

INCIDENCIA Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO ANTICIPADO O PROFILAXIS CON VALGANCICLOVIR ORAL

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona
Autora: Neus Rodríguez Farré
Director: Dr. Julio Pascual
Codirector: Dr. Lluís Guirado
Treball de recerca setembre 2011

ÍNDICE

	Página
1. Resumen del trabajo en castellano	1
2. Resumen del trabajo en catalán	2
3. Desarrollo del trabajo	
3.1 Resumen	3 - 4
3.2 Introducción	5 - 6
3.3 Material y Métodos	7 - 8
3.4 Resultados	9 - 10
3.5 Discusión	11 - 12
3.6 Conclusiones	13
4. Bibliografía	14 - 15

INCIDENCIA Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO ANTICIPADO O PROFILAXIS CON VALGANCICLOVIR ORAL

Palabras clave

Citomegalovirus, trasplante renal, valganciclovir oral.

RESUMEN

Antecedentes: La infección por CMV es la más frecuente que sufren los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) en los primeros meses del trasplante.

Son abundantes las estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV que se han desarrollado.

Métodos: El objetivo fue evaluar la incidencia y severidad de la enfermedad por CMV en 387 receptores de trasplante renal que recibieron tratamiento profiláctico (grupo de alto riesgo, n = 251) o realizaron seguimiento de PCR de CMV por ser grupo de bajo riesgo (n = 136) y recibieron tratamiento anticipado (n = 17) con valganciclovir oral (900 mg/día) cuando presentaron > 1000 copias/ml.

Resultados: Presentaron enfermedad por CMV, 2 (11,76%) pacientes del grupo de riesgo estándar, descrita como enfermedad leve y 20 (7,96%) pacientes del grupo de alto riesgo, descrita como enfermedad leve en 15 casos y como enfermedad grave en 5 casos.

Aquellos pacientes que desarrollaron la enfermedad, respondieron al tratamiento con ganciclovir endovenoso durante 14 días seguido de valganciclovir oral hasta completar tres meses.

Conclusión: El tratamiento profiláctico con valganciclovir oral para la prevención de enfermedad o infección por CMV solamente es necesario en los receptores de TOS de alto riesgo.

INCIDÈNCIA I GRAVETAT DE LA MALALTIA PER CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTS TRASPLANTATS RENALS QUE HAN REBUT TRACTAMENT ANTICIPAT O PROFILAXIS AMB VALGANCICLOVIR ORAL

Paraules clau

Citomegalovirus, trasplantament renal, valganciclovir oral.

RESUM

Antecedents: La infecció per CMV es la més freqüent que pateixen els receptors de trasplantament d'òrgan sòlid (TOS) als primers mesos del trasplantament.

Són abundants les estratègies de prevenció i tractament de la malaltia per CMV que s'han desenvolupat.

Mètodes: L'objectiu fou avaluar la incidència i severitat de la malaltia per CMV en 387 receptors de trasplantament renal que van rebre tractament profilàctic (grup d'alt risc n = 251) o van realitzar seguiment de PCR de CMV per ser grup de baix risc (n= 136) i van rebre tractament anticipat (n = 17) amb valganciclovir oral (900 mg/dia) quan van presentar > 1000 còpies/ml.

Resultats: Van presentar malaltia per CMV, 2 (11,76%) pacients del grup de risc estàndard, descrita com malaltia lleu i 20 (7,96%) pacients del grup d'alt risc, descrita com malaltia lleu en 15 casos i com malaltia greu en 5 casos. Aquells pacients que van desenvolupar la malaltia, varen respondre al tractament amb ganciclovir endovenós durant 14 dies seguit de valganciclovir oral fins a completar tres mesos.

Conclusió: El tractament profilàctic amb valganciclovir oral per a la prevenció de malaltia o infecció per CMV només és requerit pels receptors de TOS d'alt risc.

INCIDENCIA Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO ANTICIPADO O PROFILAXIS CON VALGANCICLOVIR ORAL

Palabras clave

Citomegalovirus, trasplante renal, valganciclovir oral.

RESUMEN

Antecedentes: La infección por citomegalovirus (CMV) es la más frecuente que sufren los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) en los primeros meses del trasplante.

Como consecuencia de la gran importancia del CMV, son numerosas las estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV que se han desarrollado hasta la fecha.

