



Mirian Fernández Alonso

Aproximación al estudio de coste-efectividad de la inclusión de la monitorización de la respuesta inmune celular específica frente a CMV como guía para el manejo de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados

Fernández Alonso M¹, Rodríguez Macías AI²

¹Servicio de Microbiología Clínica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra

²Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

Dirección para correspondencia: mferalon@unav.es

Resumen

Introducción: La infección por citomegalovirus (CMV) es una frecuente complicación en el trasplante. El manejo de los pacientes se basa en el perfil serológico donante-receptor. Existen ensayos disponibles para monitorización de la respuesta inmune celular específica frente a CMV. Su incorporación a la predicción del riesgo de infección podría ser coste-efectiva frente solo serología.

Objetivos: Realizar una búsqueda bibliográfica de estudios económicos en prevención, diagnóstico, seguimiento y/o tratamiento de infección por CMV en trasplante. Plantear un estudio de coste-efectividad de la incorporación de la respuesta celular específica (QuantiFERON-CMV) como medidor del riesgo de infección que pueda guiar el seguimiento.

Métodos: La población del estudio fueron trasplantados de órgano sólido en la Clínica Universidad de Navarra en 2005-2006. Para el estudio económico se aplicaron probabilidades de infección y enfermedad descritas en la bibliografía, tarifas de nuestro centro y datos bibliográficos.

Resultados: El estudio de minimización de costes aplicando probabilidades de infección de la bibliografía mostró que la reducción de dos cargas virales de CMV en la monitorización de los pacientes con prueba QuantiFERON positiva permitiría la inclusión de dicha prueba en el cribado de los pacientes con serología CMV positiva sin un aumento en el coste de pruebas durante su seguimiento.

Conclusiones: La incorporación de detección de inmunidad celular específica frente a CMV en el cribado de riesgo de pacientes en protocolo de trasplante puede permitir un seguimiento, los mismos según el estado inmunológico y el riesgo de enfermedad por CMV, de forma segura y sin incremento de costes.

Palabras clave: Citomegalovirus; Trasplante; Monitorización; Interferón CMV; Coste-efectividad.

Inclusion of monitoring CMV specific cellular immune response as a guide in the management of CMV disease in transplanted patients: an approach to cost-effectiveness study

Abstract

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) infection is a frequent complication in transplant. The management of the patients is based on the donor-recipient serological profile. Several monitoring CMV specific immune response assays are currently available. Their inclusion in predicting the risk of infection could be cost effective comparing to only serology.

Objectives: The first objective was to perform a bibliographic search of economic studies in prevention, diagnosis, management and treatment of CMV infection in transplant. The second one was to perform a cost-effectiveness study of including CMV specific immune response assays (QuantiFERON-CMV) as a predictor of the risk of infection in order to guide the management of patients.

Methods: A group of *Clínica Universidad de Navarra* solid organ transplanted patients from 2005 to 2006 were studied. For the economical study, the probabilities of infection described in the bibliography, the price lists of our centre and other bibliographic data were applied.

Results: Applying the probabilities of infection to our patients the minimizing costs study showed that reducing CMV viral load tests by two in patients with a positive test could allow us to include that test in the screening of the patients together with serology in anti-CMV positive patients without cost increase during the monitoring.

Conclusions: The inclusion of the detection of CMV specific cellular immune response in the screening of the risk of patients in transplant protocols could improve the management of CMV infection and disease in a safe way and without cost increase.

Keywords: Cytomegalovirus; Transplant; Monitoring; CMV interferon; Cost-effectiveness.

Introducción y antecedentes

La infección por Citomegalovirus (CMV) continúa siendo una de las mayores complicaciones en los receptores

de trasplante de órgano sólido, siendo en estos pacientes una importante causa de morbilidad y mortalidad asociada tanto a enfermedad invasiva por CMV como a los efectos modula-

torios que produce en el sistema inmune.

Al igual que otros miembros de la familia de los herpesvirus, el CMV produce infección primaria muy tempranamente en la infancia en un porcentaje muy elevado de la población. Puede producir infección persistente, infección recurrente y puede también quedar latente en el organismo y reactivarse en estados de supresión del sistema inmune. Además, es posible la reinfección por cepas diferentes de virus.

Se define replicación o infección como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales o de ácidos nucleicos (ADN o ARN) en algún líquido o tejido. Se denomina viremia al aislamiento de CMV a partir de sangre, antigenemia a la detección del antígeno pp65 en leucocitos de sangre periférica, ADNemia y ARNemia a la detección de ADN o ARN, respectivamente. Se considera enfermedad por CMV cuando el paciente infectado presenta síntomas o signos (síndrome viral o afectación visceral). El síndrome viral se define por la presencia de fiebre > 38 °C (durante al menos dos días en un periodo de cuatro días), asociada a la presencia de leucopenia, trombocitopenia o elevación de transaminasas, junto con la detección de infección por CMV en sangre. La afectación visceral por CMV se manifiesta por síntomas y signos en el órgano afectado. Las afectaciones viscerales más comunes son la neumonía, la enfermedad digestiva, la hepatitis, la encefalitis, la retinitis, la nefritis, la cistitis, la miocarditis y la pancreatitis. Se considera enfermedad probable la presencia de síntomas clínicos compatibles junto con la presencia de replicación viral.

Tradicionalmente el riesgo de infección por CMV en receptores de trasplante de órgano sólido se ha basado

en marcadores clínicos, como el perfil serológico de donante y receptor, el órgano trasplantado, el tipo y la intensidad de la terapia inmunosupresora adicional administrada previa al trasplante y la coinfección con otros herpesvirus como el virus herpes simple². De esta manera, dichos parámetros se han utilizado para diseñar la estrategia de prevención de la enfermedad por CMV^{1,3}. La serología de CMV se ha asumido como marcador sustitutivo de la presencia de inmunidad celular específica frente al virus. Como consecuencia, se ha considerado que receptores seronegativos para CMV (R-) carecen de inmunidad específica y por lo tanto tienen alto riesgo de sufrir replicación de CMV cuando reciben un órgano de un receptor seropositivo para CMV (D+/R-), siendo recomendado en estos pacientes el protocolo de profilaxis antiviral frente a CMV. Por el contrario, receptores seropositivos para CMV (R+) se consideran poseedores de inmunidad específica y por tanto con riesgo intermedio de replicación de CMV después del trasplante. En su caso, la profilaxis antiviral se sustituye en los protocolos por la monitorización después del trasplante y la aplicación de terapia solo cuando se detecta replicación significativa, aunque no haya síntomas, lo que se denomina terapia anticipada.

