



CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

MÁLAGA 15-17 OCT 25

Sapere Aude

Reflexión ante nuevos retos

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL CITOMEGALOVIRUS EN EL PACIENTE TRASPLANTADO DE ÓRGANO SÓLIDO

SUSANA CLEMENTE BAUTISTA

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Farmacéutica adjunta

Miembro coordinador FARMATRASPLANTE

INDICE

1. Aspectos generales: epidemiología, factores de riesgo y patogenia.
2. Prevención del citomegalovirus (CMV): profilaxis universal vs terapia anticipada
3. Monitorización carga viral y monitorización respuesta celular inmunológica (CMI)
4. Manejo de la inmunosupresión en infección por CMV.
5. Caso clínico sobre manejo farmacoterapéutico de la profilaxis por CMV en el paciente trasplantado

ASPECTOS GENERALES: epidemiología

- El citomegalovirus (CMV) es un β -herpesvirus ubicuo que infecta a la mayoría de los seres humanos.¹
- La seroprevalencia de CMV (Ig G positivas) a nivel mundial oscila entre un 30-97%¹. Depende: edad, geografía y el estatus socioeconómico.¹
- En los países desarrollados, el porcentaje de la población seropositiva incrementa de manera lineal con la edad (40% a los 20 años; 80% a los 60 años).²

Inmunocompetentes: infección primaria por CMV asintomática o manifestarse como una enfermedad febril autolimitada. CMV persiste latentemente. **Reservorio** para la reactivación y transmisión a individuos **inmunodeprimidos** como los pacientes trasplantados de órganos sólidos (TOS)

1. Razonable RR. Clinical Transplantation 2019

2. UK Guideline on Prevention and Management of CMV infection and disease following SOT. July 2022

ASPECTOS GENERALES: factores de riesgo

- **Estado serológico (IgG) de D/R pretrasplante:**

- Alto: D+/R-
- Medio: R+ (D+/R+ > D-/R+)
- Bajo: D-/R-

NOTA:

Niños < 12 meses: falsos positivos por la presencia de IgG maternal transplacentaria

- **Tipo de órgano trasplantado:**

Intestino-páncreas-pulmón mayor riesgo que en corazón-riñón-hígado

- **Tipo e intensidad de la inmunosupresión:**

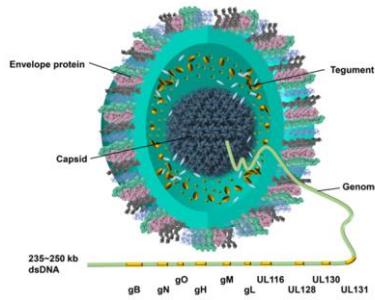
Inmunoglobulinas antitimocíticas (ATG), altas dosis de esteroides, micofenolato de mofetilo y azatioprina asociados a mayor riesgo vs inhibidores mTor asociados a menor riesgo

ASPECTOS GENERALES: patogenia

El CMV modula el sistema inmunitario.

El CMV en TOS se ha asociado con mayor riesgo de:

- complicaciones infecciosas: bacterianas, fúngicas y víricas.
- rechazo agudo
- rechazo crónico
- disminución de la supervivencia de los pacientes



Razonable RR. Clinical Transplantation 2019

PREVENCIÓN DEL CMV: profilaxis universal vs terapia anticipada

Las estrategias de prevención mejoran el éxito clínico y los resultados de los trasplantes al reducir el riesgo de infección y enfermedad por CMV, así como los «efectos indirectos» asociados.

La **profilaxis universal (PU)** y la **terapia anticipatoria (TA)** son los principales enfoques para la prevención. Una estrategia adicional que combina ambos enfoques es la «**vigilancia después de la profilaxis**» (enfoque «híbrido»).

La **PU** y la **TA** son igualmente eficaces para prevenir la enfermedad por CMV si se sigue un protocolo preventivo estricto (*control semanal de carga viral, revisión de resultados y comienzo inmediato de la terapia*). La decisión de optar por la TA depende de la **capacidad logística** del hospital.

La monitorización de la inmunidad celular (tests de CMI-CMV) es una herramienta útil en la optimización de la estrategia preventiva

Antivirales Profilaxis Universal

- Ganciclovir (GCV): 5 mg/kg/día
- **Valganciclovir (VGC): 900 mg/día** (450 mg/día práctica off-label)
- Letermovir (LT): 480 mg/día (240 mg si ciclosporina).
- Inmunoglobulinas anti CMV
- Inhibidores mTOR



HUVH tx pulmón adultos D+/R-:

- 0-4 meses: antivirales
 - 5-12 mes: antivirales + IG anti CMV
 - 13-16 mes: IG anti CMV
- 1 ml (100 UI) /kg/mes durante 1 año en D+/R -

TABLE 2.

Comparison of prophylaxis versus preemptive therapy

	Prophylaxis VGCV	Prophylaxis LET ^a	Preemptive therapy
Early CMV DNAemia/infection	Rare	Rare	Common
Prevention of CMV disease	Good efficacy	Good efficacy	Good efficacy
Late CMV (infection/disease)	Common	Common	Rare
Resistance to the agent being used	Uncommon	Rare	Uncommon (with weekly testing)
Ease of implementation	Relatively easy	Relatively easy	More difficult
Prevention of other herpes viruses	Prevents HSV, VZV	Does not prevent	Does not prevent
Other opportunistic infections	May prevent	Unknown	Unknown
Costs	Cost of drug	Cost of drug is significant ^b	Cost of monitoring
Safety	Myelosuppression	Drug interactions	Less drug toxicity
Prevention of rejection	May prevent	Unknown	Unknown
Graft survival	May improve	Unknown	May improve

^aVast majority of data from kidney transplant.

^bThere is a significant cost differential between VGCV and LET as of 2024.

CMV, cytomegalovirus; HSV, herpes simplex virus; LET, letermovir; VGCV, valganciclovir; VZV, varicella-zoster virus.

