vida, pudiendo reactivarse en determinadas situaciones (17). En la gran mayoría de los huéspedes, el CMV no causa enfermedad manifiesta y por lo tanto se considera parte del envejecimiento normal para el 50-90 % de las personas a nivel mundial (18). La enfermedad por citomegalovirus (ECMV) en receptores de trasplante renal es el resultado de la reaparición del virus inactivo inducido por la supresión del sistema inmunológico (19).

8.2. Fisiopatología

Matthews et al. (20), destacan que la infección por CMV implica dos fases principales, lítica y latente, determinadas principalmente por el tipo de célula infectada. Las células epiteliales, endoteliales, fibroblastos o macrófagos generalmente permiten la replicación lítica del virus, con una transcripción viral robusta que produce nuevos genomas virales encapsulados en partículas infecciosas nacientes, capaces de propagarse dentro del huésped y difundirse. La expresión genómica del CMV se desencadena cuando el virus penetra en la célula mediante la fusión de membranas, en este proceso, se desprende la nucleocápside y las proteínas del tegumento, y la nucleocápside se transporta hasta el núcleo, donde se suelta el material genético viral (21). Tras infectar el epitelio o endotelio, el virus se replica localmente (22).

Posteriormente, se produce la estimulación de citoquinas que atraen leucocitos, seguida de la viremia, facilitando así la infección de células vulnerables, fundamentalmente de fibroblastos, células epiteliales, endoteliales, de músculo liso y neuronas (23). En un artículo publicado por Müller y Benedetto (16), sostienen que el genoma latente del CMV, que reside en varios órganos, sirve como base molecular para la reactivación del CMV en

múltiples sistemas de órganos, estos sitios de latencia son donde el virus permanece inactivo, sin causar infección activa ni manifestar síntomas. El virus establece principalmente la latencia en los monocitos de sangre periférica y las células progenitoras hematopoyéticas, estas células sirven como reservorio para el virus, lo que les permite persistir en un estado latente dentro del huésped.

En un huésped inmunocompetente, el sistema inmunitario controla la infección sistémica, suprimiendo el virus en una fase latente donde no se genera nueva progenie viral, posiblemente debido a la represión de algunos genes inmediatos tempranos como estrategia para evadir la respuesta inmune (24). La latencia se describe por la permanencia del genoma viral sin replicación lítica ni producción de virus, con la capacidad de reactivarse bajo condiciones específicas, especialmente en personas con sistemas inmunitarios debilitados, desencadenando así un nuevo ciclo lítico periódicamente (25).

8.3. Estado serológico

Lizaloa y Rodriguez (26) señalan que, antes de un trasplante, es crucial que tanto a receptores como a donantes se les realice la prueba de CMV con serología CMV-IgG, ya que el resultado de esta puede predecir el riesgo de enfermedad por CMV en el periodo postrasplante, así como también permite tomar decisiones de manejo relacionadas con la prevención de una infección por CMV. La seropositividad indica exposición previa al virus. Hall et al. (27) hacen énfasis en que, los receptores seronegativos enfrentan un riesgo mayor de infección por CMV al recibir un órgano de un donante seropositivo (D+/R-), con una tasa de infección de hasta el 88% sin profilaxis. Asimismo, estos autores señalan que los receptores seropositivos que reciben injertos de donantes seropositivos tienen un riesgo moderado, mientras que los seronegativos que reciben órganos de donantes seronegativos tienen un riesgo más bajo (*Tabla 1*). No obstante, este último grupo aún puede infectarse por contacto directo o transfusiones.

Tabla 1. Tabla 1 Riesgo de infección por CMV según el seroestado del donante/receptor.

Donante	Receptor	Riesgo	Duración recomendada de profilaxis
+	-	++++	6 meses
+	+	+++	3 meses
-	+	++	3 meses
-	-	+/-	No se recomienda

Fuente: Lizaola B. Cytomegalovirus infection after liver transplantation. World J Transplant. 2020.

8.4. Manifestaciones clínicas

Li et al. (28) señalan que la enfermedad por CMV puede presentarse de dos maneras: como síndrome de CMV o como enfermedad invasiva de órganos terminales y tejidos. El síndrome

de CMV se define por la aparición de al menos dos síntomas o signos tras la infección por CMV, como fiebre sin causa aparente que persiste por más de dos días, y síntomas sistémicos como malestar general, dolores musculares, leucopenia o trombocitopenia. Por su parte, la enfermedad invasiva de órganos terminales y tejidos se confirma mediante biopsia. Además de los efectos directos de la infección y enfermedad por CMV, es crucial considerar sus "efectos indirectos", los mismos que pueden ser generales o específicos del trasplante, y se relacionan con incrementos en las tasas de infección, pérdida del injerto, morbilidad y mortalidad en diferentes ámbitos.