El grupo de pacientes clasificados como de alto riesgo incluiría los receptores seronegativos de donantes seropositivos (D+/R-), los receptores seropositivos (R+) en los que se ha aplicado la terapia de inducción con globulinas anti-timocíticas y los trasplantados de pulmón, así como de intestino y páncreas, independientemente del estado serológico de donante y receptor. El resto de los trasplantados de órgano sólido se incluirían dentro de los de riesgo moderado de infección por CMV.

Esta clasificación de los pacientes ha guiado tradicionalmente las diferentes estrategias de prevención, manejo y tratamiento de la infección por CMV, siendo la profilaxis universal y la terapia anticipada las estrategias más usadas. Los antivirales disponibles y con mayor actividad frente a CMV hasta el momento son ganciclovir intravenoso y valganciclovir (de administración oral). La profilaxis universal consiste en la administración de antiviral a dosis efectivas durante 100 días a todos los receptores de alto riesgo, no existiendo sospecha clínica ni microbiológica. Se ha asociado a un 50-80% de reducción de incidencia de la enfermedad. En la terapia anticipada los pacientes solamente son tratados cuando hay evidencia replicación asintomática de CMV, detectada mediante la monitorización con antigenemia o carga viral de CMV (ADNemia o RNAemia), por encima de un punto de corte establecido. Una tercera estrategia, no recomendada por las guías de manejo y tratamiento, es el tratamiento restringido a la aparición de signos y síntomas de la enfermedad por CMV, por su falta de eficacia y alto riesgo para los pacientes¹.

La profilaxis universal tiene la ventaja de que puede prevenir también la reactivación de otros herpesvirus, pero tiene las desventajas de la toxicidad, el posible desarrollo de resistencias de CMV a los antivirales, el coste y el retraso en el desarrollo de episodios de CMV, que se pueden producir al finalizar la profilaxis⁴⁻⁶. De hecho, a pesar de que algunos ensayos sugieren la reducción de enfermedad por CMV al prolongar la profilaxis a 200 días, hay autores que ponen en duda la seguridad y coste de esta aproximación⁵. La terapia anticipada puede reducir el riesgo de toxicidad y el coste de los antivirales, aunque las condiciones de logística que requieren en el centro hacen que su establecimiento y aplicación sea más complejo.

Los marcadores clásicos empleados en la monitorización, como son la antigenemia (pp65) y la carga viral de CMV (ADNemia), dependen de los dos factores envueltos en la patogénesis del virus (el virus y el sistema inmune), ya que tanto la replicación como la enfermedad dependen de su interacción. Hay evidencias que permiten formular la hipótesis de que el riesgo de replicación de CMV se podría personalizar según la definición de un "balance patogénico individual"⁷. Algunos estudios de biodiversidad de cepas de CMV en la infección y la demostración de infecciones múltiples por distintos genotipos en al menos la mitad de los pacientes trasplantados, más frecuente en los pacientes D+/R+, asociándose además a mayores cargas y aclaramiento viral más lento², apoyan la necesidad de basar el estudio del riesgo en parámetros inmunológicos específicos y revisar los grupos en los que recomienda la aplicación de estrategias de profilaxis.

Aunque parece posible la implantación de una medicina personalizada en el caso de la infección por CMV mediante una terapia individualizada basada en la profilaxis solo en pacientes de alto riesgo y la eliminación de la terapia en los pacientes de bajo riesgo, la serología previa y los protocolos actuales de monitorización no permiten dar suficiente información sobre el riesgo⁸. De hecho, ya hay autores que han destacado la necesidad de incluir factores de riesgo adicionales a los incluidos en la práctica habitual para el diseño de estrategias profilácticas⁹.

La monitorización inmune frente a CMV podría ayudar a predecir el riesgo de infección por CMV en cada paciente y guiar la profilaxis y el tratamiento anticipado. De hecho, se ha demostrado que tanto factores relacionados con la respuesta inmune innata (polimorfismos en TLRs o las células *natural killer*)

como con la inmunidad adaptativa (células B productoras de anticuerpos neutralizantes y respuesta de células T CD4+ y CD8+) juegan un papel importante en la respuesta frente a CMV⁷.

Existen varios ensayos comerciales disponibles en el mercado para el estudio y monitorización de la respuesta inmune celular de tipo CD4+ y/o CD8+ frente a CMV, todos ellos basados en la detección de la producción de distintas citoquinas y su detección mediante técnicas de ELISA, tinción de clones de linfocitos estimulados (ELISPOT) o citometría de flujo⁷. Los métodos se diferencian en la variedad de citoquinas y tipos celulares que detectan, siendo además diferente la complejidad en cuanto a su realización, los requerimientos de instrumentación y la posibilidad de ser llevados a cabo en cualquier centro¹⁰.

El ensayo QuantiFERON-CMV (Cellestis Ltd., Melbourne, Australia) detecta la respuesta de linfocitos T CD8+ específicos de CMV mediante la medida de la producción de interferón g (IFN-g) después de la estimulación con epítomos de restricción HLA de clase I definidos de células T CD8+ frente a CMV. Los 22 epítomos de CMV que incluye este ensayo son derivados de diferentes antígenos de CMV, incluyendo pp65, pp50, la glicoproteína (gB) y el antígeno inmediatamente temprano (IE-1)¹⁰. Se ha descrito en pacientes con VIH y una historia de infección por CMV una respuesta celular específica CD8+ disminuida, incluso en el contexto de una recuperación de la respuesta CD4+, así como la utilidad de este ensayo, encontrando similares respuestas a las detectadas mediante la tinción de citoquinas intracelulares. Esta buena correlación de resultados puede deberse a que este ensayo contiene mayor número de epítomos y a que se mide la cantidad total de IFN producido, que puede ser

tanto por el mayor número de células productoras como por la cantidad producida por cada una¹¹. Ello puede ser una ventaja con respecto a otras técnicas, como el ensayo ELISPOT-IFN-g. Otro estudio realizado en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha demostrado también una buena correlación con la tinción de citoquinas intracelulares por citometría de flujo, aunque con una reducción en sensibilidad¹².

Las dos aproximaciones a la prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV después del trasplante (profilaxis universal y terapia anticipada) suponen un aumento en el coste del manejo de los pacientes trasplantados de órgano sólido, que unas veces repercute en mayor manera en los pacientes y otras en el sistema sanitario, según las políticas sanitarias de cada país¹³.