Métodos: El objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia y severidad de la enfermedad por CMV en 387 receptores de trasplante renal que recibieron tratamiento profiláctico (grupo de alto riesgo, N = 251) o realizaron seguimiento durante 4 meses, por ser grupo de bajo riesgo (N = 136) y recibieron tratamiento anticipado (N = 17) con valganciclovir oral (900 mg/día) cuando presentaron positividad para la PCR de CMV, descrita como número superior a 1000 copias/ml.

Se hizo un seguimiento de los síntomas clínicos de la enfermedad por CMV en los pacientes y la carga viral de CMV en plasma fue monitorizada semanalmente.

Resultados: Un total de 31 pacientes (12,35 %) del grupo de alto riesgo y 17 pacientes (12,5 %) del grupo de riesgo estándar presentaron algún resultado de PCR-CMV positivo, realizándose tratamiento anticipado con valganciclovir oral. Presentaron enfermedad por CMV, 2 (1,47%) pacientes del grupo de riesgo estándar, descrita como enfermedad leve y 20 (7,96%) pacientes del grupo de alto riesgo, descrita como enfermedad leve en 15 casos y como enfermedad grave en 5 casos.

Aquellos pacientes que desarrollaron la enfermedad respondieron al tratamiento con ganciclovir endovenoso durante 14 días seguido de valganciclovir oral hasta completar tres meses.

Conclusión: El tratamiento profiláctico con valganciclovir oral para la prevención de enfermedad o infección por CMV sólo es requerido en receptores de TOS de alto riesgo.

INTRODUCCIÓN

La infección por CMV es común en la población general. Cursa en numerosas ocasiones de forma asintomática y el virus queda latente en el organismo. Sin embargo, cuando el paciente está inmunodeprimido, el virus puede abandonar su estado de latencia y causar enfermedad.

La infección por CMV es la más frecuente que sufren los receptores de trasplante de órgano sólido en los primeros meses del trasplante (1,4). El cuadro clínico puede oscilar entre formas graves, entre las cuales destaca la afectación digestiva (colitis, hepatitis, gastritis), respiratoria (neumonitis) y neurológica (encefalitis) (3) y formas leves que cursan con una apariencia pseudogripal con fiebre, malestar general, mialgias y neutropenia.

El CMV se ha relacionado con efectos perjudiciales sobre el órgano trasplantado como son la menor supervivencia del injerto (5,6), el aumento del número de episodios de rechazo agudo, el aumento de la frecuencia de rechazo crónico (7) y aterosclerosis (8); así como también se ha relacionado con efectos perjudiciales sobre el receptor de trasplante de órgano sólido (TOS), entre los cuales destacan la presencia de procesos linfoproliferativos (9) y de infecciones oportunistas de tipo bacteriano y fúngico (11).

Como consecuencia de la gran importancia del CMV en los pacientes trasplantados, son numerosas las estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV que se han desarrollado hasta la fecha.

En el año 2005, Hodson y col (12) compararon los diferentes regímenes de profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus y concluyeron que antivirales como aciclovir, valaciclovir y ganciclovir, usados en la profilaxis del desarrollo de enfermedad por CMV, reducían el riesgo de mortalidad por CMV en un 60% y mejoraban el pronóstico de los receptores de trasplante de órgano sólido.

En nuestro Centro, la época del trasplante ha marcado las estrategias de prevención de la enfermedad por CMV.

En la década de los 80, el índice de enfermedad grave diagnosticada era del 62%, en ausencia de tratamiento profiláctico. En la década de los 90 se adoptó la pauta recomendada por Balfour (13) que consistía en la administración de profilaxis universal a todos los trasplantados renales con aciclovir oral durante 3

meses. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios, disminuyendo la presencia de enfermedad por CMV de 62% a 9% (14).

Posteriormente, se adoptó una postura terapéutica de abandono del tratamiento profiláctico universal con aciclovir e introducción de tratamiento anticipado de la infección por CMV con ganciclovir oral, substituyéndose después por valganciclovir oral, dada su mayor biodisponibilidad (15).

El diagnóstico de infección por CMV se hacía con antigenemia (pp65). Técnica que no fue capaz de disminuir la enfermedad por CMV ya que una vez iniciada la replicación precoz no se podía evitar la progresión de infección a enfermedad (16). Posteriormente se modificó el método de detección de enfermedad por CMV, mediante la introducción de la medición de la PCR-CMV cuantitativa en tiempo real.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la incidencia e intensidad de la enfermedad por CMV en un grupo de trasplantados renales que iban a realizar tratamiento profiláctico o anticipado de la enfermedad por CMV según la situación de riesgo basal de sufrir la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio analizó 387 trasplantados renales desde mayo de 2004 hasta agosto de 2009, con un tiempo mínimo de seguimiento de un año. Los criterios de exclusión incluyeron tratamiento contra CMV durante los 30 días previos al trasplante, presencia de diarrea severa o incontrolada y evidencia de mala absorción.