GUÍAS. Prevención del CMV: profilaxis universal vs terapia anticipada

2016



Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations



J. Torre-Cisneros ^{a,b,*}, J.M. Aguado ^{b,c,**}, J.J. Caston ^{b,d}, L. Almenar ^e, A. Alonso ^f, S. Cantisán ^g, J. Carratalá ^{b,g}, C. Cervera ^h, E. Cordero ^{b,i}, M.C. Farinas ^{b,j}, M. Fernández-Ruiz ^k, J. Fortún ^{b,k}, E. Frauca ^l, J. Gavalldó ^{b,m}, D. Hernández ⁿ, I. Herrero ^o, O. Len ^{b,n}, F. López-Medrano ^c, N. Manito ^p, M.A. Marcos ^q, P. Martín-Dávila ^k, V. Monforte ^r, M. Montejo ^s, A. Moreno ^t, P. Muñoz ^u, D. Navarro ^v, P. Pérez-Romero ^w, A. Rodríguez-Bernot ^x, J. Rumbao ^y, R. San Juan ^z, J.M. Vaquero ^z, E. Vidal ^{a,b}
for the Spanish Society of Transplantation (SET), the Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

2024



Review article

Management of cytomegalovirus in adult solid organ transplant patients: GESITRA-IC-SEIMC, CIBERINFEC, and SET recommendations update

Elisa Ruiz-Arabi ^a, Julian Torre-Cisneros ^{b,c,*}, Victoria Aguilera ^d, Rodrigo Alonso ^e,
Marina Berenguer ^e, Oriol Bestard ^f, Marta Bodro ^{g,h}, Sara Cantisan ^{b,c}, Jordi Carratalá ^{b,c},
Juan José Castón ^{b,c}, Elisa Cordero ^{b,i,j,k}, Carme Facundo ^b, María Carmen Farinas ^{b,c},
Mirian Fernández-Alonso ^m, Mario Fernández-Ruiz ^{n,p}, Jesús Fortún ^{o,p},
Maria Dolores García-Cosío ^o, Sabina Herrera ^g, David Iturbe-Fernández ^a, Oscar Len ^{r,c},
Francisco López-Medrano ^{n,c}, María Ovidia López-Oliva ^g, Ibai Los-Arcos ^r,
María Ángeles Marcos ^{o,c}, Pilar Martín-Dávila ^{b,c}, Víctor Monforte ^{u,v}, Patricia Muñoz ^{w,v},
David Navarro ^u, Aurora Páez-Vega ^z, Ana Belén Pérez ^z, Natalia Redondo ^{u,c},
Rodríguez Álvarez ^R, Alberto Rodríguez-Benot ^z, Isabel Rodríguez-Gómez ^{n,s},
Rafael San-Juan ^{n,t}, Javier Sánchez-Cespedes ^{b,c}, Maricela Valerio ^{w,v}, José Manuel Vaquero ^{z,c},
Diego Viasus ^{ad}, Elisa Vidal ^{b,c}, José María Aguado ^{c,n,z}



Special Feature

OPEN

2025

**The Fourth International Consensus Guidelines
on the Management of Cytomegalovirus in Solid
Organ Transplantation**

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Oriol Manuel, MD,³ Sunwen Chou, MD,⁴ Randall T. Hayden, MD,⁵
Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ Anders Asberg, PhD,⁷ Helio Tedesco-Silva, MD,⁸ and Atul Humar, MD,⁹ on
behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group^{*}

Table 5

Summary of panel recommendations regarding prevention of CMV disease in solid organ transplant recipients.

Transplant type	D+/R- patients	Other situations
Liver	UP: 900 mg PO q24h for 3 m OR ganciclovir 5 mg/kg i.v. q24 h until tolerated orally and then VGC for 3 m PLUS CMV monitoring (non-determined time) PT: May be an option Every 7–14 days CMV QNAT for 24 weeks after transplantation, and if a local positive CMV threshold is reached, treat with: VGC 900 mg PO BID OR ganciclovir 5 mg/kg i.v. q12 h UNTIL negativization of DNAemia (at least one sample) or UP: VGC 900 mg PO daily for 3 months. Patients with lymphocyte-depleting treatments: VGC (900 mg/d) D-/R-: Use of leukocyte-depleted and/or CMV-seronegative d products. UNTIL negativization of DNAemia (at least one sample) Patients with lymphocyte-depleting treatments: VGC (900 mg/d) 6 months. UP: VGC 900 mg PO q24h for 3–6 m OR PLUS CMV monitoring (non-determined time) Alternatives: oral valacyclovir 2 g/6 h 3–6 m	R-: PT: Every 7–14 days CMV QNAT for 24 weeks after transplantation if a local positive CMV threshold is reached, treat with: VGC 900 mg PO BID ganciclovir 5 mg/kg i.v. q12 h UNTIL negativization of DNAemia (at least one sample) Patients with lymphocyte-depleting treatments: VGC (900 mg/d) 6 months. D-/R-: Use of leukocyte-depleted and/or CMV-seronegative d products. R-: PT: Every 7–14 days CMV QNAT for 24 weeks after transplantation if a local positive CMV threshold is reached, treat with: VGC 900 mg PO BID ganciclovir 5 mg/kg IV q12 h or UP: VGC 900 mg/d or valacyclovir 2 g/6 h for 3 months. Patients with lymphocyte-depleting treatments: VGC (900 mg/d) months. D-/R-: Use of leukocyte-depleted and/or CMV-seronegative d products. R-: PT: Every 7–14 days CMV QNAT for 24 weeks after transplantation if a local positive CMV threshold is reached, treat with: VGC 900 mg PO BID ganciclovir 5 mg/kg IV q12 h or valacyclovir 2 g/6 h for 3 months.
Kidney	UP: VGC 900 mg PO q24h for 3–6 m OR ganciclovir 5 mg/kg IV q24 h until tolerated orally and then VGC for 3–6 m IV-gammaglobulins in patients with IgG levels <500 U/L and/or relapsing CMV disease.	R-: PT: Every 7–14 days CMV QNAT for 24 weeks after transplantation if a local positive CMV threshold is reached, treat with: VGC 900 mg PO BID ganciclovir 5 mg/kg IV q12 h or valacyclovir 2 g/6 h for 3 months.
Heart	UP: VGC 900 mg PO q24h for 6 m OR ganciclovir 5 mg/kg IV q24 h until tolerated orally and then VGC for 6 m IV-gammaglobulins in patients with IgG levels <500 U/L and/or relapsing CMV disease.	R-: PT: Every 7–14 days CMV QNAT for 24 weeks after transplantation if a local positive CMV threshold is reached, treat with: VGC 900 mg PO BID ganciclovir 5 mg/kg IV q12 h or valacyclovir 2 g/6 h for 3 months.
Lung	UP: oral VGC 900 mg/day ganciclovir 5 mg/kg/day months. Sequential PT after UP: if threshold is reached, treat with VGC 900 mg/kg/12 h i.v. until negativization of DNAemia.	R-: PT: Every 7–14 days CMV QNAT for 24 weeks after transplantation if a local positive CMV threshold is reached, treat with: VGC 900 mg PO BID ganciclovir 5 mg/kg IV q12 h or valacyclovir 2 g/6 h for 3 months.