Los estudios de coste efectividad se basan en el estudio de la eficacia (cuando su medida está hecha en condiciones ideales y es independiente de los recursos), efectividad (cuando la medida del impacto se hace en condiciones habituales) y eficiencia (cuando se tiene en cuenta los recursos de los que se dispone, como medida relativa entre los resultados y los recursos). Pueden ser aplicados al uso de medicamentos en tratamientos e intervenciones sanitarias, pero también a la utilización de otras tecnologías sanitarias, como las pruebas diagnósticas para prevención, cribado, diagnóstico y monitorización de enfermedades.

En los estudios de coste-efectividad se requiere una previa evaluación del coste de la enfermedad, que depende de la incidencia y de la prevalencia, y que varían según el tipo de patología, tratamientos, cronicidad y según si son prevenibles o no. El acceso al estudio de costes puede ser unitario,

por sumatorio de los gastos por paciente, o totales, cuando se deducen los costes individuales por división a partir de los gastos totales de la población. Los costes han de incluir tanto costes fijos como variables.

Mientras que en la evaluación de la utilidad diagnóstica no se incorporan costes ni beneficios en la calidad de vida, el valor añadido de los beneficios en salud tampoco tiene en cuenta los costes. Por ello, la mejor aproximación para una evaluación económica de una tecnología sanitaria determinada es el coste-efectividad incremental, que tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud. Las medidas de efectividad pueden ser genéricas, más centradas en perfiles de salud y utilidades, o específicas, más utilizadas en ensayos clínicos, como la calidad de vida.

Los estudios se pueden llevar a cabo basados en ensayos clínicos o mediante la elaboración de modelos. Estos modelos se pueden hacer a partir de datos de pacientes individuales, mediante la técnica de simulación aplicando distribuciones de los distintos parámetros, o por meta-regresión con datos agregados obtenidos a partir de diferentes estudios.

Existen menos estudios de coste-efectividad de pruebas diagnósticas que de tratamientos.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La utilización de la medida de la respuesta inmune celular de linfocitos CD8+ específica frente a CMV previamente al trasplante además de la detección de anticuerpos, para estimar el riesgo de infección por CMV y para guiar el manejo de los pacientes trasplantados

después del trasplante mediante profilaxis o tratamiento anticipado, puede ser coste efectiva frente a la utilización únicamente de la serología.

Objetivos

Realizar una búsqueda bibliográfica de los estudios económicos y en concreto de coste-efectividad descritos en la literatura en la prevención, diagnóstico, seguimiento y/o tratamiento de la infección por CMV en pacientes trasplantados u otro tipo de enfermedades producidas por CMV.

Realizar o plantear un estudio de coste-efectividad de la incorporación de una técnica de medida de respuesta celular específica (QuantiFERON-CMV) como medidor pronóstico del riesgo de infección por CMV que pueda guiar el seguimiento de los pacientes trasplantados. Esto se realizará aplicando los datos encontrados en la bibliografía sobre probabilidad y riesgo de infección asociada a los resultados de la respuesta celular específica detectada mediante QuantiFERON a una población de pacientes trasplantados en nuestro hospital a los que se hizo seguimiento y se aplicó profilaxis de manera convencional, basada en pruebas serológicas.

Material y métodos

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica fue realizada en PubMed. Las condiciones de búsqueda se centraron en los conceptos de efectividad, costes, coste-efectividad, citomegalovirus, respuesta inmune celular, monitorización, profilaxis y tratamiento.

Población del estudio

Se incluyeron de forma prospectiva en nuestro estudio los pacientes trasplantados

de órgano sólido en la Clínica Universidad de Navarra (CUN) entre febrero de 2005 y 10 de octubre de 2006. Se dividieron los pacientes en tres grupos, de acuerdo con el riesgo de presentar infección por CMV, según criterios serológicos: bajo riesgo (D-/R-), riesgo moderado (D+/R+ y D-/R+) y alto riesgo (D+/R-). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital y se solicitó un consentimiento informado a los pacientes. De cada paciente se recogieron datos demográficos, tipo de órgano trasplantado, fecha del trasplante, estado serológico frente a CMV, tipo de inmunosupresión, motivo del trasplante, sexo del donante, edad y causa del fallecimiento, fechas de muestreo y resultados.

Profilaxis, monitorización y tratamiento

Los pacientes de alto riesgo (D+/R-) recibieron profilaxis frente a CMV según el protocolo establecido por la unidad correspondiente, con ganciclovir o valganciclovir. La estrategia usada para la prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV en el resto de los pacientes fue el tratamiento anticipado, guiado por antigenemia. Los pacientes que recibieron profilaxis universal también fueron monitorizados y se aplicó tratamiento anticipado en caso de resultado positivo de antigenemia, tras la revisión de signos y síntomas asociados, así como otras pruebas de laboratorio.

Para cada paciente, el periodo de monitorización se inició desde el primer día postrasplante, hasta la muerte del paciente o finalización del estudio. Para ello se elaboró un calendario de seguimiento con la recogida seriada de muestras, acordada con los médicos responsables, de manera que se adecuara a las visitas médicas.

Pruebas de laboratorio y monitorización virológica

La monitorización de la infección por CMV se realizó de forma prospectiva con antigenemia, mediante extracción de la capa leucocitaria, y realización de inmunofluorescencia indirecta frente a antígeno pp65 de CMV (Invitrogen, Light Diagnostics) sobre un número ajustado de células y expresión del resultado como número de células positivas/200,000 leucocitos de sangre periférica.

A lo largo del estudio se realizó también, aunque de forma retrospectiva, la determinación de la carga viral de CMV en plasma mediante una técnica de PCR en tiempo real, eligiendo como diana un fragmento de 72 pb del gen UL 123 de CMV (exón 4, GenBank no. 29785.1), utilizando como cebadores y sonda los descritos en la bibliografía¹⁴.

Árbol de decisión

Se ha elaborado un árbol de decisión para aplicar la población y las distintas probabilidades. Los pacientes estudiados serán los de la cohorte del estudio, pero en la rama que incluye la prueba de QuantiFERON en el cribado del riesgo y guía de profilaxis y/o tratamiento anticipado, se aplicarán las probabilidades de infección por CMV y de enfermedad por CMV descritas en sendas referencias bibliográficas^{15,16}.