Las manifestaciones clínicas van desde una enfermedad febril leve similar a la gripe hasta la enfermedad invasiva del tejido que pone en peligro la vida (12). Ong et al. (29) señalan que entre los diferentes sistemas de órganos en los que se puede manifestar la enfermedad por CMV, la neumonitis es la más comúnmente observada, presentando signos y síntomas inespecíficos como infiltrados pulmonares visibles en las imágenes, empeoramiento de la hipoxia y taquidisia. La afectación del CMV en otros sistemas de órganos es rara, y puede incluir neumonitis, hepatitis, pancreatitis, miocarditis, nefritis, retinitis, encefalitis, neuropatía periférica y poliradiculoneuritis.

La afección digestiva es la presentación clínica más frecuente de la enfermedad tisular invasiva causada por CMV, caracterizada por síntomas como náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal, la endoscopia puede mostrar inflamación, erosión y/o sangrado de la mucosa macroscópicamente aparente en cualquier lugar del tracto gastrointestinal (30).

8.5. Prevención del CMV

Haidar et al. (10), hacen relevancia a que existen dos enfoques para prevenir el CMV en receptores de trasplantes: la profilaxis antiviral y la terapia preventiva. La profilaxis, aplicada después del trasplante, ha demostrado reducir tanto la infección como la enfermedad por CMV durante la terapia antiviral, además de disminuir la pérdida del injerto, la mortalidad y las infecciones oportunistas y por otro lado la terapia se administra normalmente durante un período prolongado de tiempo, como de 3 a 6 meses después del trasplante o, a veces, durante más tiempo. La ventaja principal de la terapia preventiva en comparación con la profilaxis es la reducida incidencia de ECMV de inicio tardío, este fenómeno se fundamenta en que la viremia controlada por el CMV imita la inmunidad como una especie de vacunación natural contra el virus, lo que conduce a una mayor producción de anticuerpos neutralizantes y respuestas de células T CD8+ en comparación con la profilaxis.

El ganciclovir intravenoso u oral se utilizan en la prevención de infecciones por CMV en el receptor del trasplante (13). Parajuli et al. (9), enfatizan que la disponibilidad del valganciclovir en el mercado ha mejorado la profilaxis del CMV debido a su mayor biodisponibilidad en comparación con el ganciclovir oral. Se ha observado que extender la profilaxis con valganciclovir de 100 a 200 días después del trasplante renal reduce la incidencia de la enfermedad por CMV tardía en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el uso de valganciclovir puede conllevar efectos mielosupresores significativos que podrían obstaculizar la reconstitución inmune, y su costo puede representar una barrera para su utilización.

En una investigación realizada por Rnawaka et al. (13), se observó que la terapia universal se asocia generalmente con una mayor prevalencia de efectos secundarios y un aumento de los costos, mientras que la terapia preventiva necesita instalaciones para el monitoreo oportuno de la cinética viral para guiar el tratamiento preventivo. También se destaca la importancia del seroestado del donante y del receptor como factor esencial para determinar el enfoque preventivo adecuado. Los receptores de trasplantes de riñón de alto riesgo con serología D+/R- se benefician de la terapia universal con un régimen prolongado de 6 meses de valganciclovir oral en dosis preventivas.

Del mismo modo, en la investigación realizada por Haidar et al. (10), enfatizan que la terapia universal también está indicada para aquellos pacientes con R+ que fueron tratados con terapia inmunosupresora de agotamiento de linfocitos y se recomienda un curso con valganciclovir oral hasta una duración de 6 meses. La terapia preventiva está indicada principalmente para los receptores de R+ con monitoreo semanal de la carga viral para guiar la terapia y se recomienda un curso de 12 semanas para aquellos que responden con éxito.

Parajuli et al. (9), observaron que la aparición tardía del CMV después de la profilaxis sigue siendo una complicación frecuente de 3 a 6 meses después de suspender el tratamiento antiviral, especialmente cuando se emplea una terapia de inducción potente y una inmunosupresión intensiva en pacientes de alto riesgo. Destacan que algunos estudios indican que el desajuste serológico del CMV sigue teniendo un impacto negativo en la supervivencia tanto del paciente como del injerto después de un trasplante de riñón.