Principales actualizaciones:

- Uso de letermovir en profilaxis.
- Se recomienda monitorizar el CMV-CMI para optimizar la estrategia preventiva
- Más datos/estudios comparando PU vs TA
- Trasplante de hígado: D+/R- o R+ con IS incrementada: TA durante 3 meses (fuerte, alta)

Table 1
Summary of recommended primary prevention strategies and their potential modifications based on CMV-CMI monitoring availability.

Organ	Serostatus	Standard of care	Strength of recommendation; Quality of evidence	Potential modifications based on cell-mediated immune monitoring	Strength of recommendation; Quality of evidence
Kidney	D+/R-	Universal prophylaxis with VGC ^a or LET ^b for 6 months (alternative: preemptive therapy with close monitoring ^c).	Strong; high [14–18,19,20,21]	Test CMV-CMI at the time of discontinuation ^d -If positive, stop prophylaxis and continue with preemptive therapy ^d . -If negative (or indeterminate): continue prophylaxis. Alternatively, switch to preemptive therapy with close monitoring and reassess CMV-CMI monthly.	Weak; moderate-low [22–29]
	R+	3 months of preemptive therapy (alternative: universal prophylaxis with VGC ^a if close monitoring cannot be guaranteed).	Strong; high [14–16,30,31]	Baseline (pretransplant) or early (between 15–30 days) posttransplant monitoring of CMV-CMI: -If negative (or indeterminate): D+, consider it as a high-risk (D+/R-) transplant. Test CMV-CMI at the time of discontinuation ^d -If positive, stop preemptive therapy. -If negative (or indeterminate): continue preemptive therapy with close monitoring and reassess CMV-CMI monthly.	Strong; moderate [32–37]
		Consider universal prophylaxis with LET ^b .	Expert opinion; no evidence available	Expert opinion; not specifically tested in RCTs	
	R+ with ATG treatment or increased immunosuppression ^f	Universal prophylaxis with VGC ^a for at least 3 months.	Strong; moderate [30–42]	Minimum 1 month of universal prophylaxis. Test CMV-CMI from then on: -If positive, stop prophylaxis and continue with preemptive therapy ^d . -If negative (or indeterminate): continue prophylaxis and reassess CMV-CMI monthly.	Strong; high [27,43]
		Consider universal prophylaxis with LET ^b .	Expert opinion; no evidence available		
		Preemptive therapy for 3 months, as long as close monitoring ^c is available (alternative: universal prophylaxis with VGC ^a). Consider universal prophylaxis with LET ^b .	Strong; high [44–49]	Test CMV-CMI at the time of discontinuation ^d -If positive, stop prophylaxis and consider continuing with preemptive therapy ^d depending on the individual patient's risk. -If negative (or indeterminate): extend universal prophylaxis or switch to preemptive therapy with close monitoring ^c .	Strong; moderate [24,50,27,29]
		Expert opinion; no evidence available			
		Preemptive therapy for 3 months.	Strong; high [46–49]	Baseline (pretransplant) or early (between 15–30 days) posttransplant monitoring of CMV-CMI: -If negative (or indeterminate):	Weak; low [51,52]

	D+/R-	R+	R+ con inmunosupresión aumentada
Tx RENAL	PU con VGCV o LET ¹ durante 6 meses (alternativa: TA con seguimiento estrecho*). Considerar PU con LET ¹	TA durante 3 meses, con seguimiento estrecho* (alternativa: PU con VGCV). Considerar PU con LET ¹	PU con VGCV durante al menos 3 meses. Considerar PU con LET ¹
Tx HEPÁTICO	TA durante 3 meses con seguimiento estrecho* (alternativa: PU con VGCV). Considerar PU con LET ¹	TA durante 3 meses.	TA durante 3 meses con seguimiento estrecho* (alternativa: PU con VGCV). Considerar PU con LET ¹
Tx CARDÍACO	PU con VGCV durante 3-6 meses Considerar PU con LET ¹	PU durante 3 meses con VGCV (alternativa: TA con seguimiento estrecho*). Considerar PU con LET ¹	PU con VGCV durante 3-6 meses Considerar PU con LET ¹
Tx PULMONAR	PU durante 12 meses con VGCV (considerar continuación con TA según riesgo individual del paciente**). Considerar PU con LET ¹	PU durante al menos 6 meses con VGCV, seguida de TA durante otros 6 meses**. Considerar PU con LET ¹	PU durante al menos 6 meses con VGCV, seguida de TA durante otros 6 meses**.
Tx INTESTINAL, MULTIVISCERAL	Alto riesgo sin importar el estado serológico D/R: PU con VGCV durante al menos 6 meses, seguida de un período indeterminado de terapia preventiva Considerar PU con LET ¹		
Tx PANCREÁTICO	Alto riesgo sin importar el estado serológico D/R: PU con VGCV durante 3-6 meses. Considerar PU con LET ¹	<p>Letermovir (LET) está aprobado en profilaxis para trasplante renal D+/R-. LET¹ se sugiere en caso de neutropenia o dificultades para manejar VGCV/GCV (<u>opinión de expertos, sin evidencia</u>)</p> <p>*monitorización semanal</p> <p>** monitorización : 1-2 semanas</p>	



TABLE 3.