La inmunosupresión estándar recibida inicialmente fue triple (tacrolimus 0.1 mg/Kg/12 horas vía oral (vo), micofenolato mofetil 1 gr/12 horas vo y prednisona 1 mg/Kg/día vo con posterior descenso progresivo). En aquellos pacientes que experimentaron disfunción inicial del injerto, se suspendió temporalmente la administración de tacrolimus y recibieron 1.25 mg/Kg/día de Timoglobulina® (suero antilinfocitario policlonal de conejo) hasta la resolución de la disfunción del injerto. Las dosis de Timoglobulina® se ajustaron diariamente según recuento linfocitario y no se prolongó el tratamiento más allá de 10 días o de una dosis total acumulada de 10 mg/Kg. El tacrolimus se reintrodujo progresivamente y de forma solapada con la retirada de la Timoglobulina®.

Desde el momento de recibir el injerto se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes mediante la realización semanal de PCR-CMV cuantitativa en tiempo real usando el Cobas Amplicor CMV Monitor Test® (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA) entre el primer y cuarto mes del trasplante. Además se registraron todos los eventos clínicos relacionados con una posible enfermedad por CMV según intensidad y tipo de afectación, tal y como se describe en la tabla I.

Tabla I. Intensidad de la enfermedad por CMV

Intensidad definida como:

1. **Leve-moderada:** Infección por CMV confirmada, con clínica poco relevante. Síndrome pseudomononucleósico.
 2. **Grave:** Infección por CMV confirmada con neutropenia severa y/o elevación importante de enzimas hepáticas y/o afectación demostrada gastrointestinal y/o respiratoria y/o del SNC.
 3. **Exitus:** Infección por CMV confirmada en el momento de la muerte, siendo responsable del desenlace fatal.
-

Se realizó una división de pacientes en dos grupos con relación al riesgo de padecer infección-enfermedad por citomegalovirus (CMV):

- *Grupo de alto riesgo:* Comprendió 3 tipos de situaciones, pacientes que requirieron de tratamiento con suero antilinfocitario (SAL), pacientes que necesitaron un aumento de su inmunosupresión basal como consecuencia de uno o más episodios de rechazo agudo (RA) y los receptores con serología previa negativa para CMV que recibieron un injerto de un donante positivo (D+/R-). Determinados pacientes cumplieron más de uno de estos criterios de riesgo. Todo este grupo de pacientes recibió tratamiento con valganciclovir oral de forma profiláctica durante una media de 84,04 días (15 – 137 días). Las dosis fueron ajustadas a función renal.

- *Grupo de riesgo estándar:* Abarcó a todos los trasplantados que no cumplían ninguno de los criterios anteriores. Este grupo siguió los controles clínicos y de PCR-CMV de la misma forma que el grupo de tratamiento profiláctico. Cuando la PCR-CMV fue superior a 1.000 copias/ml se inició tratamiento anticipado mediante valganciclovir oral durante 3 meses, ajustando la dosis por función renal. Si los síntomas de enfermedad precedieron a la detección anticipada del CMV en sangre mediante PCR, el tratamiento fue con ganciclovir endovenoso (ev) durante 14 días y se completó el tratamiento hasta 3 meses con valganciclovir oral.

RESULTADOS

1. Grupo de alto riesgo. Tratamiento profiláctico.

Un total de 251 pacientes (64,69 % del total) fue considerado de alto riesgo para enfermedad por CMV y recibió tratamiento profiláctico con valganciclovir oral ajustado a función renal durante un período de 3 meses.

Del conjunto de 251 pacientes del grupo de alto riesgo, 20 (7,96%) cumplieron criterios de enfermedad por CMV, siendo definida en 5 casos (1,99%) como de intensidad grave con un caso de neumonía y 4 casos con alteraciones gastrointestinales.

El tratamiento recibido en los casos de enfermedad grave fue valganciclovir vía oral en dos casos y en los tres restantes se administró ganciclovir ev durante 14 días y posteriormente se realizaron tres meses de valganciclovir vía oral.