8.6. Diagnóstico

El diagnóstico del CMV se establece a partir de la clínica que presenta el paciente, además de detectar el microorganismo en el órgano perjudicado (31). En un artículo publicado por Limaye et al. (12), sostienen que las pruebas moleculares, como la PCR cualitativa (PCRc), se han

convertido en el método de prueba de diagnóstico preferido debido a su notable susceptibilidad gracias a su alta sensibilidad y alto rendimiento, estas se basan en la identificación del ADN viral mediante una técnica de amplificación y su visualización posterior. Esta técnica es ligeramente subjetiva y requiere una carga viral mínima para ser detectada, además, se incorpora ampliamente a los algoritmos clínicos para diagnosticar la enfermedad por CMV, determinar cuándo iniciar la terapia antiviral preventiva (PET) y controlar el curso de la infección y/o la enfermedad.

En otra publicación, Razonable et al. (11), mencionan que la técnica estándar para diagnosticar la infección por HCMV en receptores de trasplantes es la detección directa del virus en muestras clínicas, el método más utilizado para esta detección es la amplificación de ácidos nucleicos (QNAT) para identificar y cuantificar el genoma del CMV. Estas pruebas son muy sensibles y proporcionan resultados rápidos, generalmente, se emplean muestras de análisis sanguíneos y plasma para el QNAT de HCMV, aunque a veces se utilizan líquido cefalorraquídeo y lavado broncoalveolar (BAL). La capacidad cuantitativa del QNAT permite medir la replicación del virus, expresada como carga viral absoluta, de esta manera, cargas virales elevadas o incrementos significativos indican un mayor riesgo de enfermedad severa por CMV.

Cui et al. (32), indican que mediante las pruebas serológicas se pueden identificar dos tipos de anticuerpos dirigidos contra el citomegalovirus: los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) y las inmunoglobulinas M (IgM). Este ensayo de anticuerpos puede diferenciar entre la infección primaria y la reactivación, pero puede que no detecte una infección muy temprana ya que los anticuerpos IgG se manifiestan aproximadamente una semana después de la infección por el virus y, por ende, no indican una infección aguda. En cambio, los anticuerpos IgM representan una respuesta inmunológica rápida, y la presencia positiva de este marcador señala un proceso agudo o una enfermedad activa.

Se dispone de pruebas de antigenemia para CMV dirigidas específicamente a la proteína pp65, estas pruebas identifican el antígeno viral en los leucocitos de la sangre periférica mediante el uso de anticuerpos monoclonales marcados con fluorescencia (33). Sin embargo, presentan algunas limitaciones, como; ser una prueba que se realiza manualmente, necesitar que las muestras de sangre se analicen en un plazo de 6-8 horas tras la recolección y requerir un alto nivel de habilidad técnica para su interpretación (34).

El estándar de oro para diagnosticar la enfermedad invasiva por CMV en tejidos es el examen histológico de muestras de biopsia, este enfoque implica la identificación de células y núcleos

aumentados de tamaño y la detección de inclusiones virales intracelulares, principalmente inclusiones intranucleares basofílicas conocidas como megaloblastos (*Tabla 2*) (28).

Tabla 2. Pruebas para el diagnóstico de CMV.

Ensayo	Principio	Característica
QNAT	Carga viral	Alta sensibilidad, rendimiento y especificidad
Serología	IgM específicos, anticuerpos IgG	Detección de CMV donante/receptor y predice el riesgo de desarrollar una infección
Antigenemia	Antígeno PP65	Alta sensibilidad y especificidad, fácil de realizar, diagnóstico de CMV inmediato y no es costoso
Histopatología	Cuerpo de inclusión viral	Gold estándar para el diagnóstico de la enfermedad invasiva del tejido

Fuente: Li X. Advances and Challenges in Cytomegalovirus Detection Methods for Liver Transplant Donors. Diagnostics (Basel). 2023.

8.7. Tratamiento

En un artículo publicado por Saullo y Miller (35), se destaca que el control de la infección por CMV es crucial en la atención médica de los receptores de trasplantes y otras personas inmunodeprimidas, por lo tanto, las terapias para el CMV aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) son: foscarnet (FOS), ganciclovir (GCV), junto con su forma de valganciclovir (VGCV), cidofovir (CDV), letermovir (LTV) y maribavir (MBV). El tratamiento para la infección por CMV en pacientes con trasplante de órganos sólidos (SOT) se fundamenta principalmente en el uso de VGCV oral (900 mg dos veces al día, ajustado según la función renal) o GCV intravenoso (5 mg/kg dos veces al día, ajustado según la función renal) (14).