Estudio de costes

En el estudio de costes de las pruebas diagnósticas se han utilizado las tarifas de las mismas en nuestro centro, que incluyen el consumo de recursos y los costes unitarios de estas, aplicado a la media de pruebas por paciente monitorizado (9+/-3 por paciente). Se unificarán los costes de los tratamientos

utilizando uno de los dos antivirales, ya que tienen similar eficacia y seguridad y se usan indistintamente. Al no haberse recogido la duración de los tratamientos, se asume una duración de los mismos descrita en la bibliografía procedente de un hospital español. En dicho estudio los costes de Ganciclovir secuencial y valganciclovir, teniendo en cuenta los gastos de administración, cultivo del catéter y efectos adversos en el caso de Ganciclovir, resultan bastante similares aunque favorables a valganciclovir¹⁷. Dado que se desconoce el peso de los pacientes, el cálculo de los tratamientos para ganciclovir se ha realizado asumiendo un peso medio de 70 kg/paciente y se ha contrastado luego con bibliografía. Se asumen así mismo similares costes de terapia inmunosupresora.

Resultados

Búsqueda bibliográfica

Se revisaron una gran parte de los trabajos encontrados de estudios de efectividad y coste-efectividad en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados de órgano sólido.

Existen estudios que abordan la efectividad de la terapia anticipada en trasplantados de riñón, guiada por antigenemia¹⁸ y en trasplante de hígado, incluidos pacientes de alto riesgo, para prevención de enfermedad por CMV¹⁹.

La efectividad de la profilaxis con antivirales ha sido ampliamente estudiada. En pacientes trasplantados de riñón e hígado, la profilaxis con Ganciclovir resultó más efectiva en D-/R- que en D+/R-, pero solo se hace referencia al impacto de la Infección por CMV en el rechazo del injerto, lo cual supondría un aumento del coste

de la enfermedad²⁰. Otros trabajos más completos han comparado la efectividad de la profilaxis con valganciclovir o ganciclovir en TOS según el riesgo por falta de emparejamiento serológico entre donante y receptor, siendo la incidencia de enfermedad mayor en los D+R-, aunque no significativa. Esta se desarrolla más tarde en el tiempo de forma significativa, aunque tiende a ser no invasiva, sin significación clínica y sin riesgo de la vida⁶. Posteriormente se ha estudiado la efectividad de la profilaxis con valganciclovir y la monitorización durante 3 meses más cada 15 días y se estudió el desarrollo de un episodio tardío de enfermedad por CMV, con un punto de corte para el tratamiento de 10 000 copias/ml. En cuanto a la detección de ADN en sangre, no hubo diferencia significativa entre los receptores seronegativos (D+R-) y los positivos pero sí hubo diferencia significativa entre ambos en cuanto al desarrollo de enfermedad por CMV y la necesidad de tratamiento, siendo un 54% de los receptores seronegativos los que desarrollaron enfermedad. Los autores sugieren que la profilaxis frente a CMV no es útil en trasplantados receptores seropositivos y que necesita ser evaluada en los receptores negativos²¹.

En los estudios comparativos de la efectividad de la terapia anticipada frente a la profilaxis antiviral, algunos autores recomiendan la terapia anticipada en lugar de la profilaxis, por la aparición de enfermedad tardía por CMV en TOS, proporcionalmente a la duración de la profilaxis y a la potencia del antiviral. Cuanto mayor es la duración de la profilaxis mayor proporción de pacientes desarrollan enfermedad invasiva por CMV aunque el riesgo de mortalidad es independiente de la existencia de un CMV tardío. Por otra parte, la prolongación de la profilaxis puede tener también implicaciones en la recuperación de respuestas T linfocitarias²². Otros

estudios, que se han centrado más en la incidencia de la enfermedad por CMV, estudiando eventos tempranos y tardíos en terapia anticipada frente a profilaxis, también observaron que la enfermedad por CMV tardía aparece solo en pacientes que recibieron profilaxis (después de 9 meses)⁴.

En cuanto a la efectividad de la técnica de QuantiFERON como predictor de alto riesgo de infección por CMV en pacientes trasplantados, destacamos un estudio multicéntrico de cohorte en el que se administró profilaxis de tres meses y se realizó el test de QuantiFERON a 0, 1 y 2 meses tras la profilaxis. El seguimiento fue de 12 meses tras el trasplante (9 meses tras la profilaxis). El evento estudiado fue la enfermedad por CMV. Pacientes con QuantiFERON positivo tuvieron menos incidencia de infección que aquellos con valores negativos e indeterminados (6,4% frente a 22,2% frente a 58,3%, respectivamente). Los valores predictivos positivo y negativo para protección de infección por CMV fueron 0,90 y 0,27, respectivamente²³. Lisboa *et al.* estudiaron la inmunidad mediada por células en receptores de trasplante que desarrollaron viremia asintomática de bajo nivel que no requirió terapia antiviral. Estos resultados sugieren que la inmunidad mediada por células desarrollada de forma precoz en la infección puede ser útil para predecir la progresión frente al aclaramiento viral espontáneo, ayudando a la toma de decisiones de administrar terapia antiviral y al refinamiento de las estrategias de prevención. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (26/29) eran de riesgo moderado. También compararon distintos puntos de corte para la técnica, siendo los óptimos 0,1 y 0,2 UI/ml. En este estudio el 92,3% de los pacientes con inmunidad celular mediada (ICM) con resultado positivo (reactivos) desarrollaron un aclara-

miento espontáneo del virus, mientras que solo el 45.5% de los pacientes con ICM con resultado negativo (no reactivos) aclararon el virus espontáneamente ($p=0.004$). Además, la producción absoluta de IFN- γ en los pacientes que aclararon espontáneamente el virus fue superior en todos los puntos a los de aquellos que no lo aclararon²⁴.

El estudio más antiguo de costes de profilaxis de la infección por CMV se realizó con pacientes trasplantados de pulmón. En él comparan la profilaxis durante cinco meses frente a tres meses. Con una profilaxis prolongada las tasas de infección se reducen un 50% y se retrasa la producción del primer episodio de infección, aunque no se evita. El mayor coste de antiviral, además del uso más prolongado de catéteres venosos centrales, podría favorecer la recomendación de un régimen más corto²⁵. En un estudio comparativo de eficacia y coste, pero no de coste-efectividad, se observaba cómo la terapia anticipada es tan eficaz y menos cara que la profilaxis para prevención de infección por CMV en trasplantados de pulmón. La monitorización se realizaba mediante antigenemia con criterio de tratamiento si el resultado era de más de 25 células positivas en 100 000 leucocitos de sangre periférica. En el estudio, la antigenemia falló en predecir la enfermedad en cinco de 19 pacientes, casi tantos como la incidencia (6/19); esto podría ser debido al punto de corte de antigenemia elegido para el tratamiento. El ahorro por paciente al utilizar la terapia anticipada fue de 2569 \$²⁶.