El resto, 15 (7,5%) pacientes cumplieron criterios de enfermedad leve por CMV, expresada en forma de síndrome mononucleósido. El tratamiento recibido fue valganciclovir oral en 6 casos, valganciclovir oral y ganciclovir ev durante 14 días y posteriormente tres meses de valganciclovir vía oral en 9 casos.

Los casos de enfermedad por CMV, surgieron tras el cese del tratamiento profiláctico con una media de 49,5 días (5-80).

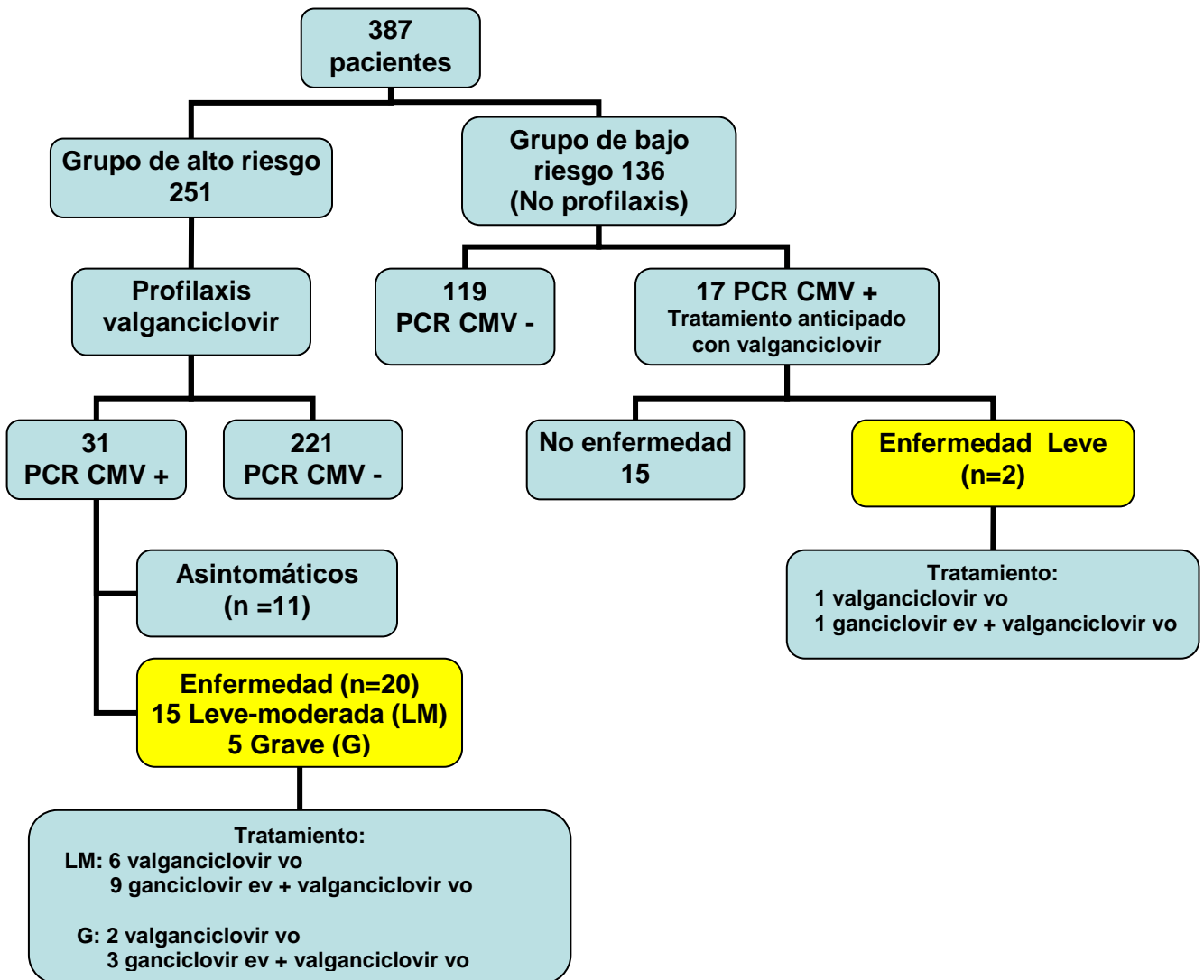
2. Grupo de riesgo estándar. Tratamiento anticipado.