Recommended approaches for CMV prevention in different organs for adult solid organ transplant

Organ	Serostatus	Risk level	Recommended ^a	Alternate
All	D-/R-	Low	Monitoring for clinical symptoms; consider antiviral prophylaxis against other herpes infections	Preemptive therapy (if higher risk, ie, significant transfusions)
Kidney	D+/R-	High	6 mo of (V)GCV or 6 mo of LET or preemptive therapy	High-dose VALACY
	R+	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	High-dose VALACY. If on mTOR-based immunosuppression, preemptive therapy or close clinical monitoring recommended
Liver	D+/R-	High	3–6 mo of VGCV or preemptive therapy	
Pancreas	R+	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
	D+/R-	High	3–6 mo of VGCV	Preemptive therapy
Islet	R+	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
	D+/R-	Intermediate	3 mo of VGCV	Preemptive therapy
Heart	D+/R-	High	3–6 mo of (V)GCV	-Preemptive therapy -Some experts add CMVIG to prophylaxis
	R+	Intermediate	3 mo of (V)GCV or preemptive therapy	
Lung	D+/R-	High	12 mo of (V)GCV	-Preemptive therapy -Some experts add CMVIG to prophylaxis
	R+	Intermediate	6–12 mo of (V)GCV	
Intestinal, composite tissue	D+/R-	High	Minimum 6 mo (V)GCV	-Preemptive therapy -Some experts add CMVIG to prophylaxis
	R+	High	3–6 mo (V)GCV	

^aWhen a range is given, the duration of prophylaxis may depend on the degree of immunosuppression, including the use of lymphocyte-depleting antibodies for induction. Surveillance after prophylaxis can be used in at-risk patients. LET can be considered in cases of VGCV intolerance where prophylaxis is used. VGCV is approved by the EMA but not the FDA in liver transplants. CMV, cytomegalovirus; D, donor; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; GCV, intravenous ganciclovir; LET, letermovir; mTOR, mammalian target of rapamycin; R, recipient; VALACY, valacyclovir; VGCV, valganciclovir; (V)GCV, ganciclovir or valganciclovir.

The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Oriol Manuel, MD,³ Sunwen Chou, MD,⁴ Randall T. Hayden, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ Anders Asberg, PhD,⁷ Helio Tedesco-Silva, MD,⁸ and Atul Humar, MD,⁹ on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group¹⁰

2025



Profilaxis secundaria

No se recomienda de forma rutinaria la profilaxis secundaria después de infección/enfermedad por CMV

Los expertos del consenso consideraron la profilaxis secundaria en **situaciones de riesgo elevado** de sufrir recurrencias

- D+/R-
- trasplante de pulmón
- uso reciente de agentes antilinfocitarios o aumento de la inmunosupresión
- recuento absoluto de linfocitos bajo
- Tests CMV-CMI negativos
- pacientes con episodios recurrentes de CMV.

La duración típica de la profilaxis secundaria es de 8 a 12 semanas.

Kotton CN, et al. *Transplantation*. 2025; 109(7):1066-1110

MONITORIZACIÓN: carga viral CMV

Técnica: CMV-detección quantitativa por PCR en tiempo real

Muestra: sangre o plasma (no validados en otras muestras)

Frecuencia: en TA: semanal.

- Se recomienda utilizar siempre un único tipo de muestra (sangre o plasma) para el seguimiento; los resultados de los diferentes tipos de muestras no son comparables (grado de recomendación **fuerte**, calidad evidencia **alta**)
- No comparar CMV DNAemia entre centros (**fuerte, alta**)
- **No se recomienda realizar monitorización durante la PU** salvo en determinadas circunstancias clínicas.

Umbral carga viral: “cut-off”

El umbral de la carga viral en pacientes asintomáticos no está bien definida, y este umbral debería ser **diferente ante escenarios diferentes** (ej: estratificación por riesgos)

TABLE 4.
Thresholds used for preemptive therapy in research publications since the last guidelines

Study design	Participants	CMV monitoring	Threshold for treatment	Reference
D+R- RCT Retrospective real-world effectiveness	Adult LTX (n = 205), D+R- LTx (N = 50), D+R-	Plasma RT-PCR Plasma RT-PCR	Any level of DNAemia (detection level >20 UI/ml) Any level of DNAemia (detection level >20 UI/ml)	¹⁴⁴ ¹⁴⁵
R+ Long-term outcomes of RCT	Adult KTX (n = 299), any R+	Plasma RT-PCR	>4000 copies/ml.	¹⁴⁶
Retrospective	Adult and pediatric KTX (n = 132), any R+	Whole blood RT-PCR	>4000 copies/ml.	¹⁴⁷
Retrospective	Adult LTX (n = 124), R- Adult KTX (n = 540), any R+	Whole blood RT-PCR Initially pp65, then plasma RT-PCR	>4000 UI/ml. >10 pp65 positive cells or symptoms attributable to CMV with any positivity. RT-PCR >5000 UI/ml, or symptoms attributable to CMV with any DNAemia	¹⁴⁸ ⁴⁶
Retrospective	Adult KTX (n = 251), any R+	Plasma RT-PCR	Significant CMV DNAemia defined as $>10^4$ UI/ml. Threshold treatment not specified	¹⁴⁹
Retrospective	Adult HTx (n = 563), any R+	Plasma or whole blood RT-PCR	Treatment thresholds individual to each site	¹⁵⁰
Mixed: R+ with or without D+R- and D+R-	Adult KTX (n = 140), any R+, D+R- Adult LTX, KTX, LKTX, D+R- and any R+	Whole blood RT-PCR Whole blood RT-PCR	≥ 1000 UI/ml. Any R-: >3000 genomes/ml. D+R-: >3000 genomes/ml (old protocol); >200 genomes/ml (168 UI/ml, new protocol)	¹⁵¹ ¹⁵²
Retrospective	Adult KTX (n = 559), any D-, R- as well as D+R-	pp65 or RT-PCR (biomarker not specified for R+)	Any positive value for high-risk patients. Treatment individualized for low-risk patients	¹⁵³
Retrospective	Adult and pediatric KTX (n = 87), any R+ or D- or D unknown	pp65 CMV antigenemia	>10 pp65 positive cells in 20000 neutrophils in peripheral blood (for D-R, any pp65 positive cell)	¹⁵⁴
Retrospective	Adult and pediatric lung TX (n = 129)	Whole blood RT-PCR or pp65 and BAL RT-PCR	≥ 100 pp65 positive cells/ $\times 10^3$ leukocytes. Blood CMV PCR >30000 DNA copies/ml, BAL CMV >100 000 DNA copies/ml.	¹⁵⁵
Retrospective	Adult KTX (n = 2198), D+R+ or R+	Plasma CMV PCR	>600 UI/ml plasma (1000 UI/ml plasma from March 2021).	¹⁵⁶
Retrospective	Pediatric KTX (N = 126), R+ or D+R-	Plasma CMV PCR	Low viral load threshold (>400 but <2000 UI/ml) compared with high viral load threshold (>2000 UI/ml)	¹⁵⁷

BAL, bronchoalveolar lavage; CMV, citemegavirus; D, donor; HTx, heart transplant; KTX, kidney transplant; LKTX, liver and kidney transplant; LTx, liver transplant; R, recipient; RCT, randomized controlled trial; RT-PCR, real-time polymerase chain reaction.