Los estudios más sistemáticos de valoración de costes de la enfermedad por CMV son más recientes. Uno de los primeros de este estilo fue un estudio de los costes de predicción, probabilidad, consecuencias y tratamiento de la infección por CMV, bajo las guías de consenso canadienses, realizado en

270 pacientes, guiados por la monitorización mediante antigenemia (detección de antígeno pp65 de CMV). El trabajo incluye un estudio completo de costes y cuidados. Estudian la media de costes totales y el rango entre los más (D-/R-) y los menos económicos (D+/R-). Los autores concluyen que la extensión de la profilaxis a los R+ supondría un significativo incremento de los costes para una reducción absoluta de un 4% en la enfermedad o síndrome por CMV²⁷.

Otros autores han realizado un análisis comparativo de costes en la profilaxis en trasplante de órgano sólido D+/R- de alto riesgo desde la perspectiva del Sistema Español de Salud, comparando el uso secuencial de ganciclovir intravenoso seguido de oral (ganciclovir secuencial) frente a Valganciclovir oral. Utilizan costes descritos en la literatura y los obtenidos de registros de 88 pacientes de 9 hospitales españoles. Aportan datos del coste medio por paciente tratado Ganciclovir secuencial IV + oral (3715 €), que incluye tratamientos con anti-CMV IgG (31 373 €), gastos de administración (401 €), gastos de cultivos de catéter (13,64 €) y efectos adversos relacionados con el uso del catéter (3,30 €). Aportan también el coste del uso de valganciclovir oral (3295 €). Los resultados del análisis de sensibilidad no mostraron diferencias en costes al variar duración y dosis, medicaciones concomitantes y efectos adversos, en ambos casos. Valganciclovir resulta tan económico como el Ganciclovir secuencial, siendo la forma de administración más conveniente¹⁷.

Otro estudio ha medido la eficacia clínica y el impacto fármaco económico de la terapia anticipada frente a la profilaxis universal en pacientes de riesgo moderado de infección, específicamente en receptores seropositivos R+. En dicho estudio un una cohorte de un

año recibió profilaxis durante un 90 días y otra cohorte similar fue monitorizada mediante PCR cada 15 días durante los tres primeros meses, luego cada mes y finalmente al año, analizándose los costes. Se detectaron tres casos de síndrome por CMV en cada grupo y solo un paciente en el grupo de terapia anticipada desarrolló enfermedad. Un 37% de los pacientes que recibieron terapia anticipada desarrollaron ADNemia frente a los 68% entre los que recibieron profilaxis. Los costes de personal y laboratorio fueron mayores en el grupo de terapia anticipada, mientras que los de medicación fueron mayores en el grupo de profilaxis, según la distribución de costes, porque en el caso de la profilaxis los costes recaen sobre el paciente mientras que en la terapia anticipada recaen sobre el sistema de salud. Sin embargo, los costes totales de ambas estrategias resultaron similares. Los autores reconocen una deficiencia en su estudio, pues no se incluye la monitorización después de la profilaxis en el grupo de profilaxis²⁸.

Se ha descrito también un estudio de costes comparando profilaxis y terapia anticipada en dos distintos escenarios, el primero con profilaxis universal con valganciclovir a todos los trasplantados y el segundo con una estrategia combinada de profilaxis universal con valganciclovir solamente a los pacientes con perfil serológico D+/R- y terapia anticipada a los pacientes R+. El estudio sugiere que la estrategia combinada puede resultar de menor coste, aunque no se ha tenido en cuenta el riesgo de episodios de enfermedad tardía por CMV después de la profilaxis, teniendo en cuenta la elevada proporción de pacientes R- en el estudio (50%)²⁹. Estudios similares han valorado el impacto farmacoeconómico de diferentes regímenes de prevención de infección por CMV en trasplantados renales. En un metaanálisis

basado en dos ensayos en los que se comparan, por una parte, la profilaxis de tres meses con ganciclovir oral frente a valganciclovir oral y frente a la terapia convencional basada en síntomas clínicos y, por otra parte, la profilaxis de tres meses con valganciclovir con la terapia anticipada con valganciclovir guiada por ADNemia. En la comparación, la terapia convencional basada en síntomas clínicos resulta la más cara mientras que la profilaxis con Valganciclovir resulta la más económica ($P < 0,001$). En estos estudios, sin embargo, tampoco llevaron a cabo monitorización después de la profilaxis³⁰.

En cuanto a los estudios de coste-efectividad de la enfermedad por CMV, el más antiguo estudia la estrategia de profilaxis con Ganciclovir oral diario frente a un test de PCR cada tres meses, en pacientes VIH con CD4 ≤ 50 y con serología frente a CMV positiva. Utilizan el modelo de Markov y datos publicados. El coste efectividad es de 1 762 517 \$ por año de vida ganado en la terapia preventiva con Ganciclovir y de 495 158 \$ en el caso de la monitorización mediante PCR y tratamiento en caso de PCR positiva. En definitiva, no resulta coste efectiva ninguna de las dos intervenciones en pacientes con VIH avanzado, por los bajos beneficios y los altos costes³¹.

El primer estudio de coste efectividad de la infección por CMV realizado en pacientes trasplantados de riñón no se expresa en unidades convencionales QALYs, sino que valora la prevención de rechazo y de complicaciones infecciosas. Estudia dos cohortes, en una de las cuales se aplica el protocolo convencional que combina profilaxis universal en pacientes D+/R- con terapia anticipada en el resto de los pacientes y en la otra cohorte se aplica profilaxis universal a todos los pacientes, con un seguimiento de los pacientes durante

12 meses. El estudio tiene en cuenta los costes del sistema de contabilidad del hospital para las estancias hospitalarias y las tarifas oficiales para consultas externas. Las características basales del *status* serológico no fueron relevantes para el estudio de coste-efectividad. La reducción de rechazos y de infecciones por CMV y de días de ingreso hospitalario, así como de las consultas externas fue significativa en todos los pacientes para el grupo que recibió profilaxis universal y la reducción de readmisiones no significativa. En estos pacientes el coste por paciente fue mayor, menores los costes por rechazo, menores los costes de tratamiento y los costes por visitas. En cualquier caso, los costes de 1 año de tratamiento se redujeron con la profilaxis universal en todos los pacientes pero de forma no significativa³².

Algunos autores refuerzan la necesidad de realizar ensayos prospectivos aleatorizados en los que se estudie el impacto directo e indirecto de los efectos en la calidad de vida del paciente trasplantado de órgano sólido y de células progenitoras³³.