La forma en que actúan estos medicamentos convencionales es mediante la inhibición de la ADN polimerasa del virus (36). Una investigación realizada por Kotton y Kamar (14), argumenta que se recomienda el GCV intravenoso cuando hay enfermedad ocular o una condición potencialmente mortal, alta carga viral o dudas sobre la absorción gastrointestinal. La terapia debe durar al menos 2 semanas y se aconseja continuar el tratamiento hasta que los síntomas clínicos desaparezcan y se logre un aclaramiento virológico (o resultados muy bajos con pruebas de alta sensibilidad) en una o dos muestras tomadas con una semana de diferencia.

Alsanea et al. (37), hacen hincapié en que la mayoría de estos fármacos tradicionales requieren ser administrados por vía intravenosa y pueden provocar efectos secundarios, así como también se debe tener en cuenta que la exposición prolongada a los medicamentos y la supresión incompleta del CMV pueden resultar en la aparición de mutaciones resistentes a los medicamentos, aumento de la morbilidad y, en los receptores de SOT, acorta la supervivencia del injerto. Dado el alto riesgo de efectos tóxicos graves, como la mielotoxicidad con el

ganciclovir y la nefrotoxicidad con foscarnet y cidofovir, se requieren nuevos tratamientos con perfiles de seguridad mejorados para tratar el CMV de manera más efectiva (38).

El 14% de los centros añade inmunoglobulinas anti-CMV al tratamiento antiviral en los siguientes casos: infección primaria por CMV en pacientes D+/R-, en presencia de hipogammaglobulinemia (< 500 mg/dL) y ante síntomas clínicos graves como neumonía, enteritis o leucopenia severa (14).

9. CONCLUSIONES

La infección por CMV continuará siendo por algunas décadas más un problema para el trasplante de órganos. Se necesitan terapias antivirales mucho más efectivas que el ganciclovir para prevención y/o tratamiento de la infección, ya que de hecho hay algunas cepas que se han tornado resistentes al ganciclovir. Se requieren nuevos estudios en los que se investigue la relación entre carga viral del donante y del receptor con el riesgo de infección, así como el patrón serológico encontrado. Una prevención efectiva sería el desarrollo de vacunas contra CMV que podrían ser aplicadas a los niños durante el periodo neonatal. Finalmente, otro aspecto a evaluar sería el tratamiento pretrasplante de donantes seropositivos, lo cual sería solamente posible en trasplante de donante vivo relacionado.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. López J, Aguilar M, Clavero E, Ruiz M. Enfermedad por CMV con afectación gastrointestinal en el trasplante renal. A propósito de un caso clínico. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2021; 41(4): 282-4.
2. Yeh P, Wu R, Chen C, Chiu C, Lai M, Chen C. Cytomegalovirus Diseases of the Gastrointestinal Tract in Immunocompetent Patients: A Narrative Review. *Viruses.* 2024; 16(3): 346.
3. Zavalza P, Espinoza R, López J, López M, Morinelli M, Guerrero A. Efecto de la inducción y profilaxis en la infección por citomegalovirus dentro del primer año del trasplante renal. *Gad Med Bilbao.* 2022; 119(4): 194-204.
4. Saad E, Fernández P, Cardozo A, Ellena V, Diz C, Giordano G, et al. Infections in the first year after renal transplant. *Medicina (B Aires).* 2020; 80(6): 611-21.
5. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms.* 2022; 8(10): 1516.
6. Grawal A, Ison M, Danziger L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17(2): 286-95.
7. Klein R, Singla A, De Silva R, Renthawa J, Yuen L, Laurence J, et al. A First Case Report of Cytomegalovirus Infection Presenting With Perianal Fistula and Abscess Formation in a Kidney Transplant Recipient. *Exp Clin Transplant.* 2022; 20(8): 771-5.
8. Grossi P, Peghin M. Recent advances in cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2024; 29(2): 131-7.
9. Parajuli S, Jorgenson M, Meyers R, Djamali A, Galipeau J. Role of Virus-Specific T Cell Therapy for Cytomegalovirus and BK Infections in Kidney Transplant Recipients. *Kidney360.* 2021; 2(5): 905-15.
10. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *J Infect Dis.* 2020; 221(1): 23-31.
11. Razonable R, Inoue N, Pinninti S, Boppana S, Lazzarotto T, Gabrielli L. Clinical Diagnostic Testing for Human Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis.* 2020; 221(1): 74-85.