Expertos: **cut-off (plasma)**

D+R-: $2-3,2 \log_{10}$ UI/ml (100-1500 UI/ml)
R+: $2,7-3,6 \log_{10}$ UI/ml (500-4000 UI/ml)

Kotton CN, et al. Transplantation. 2025; 109(7):1066-1110

HUVH pediatría: **cut-off: $3 \log_{10}$**

- La dinámica de la carga de CMV a lo largo del tiempo puede ser más importante en el tratamiento de la infección por CMV que cualquier valor absoluto de la carga viral
- Sólo cambios en la ADNemia por CMV que superen $0,5 \log_{10}$ UI/ml o $0,7 \log_{10}$ UI/ml para valores iniciales $<3 \log_{10}$ UI/ml se deben considerar representativos de diferencias significativas en la ADNemia por CMV (**fuerte, bajo**).
- Se considera una infección refractaria a CMV si los niveles de DNAemia permanecen invariables o aumentan después de al menos 2 semanas de tratamiento adecuado
- La cinética de DNAemia en pacientes tratados con letermovir puede diferir de los tratados con otros antivirales

MONITORIZACIÓN: CMV-CMI (inmunidad celular mediada)

Los diferentes tests miden la producción de IFN-γ tras la estimulación de sangre completa o células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en respuesta a proteínas específicas del CMV (pp65 e IE-1)

Table 2
Overview of commercially available functional methods for measuring CMV-specific T-cell mediated immune response.

Assays	Brand names	Sample required	Turnaround time	Target cells	CMV stimulating antigen	Advantages	Disadvantages
ELISpot (IGRA)	T-SPOT.CMV® T-Track CMV®	PBMCs (10 mL)	24-48 h	CD4+/CD8+/NK/NKT	Immunogenic peptides or proteins covering Pp65 and IE-1 proteins (separately)	Measures both CD4+ and CD8+ response Not limited by HLA CE marking	Requires ELISpot reader Requires PBMC isolation procedure Lack of cut-off standardization Unable to differentiate between CD4+ or CD8+ response
ELISA (IGRA)	QuantiFERON-CMV®	Whole blood (3-5 mL)	24 h	CD8+	Immunogenic peptides mapped within pp65, IE-1, IE-2, pp50 and gB	Standardized Simple to perform in laboratories Full automation CE marking	HLA Class I restricted Sensitive to lymphopenia Only measures CD8+ T cells (not CD4+ T cells)
ICS by flow cytometry	Viracor® CMV T-cell Immunity Panel (TCIP)	PBMCs or whole blood (1-2 mL)	8-10 h	CD4+/CD8+	Usually pp65, IE-1, gB immunogenic peptides (overlapping peptides libraries) or pp65/IE-1/gB proteins	Differentiates between CD4+ and CD8+ response Allows phenotypic characterization Potential to measure a variety of cytokines and cell surface markers	Requires flow cytometer High cost Lack of technical standardization Labour-intensive No CE marking

Tinción
intracelular
de citoquinas

CE, European conformity; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ELISpot, enzyme-linked immunoabsorbent spot assay; gB, glycoprotein B; HLA, human leukocyte antigen; ICS, intracellular cytokine staining; IE, immediate-early; IGRA, Interferon-gamma release assay; NK/NKT, Natural Killer/Natural Killer T Cells; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells; pp65, phosphoprotein 65.

No existe consenso sobre el umbral adecuado para definir la protección frente a la infección activa por CMV o la enfermedad

E. Ruiz-Arabi, et al. *Transplantation reviews*. 38 (2024): 1008756



HUVH: ELISPOT: R+ CMV a los 3 meses del trasplante
Bajo riesgo: STOP VGC
Riesgo intermedio: valorar según situación clínica y antecedentes
Riesgo alto: alargar profilaxis hasta los 6 meses

Table 1

Summary of recommended primary prevention strategies and their potential modifications based on CMV-CMI monitoring availability.

Organ	Serostatus	Standard of care	Strength of recommendation; Quality of evidence	Potential modifications based on cell-mediated immune monitoring	Strength of recommendation; Quality of evidence
Kidney	D+/R-	Universal prophylaxis with VGCV ^a or LET ^b for 6 months (alternative: preemptive therapy with close monitoring ^c).	Strong; high [14-18,19,20,21]	<p>Test CMV-CMI at the time of discontinuation^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> -If positive: stop prophylaxis and continue with preemptive therapy^d. -If negative (or indeterminate): continue prophylaxis. Alternatively, switch to preemptive therapy with close monitoring and reassess CMV-CMI monthly. 	Weak; moderate-low [22-29]
	R+	<p>3 months of preemptive therapy (alternative: universal prophylaxis with VGCV^a if close monitoring cannot be guaranteed).</p> <p>Consider universal prophylaxis with LET^b.</p>	Strong; high [14-16,30,31]	<p>Baseline (pretransplant) or early (between 15-30 days) posttransplant monitoring of CMV-CMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> -If negative (or indeterminate): if D+, consider it as a high-risk (D+/R-) transplant. <p>Test CMV-CMI at the time of discontinuation^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> -If positive: stop preemptive therapy. -If negative (or indeterminate): continue preemptive therapy with close monitoring and reassess CMV-CMI monthly. 	Strong; moderate [32-37]
	R+ with ATG treatment or increased immunosuppression ^f	<p>Universal prophylaxis with VGCV^a for at least 3 months.</p> <p>Consider universal prophylaxis with LET^b.</p>	Strong; moderate [38-42]	<p>Minimum 1 month of universal prophylaxis. Test CMV-CMI from then on:</p> <ul style="list-style-type: none"> -If positive: stop prophylaxis and continue with preemptive therapy^d. -If negative (or indeterminate): continue prophylaxis and reassess CMV-CMI monthly. 	Strong; high [27,43]

MANEJO INMUNOSUPRESIÓN

¿Por qué es importante ajustar la inmunosupresión?

- La inmunosupresión facilita el desarrollo de infecciones graves.
- La reducción en la intensidad de la inmunosupresión puede ser útil hasta que se controle el proceso infeccioso agudo, aunque este enfoque conlleva el riesgo de rechazo del aloinjerto.

Reducir o suspender antimetabolitos (MMF). Debido a que podría impedir capacidad de desarrollar respuesta a una infección, particularmente en pacientes con linfopenia (< 700 células/mL).