Luan et al. han realizado un estudio de coste-efectividad sobre un total de 222 pacientes trasplantados de alto riesgo D+/R- comparando seis meses frente a tres meses de profilaxis con Valganciclovir oral, con un seguimiento de 12 meses tras finalizar la profilaxis, para detectar enfermedad tardía por CMV. La reducción del riesgo de enfermedad por CMV fue estadísticamente significativa para el grupo que recibió seis meses de profilaxis, pero no la reducción de la infección. Seis meses de valganciclovir, combinado con una determinación de carga viral de CMV al final de la profilaxis, supone un coste efectividad incremental de 8304 \$ por año de vida ganado, 34 362 \$ por infección evitada y 16 215 \$ por enfermedad evitada, frente a tres meses de profilaxis³⁴.

Posteriormente, otro grupo realizará otro estudio de coste-efectividad, también bajo la perspectiva económica americana, basado en un ensayo clínico y en una cohorte de 10 000 pacientes trasplantados renales de alto riesgo D+-R-, comparando la profilaxis con Valganciclovir durante tres y seis meses, seguidos durante un año y extendido su seguimiento a cinco y diez años. Los datos de calidad de vida que utilizan se basan en la literatura. Según sus resultados, seis meses de profilaxis es coste efectivo frente a tres meses con un coste-efectividad incremental de 14 859 \$ a cinco años, resultando también coste efectivo a los diez años³⁵.

En cuanto a la comparativa de estrategias de profilaxis y tratamiento de pacientes trasplantados, el grupo del Luan hace un estudio comparando la profilaxis universal frente a la terapia anticipada en el manejo de la infección por CMV en trasplantados de riñón de riesgo moderado, con receptores seropositivos (R+). La metodología está basada en un árbol de decisión, el modelo transicional de Markov, incremento de coste efectividad y análisis de sensibilidad. Reportan una incidencia menor de infección en los pacientes con profilaxis (4,1%) respecto a los manejados con terapia anticipada (55,5%). La profilaxis universal supone mayores costes directos (1464 \$), pero menos indirectos (7,309 \$) y resultó en una ganancia neta de 0,209 QALY por paciente en un periodo de diez años. Así, la profilaxis universal dominó salvando 27 967 \$ por un QALY ganado y es recomendada como la aproximación preferida, por ser clínicamente efectiva y coste efectiva. Los datos son susceptibles de variación según el grado de enfermedad e infección³⁶.

Existen estudios de coste-efectividad de pruebas diagnósticas relacionado

con la infección por CMV, pero no realizados en población de pacientes trasplantados. Uno de ellos estudia el coste-efectividad en pruebas para el diagnóstico de infección por CMV en neonatos, comparando dos combinaciones de pruebas serológicas y de pruebas de biología molecular. La combinación de anti-CMV IgG + PCR proporcionó un 42,9% de las pruebas de PCR positivas mientras que la combinación anti-CMV IgM + PCR proporcionó 2,9% de las pruebas de PCR positivas, en los neonatos estudiados. La efectividad se calculó en porcentaje de casos diagnosticados, expresando el resultado como coste por caso diagnosticado. Los autores concluyen que la realización de PCR en niños con IgG positiva no es apta para ser realizada a larga escala, por no ser coste-efectiva³⁷.

Otros autores realizan un estudio de coste, impacto y coste efectividad de no vacunación frente a vacunación de mujeres adolescentes frente a CMV antes del embarazo, sobre 100 000 adolescentes. Se consideraron en el modelo eventos relacionados con la vacunación e infección congénita. La estrategia de vacunación cuesta 32,3 millones de dólares menos evitando niños con sordera, pérdida de visión o retraso mental y ocho muertes. Sin embargo, el modelo fue muy sensible a variaciones en la eficacia de la vacuna de forma que, si la eficacia vacunal fuera menor del 61%, no vacunar sería la estrategia preferida, por ser la más económica y sin cambios substanciales en beneficios clínicos³⁸.

No existen estudios de coste-efectividad de la utilización de la técnica de QuantiFERON como guía para el manejo de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, aunque sí se han hecho estudios de efectividad. Solamente hay un estudio de coste-efectividad de una técnica similar

QuantiFERON-TB, aplicada al cribado de tuberculosis como alternativa al cribado mediante el test de la tuberculina. Aunque la técnica diagnóstica es la misma, la enfermedad a cuyo diagnóstico contribuye es clínica y epidemiológicamente muy diferente por lo que el diseño del estudio no puede ser aplicado a la infección por CMV en el trasplante.

Estudio de monitorización

En la tabla 1 se muestra el estado serológico de los 72 pacientes del estudio y el régimen de inmunosupresión recibido, para los distintos pacientes trasplantados de riñón (TR), hígado (TH) o corazón (TC).

Se recogieron un total de 700 muestras, con una media de 11 ± 3 muestras a los TR, 9 ± 3 a los TH y 7 ± 4 a los TC. Los resultados del seguimiento virológico mediante antigenemia, así como las manifestaciones de la enfermedad por CMV se muestran en la tabla 2. En 55 pacientes (76%) no se detectó ningún episodio de infección en ningún momento del seguimiento, mediante la técnica de antigenemia y en los 17 restantes (24%) (8 TR, 5 TH y 4 TC) se detectó algún episodio de infección por CMV. De los 17 pacientes con infección, seis de ellos (35%) desarrollaron infección sintomática (enferme-

dad) (2 TR, 2 TH y 2 TC). En los 11 pacientes restantes (65%) no se detectaron síntomas ni signos de infección en ningún momento del seguimiento y se clasificaron los episodios como infección asintomática (seis TR, tres de TH y dos TC). De los pacientes que desarrollaron enfermedad, cinco (83%) desarrollaron un síndrome pseudomononucleósico y uno (17%) fue diagnosticado de probable enfermedad de órgano con afectación gastrointestinal (sin confirmación mediante biopsia).

En cuanto a la evolución postratamiento, en el 83% de los casos el tratamiento indujo una rápida disminución del número de células positivas y una buena evolución clínica, con resolución de la enfermedad. Solamente un paciente (17%) experimentó episodios recurrentes (dos episodios) de la infección en los días 126 y 190 postrasplante, después del diagnóstico de la primera infección.