El resto de pacientes (grupo de bajo riesgo) fue seguido durante 12 semanas a partir del primer mes del trasplante, mediante la realización de PCR-CMV semanal. Cuando las copias estaban entre 100-1.000 se intensificó el seguimiento (2 veces por semana) pero no se inició tratamiento. Se trató mediante valganciclovir oral (900 mg/día ajustado a función renal) a aquellos pacientes que presentaron PCR-CMV >1.000 copias/ml sin signos o síntomas de enfermedad (tratamiento anticipado). Cuando el paciente tenía PCR-CMV positiva y signos o síntomas de enfermedad se trató con ganciclovir ev 14 días y se finalizó el tratamiento hasta 3 meses con valganciclovir oral.

Un total de 136 de los 387 pacientes fueron catalogados como de bajo riesgo para enfermedad por CMV (35,05 %). Del conjunto de 136 pacientes, 119

(87,5%) dieron siempre resultado de PCR-CMV negativa durante todo el período de seguimiento y no presentaron enfermedad en ningún momento. El resto, 17 pacientes (12,5%) , tuvo alguna determinación de PCR-CMV positiva, aunque en su mayoría asintomáticos (88,23%), dos pacientes (11,76%) desarrollaron enfermedad para CMV expresada en su forma leve-moderada como síndrome mononucleósido y requiriendo tratamiento en un caso con valganciclovir vía oral y en otro caso con ganciclovir ev durante 14 días asociado a tres meses de valganciclovir oral. En ambos casos la duración media del tratamiento fue de 80 días.

La evolución de los pacientes se detalla en la siguiente figura.



DISCUSIÓN

1. Grupo de alto riesgo

El tratamiento profiláctico con valganciclovir oral se manifestó como de gran efectividad en la prevención de la enfermedad por CMV en el grupo de pacientes con alto riesgo de sufrirla. Del total de 251 pacientes de alto riesgo, únicamente 20 (7,96 %) desarrollaron la enfermedad y, de ellos, 15 lo hicieron con intensidad leve-moderada, y hubo 5 casos de enfermedad grave (1,99 %). La experiencia de nuestro centro (14,16) con los pacientes de riesgo a principios de los 90 había traducido unos índices de enfermedad superiores. La serie histórica de pacientes de riesgo que no siguieron ningún tipo de profilaxis frente al CMV sufrió enfermedad por CMV en un 62,5% de ocasiones, siendo de intensidad leve-moderada en un 37% y de intensidad grave en un 25%. Un 38% de pacientes permanecieron asintomáticos. Posteriormente y mediante la profilaxis con aciclovir oral durante 3 meses siguiendo el esquema ideado por Balfour (13) nuestros porcentajes de enfermedad por CMV en el grupo de riesgo descendieron del 62,5% al 28%, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con el grupo que no llevó profilaxis. La conveniencia del tratamiento profiláctico en el grupo de riesgo ha sido ampliamente demostrada en la literatura por numerosos autores. El metaanálisis de Kalil et al (17) concluye que el tratamiento profiláctico universal, ya sea con aciclovir o con ganciclovir oral, disminuye la incidencia y severidad de la infección por CMV así como el número e intensidad de los episodios de rechazo agudo, también aporta beneficios en número de infecciones bacterianas y fúngicas así como en disminuir la posibilidad de fallecimiento del paciente. En nuestro Centro y, coincidiendo con la introducción del ganciclovir oral, abandonamos en 1997 la profilaxis universal de los pacientes de riesgo con aciclovir y utilizamos en ellos tratamiento anticipado con ganciclovir oral cuando la detección del antígeno pp65 fue positiva (16). Mediante dicha estrategia, se detectó antigenemia positiva en el 67% de los pacientes del grupo de riesgo, pero el 100% de los casos que tenía antigenemia positiva desarrolló enfermedad grave. Ello demostró que los pacientes del grupo de riesgo requerían siempre un tratamiento profiláctico anti-CMV. La detección anticipada del virus no permitía evitar la enfermedad si

no había profilaxis previa. Por todo ello, fue preciso la modificación del protocolo mediante la adición de la PCR-CMV cuantitativa en tiempo real que sustituyó a la antigenemia con el pp65 y el valganciclovir, con mayor biodisponibilidad, sustituyó al ganciclovir.

El tratamiento con valganciclovir oral permitió que, a pesar de la positividad de la PCR-CMV, ésta no adquiriera entidad suficiente para causar signos de enfermedad.