Introducir inhibidores de mTOR. Los efectos antivirales de los mTor se relacionan con una mejora en la funcionalidad/memoria de las células T y en la inhibición seleccionada de rutas involucradas en la replicación del CMV.

Ajustar dosis del inhibidor de la calcineurina (IC).

Individualizar el ajuste de la inmunosupresión en función de la gravedad infección y del riesgo de rechazo.

CASO CLÍNICO: profilaxis trasplante hepático pediátrico

- *Lactante 2 meses*
- *Fallo hepático agudo*
- Bicitopenia tipicada de aloinmune previa al trasplante (anemia/plaquetopenia)
- Trasplante de hígado split hiperreducido (03/06/2025)



CLASIFICACIÓN DEL RIESGO

Serología receptor (2 meses): 12 días antes del trasplante

Citomegalovirus. Ac IgG (CLIA)

Positiu

38.4

U/mL

(Negatiu < 12; Dubtós = 12-14; Positiu >= 14)



Serología Donante (42 años)

>1.10 Positiu

Citomegalovirus. anticossos IgG
Tècnica: Quimioluminiscència

23.7

U/mL

Positiu

<12 Negatiu
12-14 Indeterminat
>14 Positiu

Trasplante Split
hiperreducido

In CMV seropositive infants aged 12 mo or younger, due to the possible presence of maternal antibodies, we recommend that risk assessment in this age group should assume the highest risk level for purposes of CMV prevention (strong, moderate; Table 10).

Kotton CN, et al. Transplantation.
2018;102:900–31

D+/R+ (<12 meses)



D+/R-

ALTO RIESGO

Tipo de profilaxis antiviral: RECOMENDACIÓN GUÍAS^{1,2}

Organ	Serostatus	Standard of care	Strength of recommendation; Quality of evidence	Potential modifications based on cell-mediated immune monitoring	Strength of recommendation; Quality of evidence
Liver	D+/R- and R+ with increased immunosuppression ¹	Preemptive therapy for 3 months, as long as close monitoring ¹ is available (alternative: universal prophylaxis with VGCV ¹). Consider universal prophylaxis with LET ¹ .	Strong; high [44-49] Expert opinion; no evidence available	Test CMV-CMI at the time of discontinuation ¹ : -If positive: stop prophylaxis and consider continuing with preemptive therapy ¹ depending on the individual patient's risk. -If negative (or indeterminate): extend universal prophylaxis or switch to preemptive therapy with close monitoring ¹ .	Strong; moderate [24,50,27,29]

TABLE 3.

Recommended approaches for CMV prevention in different organs for adult solid organ transplant recipients

Organ	Serostatus	Risk level	Recommended ^a	Alternate
Liver	D-/R-	High	3-6 mo of VGCV or preemptive therapy	
	R+	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	

TABLE 12.

Recommended regimens for CMV prevention in children

Organ	Serostatus ^a	Risk level	Prophylaxis	Recommended prevention strategies	
				Surveillance after short-term prophylaxis	Preemptive therapy
All except small bowel	D-/R-	Low	Not routinely recommended	Not routinely recommended	Some experts recommend monitoring due to the risk for CMV acquisition ^b
	R+	Intermediate	3-6 mo of (V)GCV	2-4 wk of (V)GCV with surveillance after prophylaxis	Yes
Liver	D-/R-	High	3-6 mo of (V)GCV	2-4 wk of (V)GCV with surveillance after prophylaxis	Yes
	R+	Intermediate	3-4 mo of (V)GCV	2-4 wk of (V)GCV with surveillance after prophylaxis	Yes
	D-/R-	High	3-4 mo of (V)GCV	2-4 wk of (V)GCV with surveillance after prophylaxis	Yes

2.E. Ruiz-Arabi, et al. *Transplantation reviews*. 38 (2024): 1008756.

TERAPIA
ANTICIPATORIA
(alternativa profilaxis universal)

PROFILAXIS
UNIVERSAL (o terapia anticipatoria)

1. Kotton CN, et al. *Transplantation*. 2025; 109(7):1066-1110

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatría

Unitat Funcional d'Hepatologia i Transplantament Hepàtic
(Servei de Pediatría)

Unitat de Cures Intensives Pediàtriques

Servei de Farmàcia

Servei de Microbiologia

PROJECTE PROA NEN

Abril 2019

3.2.1.1. Consensus statement. Universal prophylaxis and preemptive therapy are equally effective in preventing CMV disease if a strict preemptive protocol is followed. The decision to choose preemptive therapy is conditioned by the hospital's logistic capacity. The panel of experts advocates for clinicians to follow a strict preemptive protocol with weekly viral load monitoring, prompt reporting, and immediate therapy