En la tabla 3 se resumen los datos de los pacientes según su estado serológico. De los 65 (90%) pacientes catalogados como de riesgo intermedio para la enfermedad por CMV, 50 (77%) no presentaron infección ni enfermedad. Los 15 pacientes restantes (23%), tuvieron alguna antigenemia positiva durante el seguimiento (7 TR, 5 TH y 3 TC), de los cuales 11 (73%) fueron asin-

Tabla 1. Estado serológico por grupo de trasplante y protocolo de inmunosupresión

TOS	D-/R-	R+	D+/R-	Total	Inmunosupresión					
					MMF+TC	Ever+CsA	TCr	Otros	MMF+SRL	Total
TR	1 (3%)	29 (91%)	2 (6%)	32	21	11	0	0	0	32
TH	0	26 (93%)	2 (7%)	28	17	0	8	3	0	28
TC	1 (8%)	10 (83%)	1 (8%)	12	7	0	0	0	5	12
Total	2 (3%)	65 (90%)	5 (7%)	72	45	11	8	3	5	72

CsA: ciclosporina A; Ever: everolimus; MMF+TC: micofenolato; R: receptor; SRL: sirolimus; TC: trasplante de corazón; D: donante; TCr: tacrolimus; TH: trasplante de hígado; TOS: trasplante de órgano sólido; TR: trasplante de riñón.

Tabla 2. Incidencia de infección y síntomas de enfermedad por CMV por grupo de trasplante

TOS	Pacientes con infección				Pacientes sin infección	Total
	TOTAL	Asintomática	Síndrome viral	Infección tejidos		
TR	8 (25%)	6	2	0	24 (75%)	32
TH	5 (18%)	3	2	0	23 (82%)	28
TC	4 (33%)	2	1	1	8 (66%)	12
Total	17				55	72

TC: trasplante de corazón; TH: trasplante de hígado; TOS: trasplante de órgano sólido; TR: trasplante de riñón.

tomáticos y cuatro (27%) desarrollaron enfermedad. De los cinco (7%) pacientes de alto riesgo (D+/R-), tres (60%) no presentaron infección, mientras los otros dos restantes (40%), tuvieron alguna determinación positiva (TC y TR) y tenían además criterios de enfermedad. En ningún paciente del grupo de bajo riesgo se detectaron episodios de infección.

En la tabla 4 se muestra el cálculo de la aplicación de los datos de replicación de CMV, en un supuesto de que los pacientes de nuestro estudio hubieran sido estudiados mediante la técnica de QuantiFERON, aplicando los porcentajes de reactividad y replicación viral obtenidos por los autores del trabajo de referencia⁷.

Al no existir pacientes (D-/R-) en el estudio de referencia podríamos asumir que en esos pacientes la respuesta celular será negativa, así como la replicación de CMV; sin embargo, puede existir ex-

posición al virus por otras vías diferentes al injerto. Como se suelen catalogar estos pacientes como de riesgo bajo, hemos preferido unificarlos en el estudio junto a los R+, aunque en cualquier caso el número en nuestro estudio es bajo. La diferencia en la replicación calculada en nuestro estudio, según el trabajo de referencia, podría deberse tanto a estos dos pacientes como a la diferencia en los métodos utilizados para la detección de infección, así como a los puntos de corte aplicados.

Árbol de decisión

Se comenzó preparando un árbol de decisión con ambas alternativas y que recogiera todos los estados posibles en la infección por CMV en el paciente trasplantado. Se quiso tener en cuenta los siguientes parámetros recogidos en la tabla 5.

Habría que tener en cuenta también en el estudio la toxicidad asociada al

Tabla 3. Infección por CMV en los pacientes según estados serológico de receptor y donante

*	Pacientes sin infección	Pacientes con infección	Total
D-/R-	2 (100%)	0 (0%)	2 (3%)
R+	50 (77%)	15 (23%)	65 (90%)
D+/R-	3 (60%)	2 (40%)	5 (7%)
Total	55	17	72

D: donante; R: receptor.

* Patrones serológicos frente a citomegalovirus pretrasplante en donante y receptor.

Tabla 4. QuantiFERON-CMV en la disminución del riesgo de infección y enfermedad por CMV

TOS*	Pacientes estudio		Torre-Cisneros et al. ¹⁵			
	Pacientes	Replicación CMV (n)	QT-CMV ¹⁵ (%)	QT-CMV calculada estudio (n)	Replicación CMV ¹⁵ (%)	Replicación calculada estudio (n)
D+/R- QT-NR	5	2	100	5	28,6	1,43
D+/R- QT-R			0	0	0	0
R+ y D-/R+ QT-NR	67	15	31,8	21,3	55,6	11,8
R+ y D-/R+ QT-R			68,2	45,7	13,3	6,01
Total	72	17				19,24

CMV: citomegalovirus; D: donante; QT-NR: QuantiFERON-CMV "no reactivo"; QT-R: QuantiFERON-CMV "reactivo"; R: receptor; TOS: trasplante de órgano sólido.

*Patrones serológicos frente a citomegalovirus pretrasplante en donante y receptor y estado de reactividad inmunológica celular específica en la prueba de QuantiFERON-CMV.

tratamiento, que puede hacer variar la repuesta y también generar nuevos estados de transición. Para completar el cálculo del modelo harían falta todas las probabilidades de transición de los diferentes estados. Se comenzó el árbol de decisión completo y los subár-