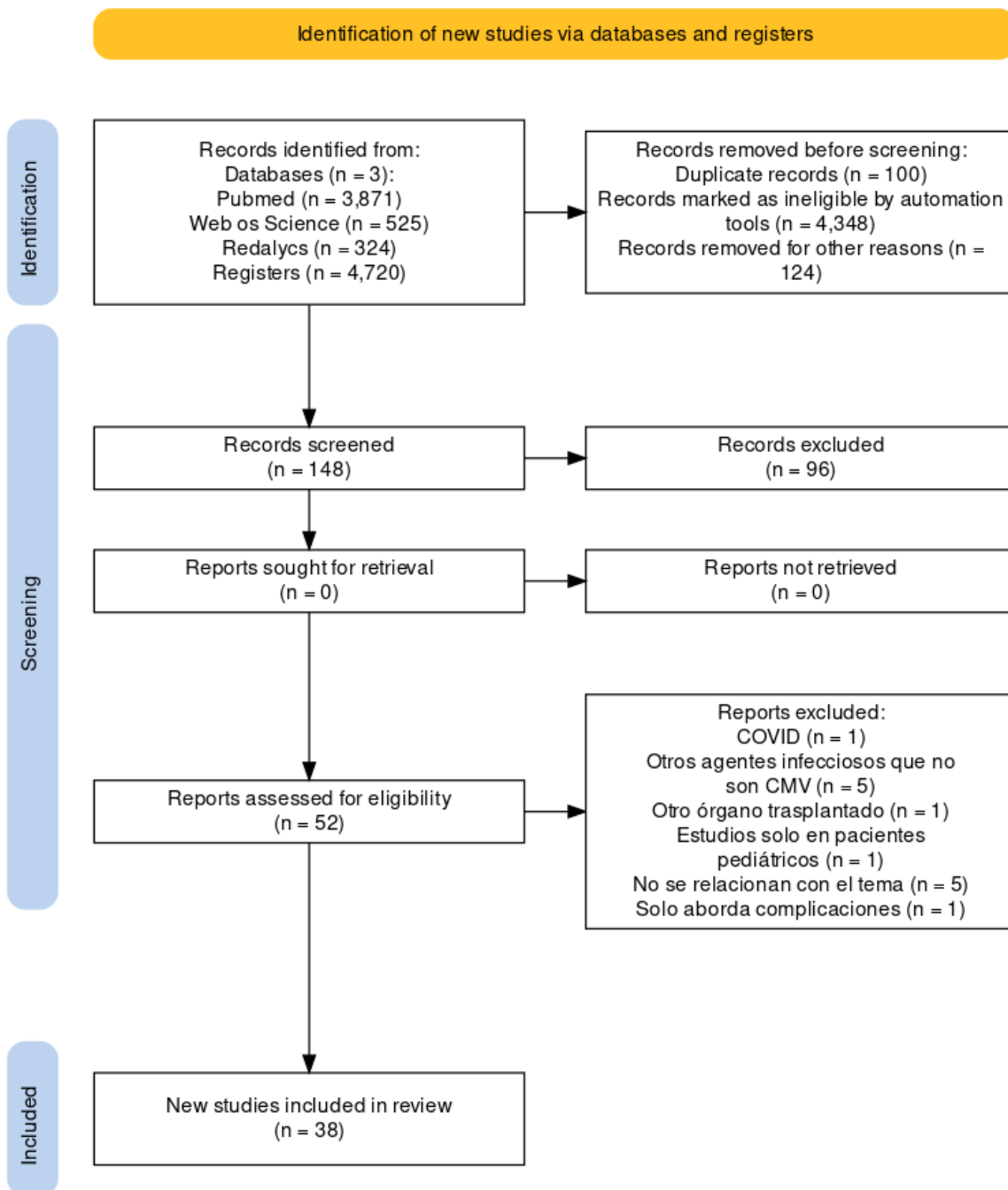
12. Limaye A, Babu T, Boeckh M. Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 34(1).
13. Ranawaka R, Dayasiri K, Sandamali E, Gamage M. Management strategies for common viral infections in pediatric renal transplant recipients. *World J Transplant.* 2024; 14(1).
14. Kotton C, 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.
15. Cañarte A, Álava A, Medina K, Castro A. Higía. Infección por Citomegalovirus: evolución de la sintomatología y prevención de la enfermedad. 2023; 8(1).
16. Müller L, Benedetto S. Immunosenescence and Cytomegalovirus: Exploring Their Connection in the Context of Aging, Health, and Disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): 753.
17. Fagundo J, Roque W, Castellanos L. El citomegalovirus en los receptores de trasplante hematopoyético. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2021; 37(1): 1-25.
18. Nikolich J, Ćicin L, Collins D, Jackson S, Oxenius A, Sinclair J, et al. Advances in cytomegalovirus (CMV) biology and its relationship to health, diseases, and aging. *Geroscience.* 2020; 42(2): 495-504.
19. Cruz P, Pérez L, Martínez Y, Ortega Y, González Y, Hernández M. Enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal. La presunción diagnóstica basada en el método clínico. *Acta Médica del Centro.* 2023; 17(4).
20. Matthews S, Groves J, O'Connor C. Chromatin control of human cytomegalovirus infection. *mBio.* 2023; 14(4).
21. Ramirez D, Herrera M. Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal. *Dom. Cien.* 2023; 9(3): 1913-32.
22. Pinzón S, Kreinter H, Moutran H, Medina M. Manifestaciones neurológicas de infección por virus Epstein- Barr y citomegalovirus. *Acta Neurol Colomb.* 2021; 37(1): 13-9.
23. Gugliesi F, Pasquero S, Griffante G, Scutera S, Albano C, Pacheco S, et al. Human Cytomegalovirus and Autoimmune Diseases: Where Are We?. *Viruses.* 2021; 13(2): 260.