4.2.3. Profilaxis antiviral frente a CMV:

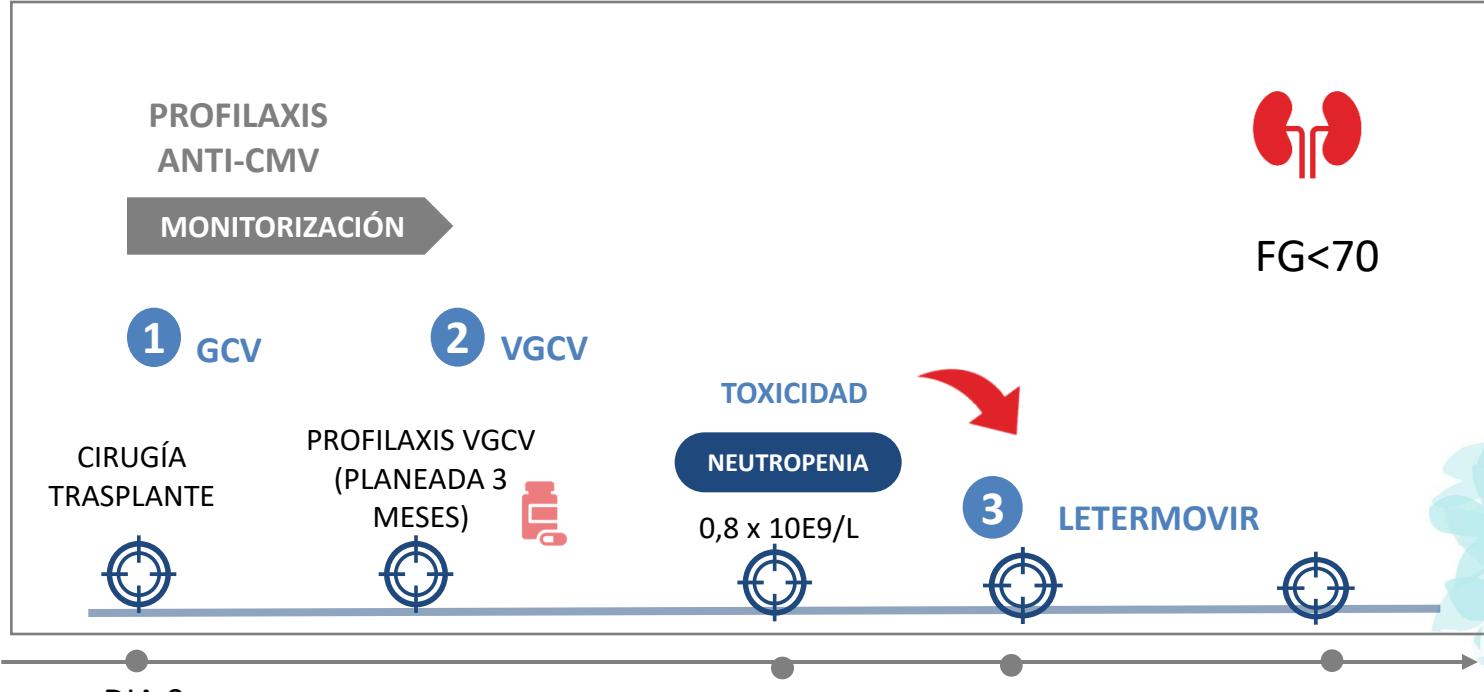
La profilaxis antiviral en el trasplantado hepático puede llevarse a cabo mediante dos estrategias:

A- Profilaxis universal:

- a. Indicada en: Donante IgG CMV (+) y receptor IgG CMV (-)
Inducción con timoglobulina.
- b. Consiste en: la administración de ganciclovir 5mg/kg/24 horas ev. (ajustar dosis si insuficiencia renal). Tras la comprobación de una correcta tolerancia oral se puede cambiar profilaxis a valganciclovir. La dosificación de valganciclovir debe realizarse según el protocolo correspondiente (disponible [aqui](#)).
- c. Se debe mantener la profilaxis antiviral hasta el tercer mes posttrasplante e iniciar monitorización mediante la determinación de PCR a CMV en ese momento y de forma mensual hasta completar los 12 meses post transplante. Posteriormente se monitorizará cada 2-3 meses (coincidiendo con las visitas).
- d. Se deberá reiniciar la profilaxis antiviral o la monitorización semanal (a valorar de manera individual) ante intensificación de la inmunosupresión (tratamiento de rechazo del injerto) y se deberá mantener hasta 4 semanas después de haber intensificación de la IS.

PROFILAXIS UNIVERSAL (3 meses)

https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Profilaxi%20antiinfecciosa%20al%20transplantament%20hep%C3%A0tic%20pedi%C3%A0tric.%202019_0.pdf



Tratamiento farmacológico: profilaxis CMV

J. Torre-Cisneros et al. / *Transplantation Reviews* 30 (2016) 119–143

Table 6

Recommended doses in prophylaxis and treatment (including preemptive treatment) with intravenous ganciclovir and valganciclovir.

Creatinine clearance (mL/min)	Intravenous ganciclovir		Oral valganciclovir	
	Preventive	Therapeutic	Preventive	Therapeutic
>70	5 mg/kg/day	5 mg/kg/12 h	900 mg/day	900 mg/12 h
60–69	2.5 mg/kg/day	2.5 mg/kg/12 h	900 mg/day	900 mg/12 h
50–59	2.5 mg/kg/day	2.5 mg/kg/12 h	450 mg/day	450 mg/12 h
40–49	1.25 mg/kg/day	2.5 mg/kg/day	450 mg/day	450 mg/12 h
25–39	1.25 mg/kg/day	2.5 mg/kg/day	450 mg/48 h	450 mg/day
10–24	0.625 mg/kg/day	1.25 mg/kg/day	450 mg/2 × week	450 mg/48 h
<10	0.625 mg/kg 3 times a week after hemodialysis	1.25 mg/kg 3 times a week after hemodialysis	100 mg 3 times a week after hemodialysis	200 mg 3 times a week after hemodialysis

Dia 0: GCV: 1,25 mg/kg/dia (5 mg/24h) (FG=30)

Dia 3: GCV: 2,5 mg/kg/dia (10 mg/24) (FG=60)

Dia 12: VGC: $7 \times 0,28 \text{ m}^2 \times 63 \text{ ml/min} = 125 \text{ mg}$ (FG=60)

Dia 70: LTM 80 mg/24h



Dosificación de valganciclovir en pediatría

Dosi (mg): **7 x SC x Clcr** (calculada segons fórmula modificada de Schwartz 2009) (*)

$$SC (m^2) = \sqrt{(alçada (cm) \times pes (Kg)) / 3600}$$

Clcr Schwartz (ml/min/1.73 m²) = k x alçada (cm) / creatinina sèrica (mg/dl) ().**

K= 0,413 si edat 1-16 anys.

K= 0,45 si edat <1 any.

(*) Si la dosi calculada és superior a 900 mg, la dosi a administrar serà de 900 mg.

(**) Si el Clcr calculat supera els 100 ml/min/1.73 m², aquest serà el valor màxim a utilitzar a la fórmula.



Monitorización terapéutica (TDM): GCV/VGC

BIOQUIMICA		
MONITORATGE DE FÀRMACS		
Srm-Ganciclovir vall	0.85	µg/mL
	0.50 - 2.00	

Dia +3

TDM por mielotoxicidad y
nefrotoxicidad



- Algunos autores recomiendan TDM debido a la gran variabilidad PK y en la dificultad para alcanzar AUC en pediatría

Tratamiento: AUC24: 80-120 mg*h/L (Cmin: 2-4 mg/L).

Profilaxis: AUC24: >50 mg*h/L (Cmin: 1-2 mg/L) (40-60 mg*h/L)

Märtson AG et al. J Antimicrob Chemother 2021; 76: 2356-2363

- No existe una buena correlación entre Cmin y AUC
- No existen estudios pediátricos que relacionen TDM con disminución de infección y/o toxicidad

- We do not suggest the routine performance of TDM of ganciclovir in pediatric SOT recipients (weak, low).