2. Grupo de riesgo estándar

El grupo de riesgo estándar no requiere de tratamiento profiláctico. La monitorización de la infección mediante la PCR-CMV permite el diagnóstico precoz de la misma y el valganciclovir oral el control efectivo, impidiendo el desarrollo de enfermedad grave en la práctica totalidad de los pacientes.

Un 87.5 % de pacientes de este grupo tuvo todas sus determinaciones de carga vírica negativas. El resto, un 12.5 %, tuvo alguna PCR-CMV superior a 1000 copias/ml, requiriendo tratamiento anticipado con valganciclovir oral. Desarrollaron enfermedad por CMV de características leves dos pacientes y el resto del grupo (88,23%) no desarrolló enfermedad.

La baja incidencia y severidad de la enfermedad por CMV en el grupo de riesgo estándar nos confirma en la elección de la monitorización de la infección mediante PCR-CMV cuantitativa en tiempo real dado que permite un diagnóstico muy precoz de la misma y el valganciclovir oral es altamente efectivo en el control ambulatorio de esta infección, no desarrollándose enfermedad grave en ningún caso de esta serie.

CONCLUSIONES

La experiencia adquirida en nuestra serie de pacientes trasplantados renales nos lleva a las siguientes conclusiones:

- 1- El grupo de pacientes con riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-, tratamiento con suero antilinfocitario y/o incremento de la inmunosupresión por rechazo agudo) requiere necesariamente de tratamiento profiláctico anti-CMV. En caso contrario, el riesgo de sufrir enfermedad grave por CMV es muy alto en este grupo de trasplantados (62%).
- 2- El tratamiento profiláctico con valganciclovir oral durante 3 meses ha demostrado ser de alta eficacia en la prevención de la enfermedad por CMV. Únicamente un 7,96% de pacientes del grupo de riesgo han sufrido enfermedad por CMV, aunque en general de intensidad leve-moderada, solamente hubo 5 casos de intensidad grave.
- 3- Ningún paciente ha sufrido enfermedad por CMV durante el curso del tratamiento profiláctico, lo cual ayuda a evitar la enfermedad por CMV en fases iniciales del trasplante. El tiempo medio de aparición de la enfermedad tras el cese del tratamiento profiláctico ha sido de 49,5 días (5-80). El seguimiento con PCR-CMV tras el cese del tratamiento profiláctico debería alargarse como mínimo un mes al objeto de detectar precozmente los signos de replicación viral.
- 4- Ganciclovir ev ha sido eficaz en el tratamiento de los pacientes con enfermedad grave por CMV tras el cese de la profilaxis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman J, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741.
2. Rubin RH. Clinical approach to infection in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Infection in the Organ Transplant Recipient*. New York, NY: Kluwer Academic Press, 2002: 573.
3. Vanèiková Z, Dvorák P. Cytomegalovirus infection in immunocompromised individuals –a review. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1:179-187.
4. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients.
5. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis* 1999;1: 8-12.
6. Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA* 1989; 261: 3607-3609.
7. Sageda S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 850-856.
8. Lemström K, Koskinen P, Krogerus L, Daemen M, Bruggeman C, Häyry P. Cytomegalovirus antigen expression, endothelial cell proliferation and intimal thickening in rat cardiac allografts after cytomegalovirus infection. *Circulation* 1995; 92: 2594-2604.
9. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 70-78.
10. Das A. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 467-475.
11. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteraemia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 468-474.
12. Hodson EM, Jones ChA, Webster AC, Strippoli GM, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D, Craig JC. Antiviral medications to prevent

- cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105-15.
13. Balfour HH Jr, Chase BA, Spatulation JT, Simmons LR, Fry DS. A randomized, placebo-controlled trial of oral aciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med.* 1989; 320:1381-7.
 14. Vila A, Guirado LL, Balius A, Diaz M, Baro E, Olaya M, Andrade M, Agraz I, Sola R. Aciclovir prophylaxis of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 1999 Sep;31(6):2335-6
 15. Paya C, Humar A, Domínguez E et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620.
 16. Guirado L, Herreros MA, Muñoz JM, Rabella N, Facundo C, Agraz I, Diaz M, Diaz JM, Duran F, Sola R. Use of cytomegalovirus antigenemia as a marker for preemptive treatment. *Transplant Proc.* 2002 Feb;34(1):67-8.
 17. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Frelfeld AG. Meta-Analysis: The Efficacy of Strategies To Prevent Organ Disease by Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Ann Intern Med* 2005;143:870-880.