24. Forte E, Zhang Z, Thorp E, Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10(130).
25. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(12): 759-73.
26. Lizaola B, Rodriguez E. Cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Transplant.* 2020; 10(7): 183-190.
27. Hall V, Humar A, Kumar D. Utility of Cytomegalovirus Cell-Mediated Immunity Assays in Solid Organ Transplantation. *J Clin Microbiol.* 2022; 60(8).
28. Li X, Zhong Y, Qiao Y, Li H, Hu X, Imani S. Advances and Challenges in Cytomegalovirus Detection Methods for Liver Transplant Donors. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(21).
29. Ong D, Chong G, Chemaly R, Cremer O. Comparative clinical manifestations and immune effects of cytomegalovirus infections following distinct types of immunosuppression. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28(10): 1335-44.
30. Garcia G, Aceves C, Corona J, Amaya M. Colitis por cytomegalovirus en trasplante renal: Presentación de 2 casos. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2020; 7(1): 113-20.
31. Noriega M CPMD, al. e. Endotelitis por citomegalovirus y su diagnóstico mediante la microscopia confocal. *Rev Cub Oftal.* 2021; 34(4): 1-16.
32. Cui J, Zhao K, Sun Y, Wen R, Zhang X, Li X. Diagnosis and treatment for the early stage of cytomegalovirus infection during hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2022; 13.
33. Shin K, Seong G, Yoo J, Kim E. Rapid and sensitive point-of-care diagnosis of human cytomegalovirus infection using RPA-CRISPR technology. *Heliyon.* 2024; 10(7).
34. Lee H, Oh E. Laboratory diagnostic testing for cytomegalovirus infection in solid organ transplant patients. *Korean J Transplant.* 2022; 36(1): 15-28.
35. Saullo J, Miller R. Cytomegalovirus Therapy: Role of Letermovir in Prophylaxis and Treatment in Transplant Recipients. *Annu Rev Med.* 2023; 74: 89-105.
36. Chen S, Wang S, Chen Y. Challenges, Recent Advances and Perspectives in the Treatment of Human Cytomegalovirus Infections. *Trop Med Infect Dis.* 2022; 7(12): 439.

37. Alsanea M, Al-Qahtani A, Almaghrabi R, AlAbdulkareem M, Alahideb B, Obeid Dea. Diagnosis of Human Cytomegalovirus Drug Resistance Mutations in Solid Organ Transplant Recipients-A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14(2).
38. Khawaja F, Spallone A, Kotton C, Chemaly R. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clin Microbiol Infect*. 2023; 29(1): 44-50.

12. ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.

Fuente: https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Dayana Gissela León Lojano portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1104166515**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Infección por Citomegalovirus en receptores de trasplante renal**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 23 de julio de 2024



F:

Dayana Gissela León Lojano
C.I. 1104166515