Kotton CN, et al. Transplantation. 2025;09(7):1066-1110

Letermovir : indicaciones y dosificación

4.1. Indicaciones terapéuticas



PREVYMIS está indicado para la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en pacientes adultos y pediátricos con un peso de al menos 15 kg que sean seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

PREVYMIS está indicado para la profilaxis de la enfermedad por CMV en pacientes adultos y pediátricos con un peso de al menos 40 kg CMV-seronegativos que han recibido un trasplante de riñón de un donante CMV-seropositivo [D+R-].

Indicación no autorizada en profilaxis trasplante hepático ni en lactantes.

Comisión interna hospitalaria: autoriza utilización



Cytomegalovirus, prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients



UpToDate®

Oral:

6 to <7.5 kg: Oral pellets: Oral: 80 mg once daily.

7.5 to <15 kg: Oral pellets: Oral: 120 mg once daily.

15 to <30 kg: Oral pellets, tablets: Oral: 240 mg once daily.

≥30 kg: Oral pellets, tablets: Oral: 480 mg once daily (Ref).

Dosing: Kidney Impairment: Pediatric

Infants ≥6 months, Children, and Adolescents:

eGFR >10 mL/minute/1.73 m²:

Oral: No dosage adjustment necessary.



Hospital U. Vall d'Hebron - Infantil
Servei de Farmàcia
Ficha de fórmula

LETERMOVIR 80 MG cápsulas

Forma fia:	Cápsula	Caducidad:	3 meses	Siglas:	0,258 g
Vía admón.:	Oral	Protegido luz:	SI	Validado el:	22/08/2025
Al elaborar por:	Técnico/	Conservar:	T°, ambient (8 a 25 °C)	Dispensable:	SI

Observaciones: PREVYMIS 480 mg 3 comp. 3.6190 g volum 3 comp= 5.8ml. Preparar 18 caps 0.322 ml per cápsula de letermovir Preymis. Exipient Celulosa microcristalina. Conté Lactosa en la cubierta extrema No cal 120 mg es pot fer mig comprim de 240 mg, utilitzant el dispositiu de tallar comprimits

Nivel de Riesgo: MEDIO
Elaboración: No estéril
Zona elabor.: LAB

Código: 954

	Cantidad comp.	Componente	Cantidad elabor.
DY	0.258 g Celulosa microcristalina	0,258 g	
SA	1.440 mg Preymis® 480 mg comp. recub. Merck	3 comp	

Composición

Componento	Cantidad elabor.
1-Balança Precisión Sartorius BP221S (lectura: 0,0001g - 220 g)	1. Pesar el LETERMOVIR i el CELULOSA MICROCRISTALINA.
1-Morter i pistil	2. Abocar el LETERMOVIR a dintre del morter, pulvendir fina que quedi una pols fina.
1-Encapsulador nº2	3. Afegir la CELULOSA MICROCRISTALINA al morter, poc a poc, fent diluccions gairebé irregulares.

4. Homogeneitzar.

5. Disposar les càpsules a l'encapsulador nº 2.

6. Omplir les càpsules afegint quantitats creixents i repartint la pols de manera homogènia.

7. Tancar les càpsules i buidar l'encapsulador.

8. Eliminar la pols que pugui quedar adherida a les càpsules.

9. Realitzar el control d'uniformitat de massa.

10. Envassar i etiquetar.

Envasado: Cantidad a elaborar, 18 cápsulas repartidos en 1 Terrina 100 g con 32 cáps cada uno.



**CONGRESO
NACIONAL**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

MÁLAGA 15-17 OCT 25

Letermovir : interacciones y precauciones

Letermovir y:	Concentraciones IS	Letermovir	Recomendación
Ciclosporina	Aumento	Aumento	Disminuir dosis letermovir. TDM ciclosporina
Tacrolimus	Aumento	Igual	TDM tacrolimus
Inhibidores mTor	Aumento	Igual	TDM inhibidores mTor
Micofenolato	Igual	Igual	No requiere ajuste

Letermovir no es eficaz contra otros herpesvirus. Se debe utilizar la profilaxis con aciclovir si estuviera indicada dicha prevención.

Mielotoxicidad: Ganciclovir/Valganciclovir y Cotrimoxazol

Fechas	Dia postTX	Neutrofilos(X109/L)	Leucocitos (X109/L)
03/06/2025	0	5.3	6.77
10/06/2025	7	4	5.65
03/07/2025	30	3.4	4.48
21/07/2025	48	1.2	3.09
04/08/2025	62	0.8	1.77
17/08/2025	75	1.9	3.59
08/09/2025	97	2.4	3.76
17/09/2025	106	3.1	5.56

CAMBIO de VGC a LETERMOVIR
Y de cotrimoxazol a
PENTAMIDINA NEBULIZADA

Dia +62 de tratamiento:

Neutròfils $\downarrow\downarrow$ **0.8**

$\times 10^9/L$ **1.5 - 5.0**

Leucòcits $\downarrow\downarrow$ **1.77**

$\times 10^9/L$ **7.50 - 13.50**

MONITORIZACIÓN: CMV-ADNemia

Citomegalovirus. Detecció quantitativa per PCR en temps real. Sang total					Negatiu UI/mL						Negatiu UI/mL
--	--	--	--	--	---------------	--	--	--	--	--	---------------

Determinación cada 1-2 semanas

We suggest monitoring for CMV DNAemia during prophylaxis due to the higher incidence of breakthrough CMV infection in pediatrics (weak, low; Table 12). Data are too limited to suggest a specific frequency of monitoring. Individual centers need to decide on CMV DNAemia threshold to switch from prophylaxis to treatment dosing according to risk stratification of the individual, assay, and type of blood sample.

- c. Se debe mantener la profilaxis antiviral hasta el tercer mes posttrasplante e iniciar monitorización mediante la determinación de PCR a CMV en ese momento y de forma mensual hasta completar los 12 meses post transplante. Posteriormente se monitorizará cada 2-3 meses (coincidiendo con las visitas).

MONITORIZACIÓN: CMV-CMI

There is insufficient evidence to recommend the use of CMV-CMI to guide prevention or treatment decisions in children. No studies have shown that routine monitoring of



Sapere Aude

Reflexión ante nuevos retos

70

CONGRESO
NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

MÁLAGA 15-17 OCT 25



Gracias

correoautoría@gmail.com