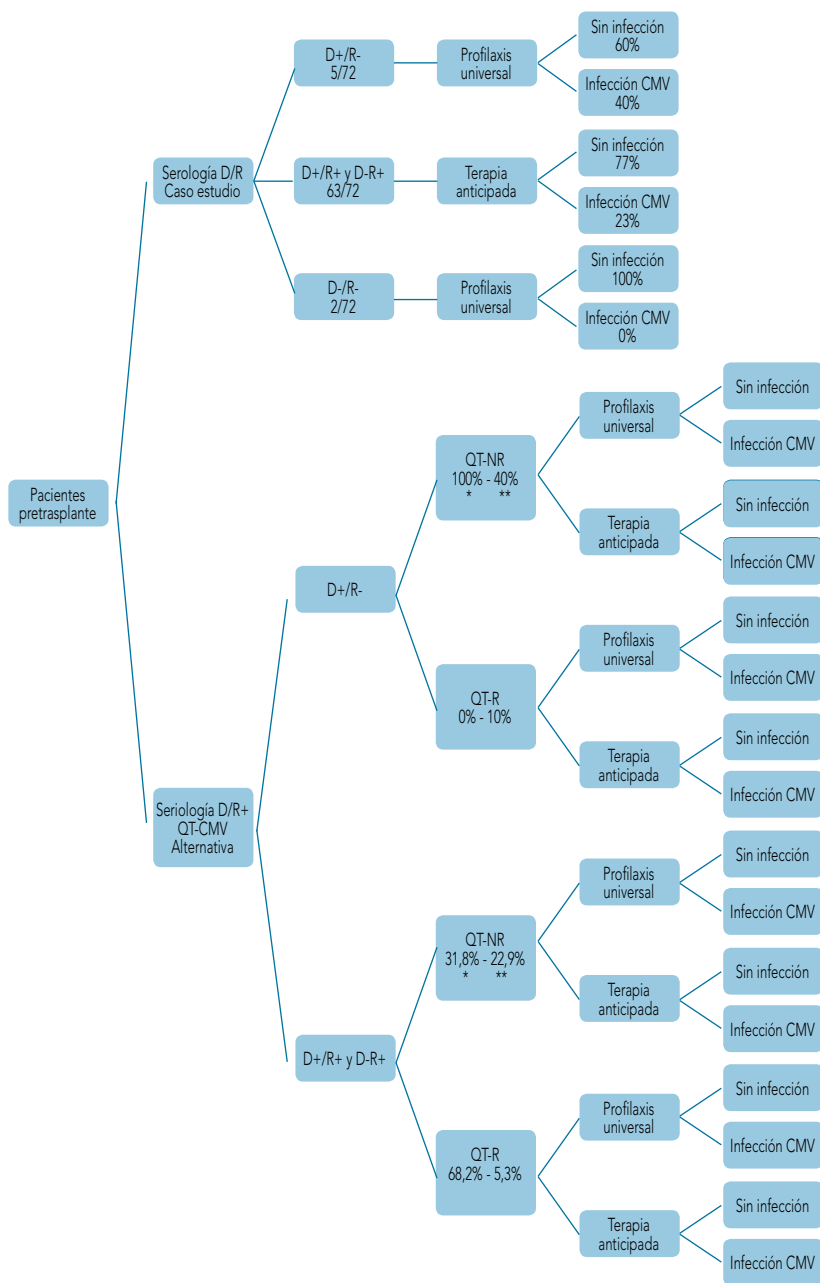
boles del tratamiento anticipado y de la profilaxis universal, pero la revisión bibliográfica no nos aportaba las probabilidades de todo, de manera que se decidió simplificar el árbol de decisión y se sustituyó por un resumen del mismo, que se muestra en la figura 1,

Tabla 5. Parámetros a incluir en el diseño del árbol de decisión

Parámetros	Alternativas
Técnicas diagnósticas de cribado del riesgo y resultados	Serología (D+/R+, D+/R-, D-/R-)* QuantiFERON-CMV (QT-NR, QT-R)
Estrategias de manejo del paciente según cribado del riesgo	Profilaxis universal (con o sin monitorización posterior) Terapia anticipada
Estados a los que dan lugar los test de monitorización	Carga no detectable Carga detectable por debajo del punto de corte Carga detectable por encima del punto de corte
Estados a los que da lugar la infección por CMV	No infección Infección por CMV Enfermedad por CMV (síndrome o enfermedad visceral) Muerte
Tratamiento según los resultados de test de monitorización	Tratamiento IV + oral que requiere hospitalización Tratamiento ambulatorio vía oral
Respuesta al tratamiento	Respuesta con curación No respuesta con desarrollo de resistencia
Segunda opción de tratamiento en caso de no respuesta	Respuesta con curación No respuesta con evolución a muerte

D: donante; QT-NR: QuantiFERON-CMV "no reactivo"; QT-R: QuantiFERON-CMV "reactivo"; R: receptor.

*Patrones serológicos frente a citomegalovirus pre-trasplante en donante y receptor.



D: donante; QT-NR: QuantiFERON-CMV "no reactivo"; QT-R: QuantiFERON-CMV "reactivo"; R: receptor.
 *Porcentajes de reactividad en población trasplantada¹⁵.
 **Riesgo de enfermedad por CMV¹⁶.

Figura 1. Árbol de decisión simplificado. Las siglas corresponden a los patrones serológicos frente a citomegalovirus pretrasplante en donante y receptor y estado de reactividad inmunológica celular específica en la prueba de QuantiFERON-CMV

en función de los parámetros de los que se disponía, tanto en el caso de estudio como en la bibliografía.

Se muestra la tasa de infección en la rama del caso estudio. Se indican los porcentajes de nuestro estudio y los de infección por CMV obtenidos en el mismo.

En la rama alternativa se recoge el supuesto basado en la bibliografía y en la rama del mismo se aplica el porcentaje de reactividad de la prueba de QuantiFERON y el riesgo de infección por CMV recogido de la bibliografía¹⁵. Se quería recoger también, para ser aplicado, el riesgo de enfermedad por CMV descrito por otro grupo¹⁶, pero en el caso de los R+ no se aporta por separado, sino que se da el riesgo global. Por ello, aunque se recoge en el árbol, no se aplicará al estudio de costes.

Estudio de costes

En la tabla 6 se muestran algunos de los datos recogidos, de acuerdo a los protocolos utilizados, para poder hacer el estudio de costes.

En el caso de la profilaxis y del tratamiento, existe cierta variabilidad en las pautas administradas y en el criterio de los clínicos, lo cual dificulta la realización de la evaluación de costes unitarios apropiada. Por ejemplo, la profilaxis puede ser de tres o seis meses.

En la tabla 7 se muestra el estudio de costes para el uso de QuantiFERON en el cribado del riesgo y modificación de la terapia anticipada (TA) en el grupo R+ calculado sobre los 67 pacientes de nuestro estudio, para los distintos tipos de trasplante, aplicando los porcentajes esperados de respuesta en la prueba QuantiFERON-CMV descritos en la bibliografía⁷. Se ha realizado también el estudio de costes en el caso de distribución del tipo de trasplante en nuestro grupo de estudio, para ver la sensibilidad del estudio al tipo de trasplante, por el diferente protocolo de monitorización. No hay variación en la diferencia de costes y en todos los casos esta es favorable a la utilización de la prueba de QuantiFERON con modificación de la monitorización reduciendo descargas virales en los pacientes reactivos para QuantiFERON.

Tabla 6. Costes de algunos de los parámetros en el manejo de pacientes trasplantados

		Tiempo	Pruebas (n.º)	Dosis	Coste unitario (€)	Coste diario por paciente (€)	Coste por paciente (€)
Cribado	Serología				93	NP	93
	QuantiFERON				88	NP	88
Monitorización	Carga viral		9-11		98		882-1078
	Antigenemia		9-11		143		1287-1573
Profilaxis	Valganciclovir 450 mg VO	100 d		900 mg/d	24,35	48.7	4870
Tratamiento	Valganciclovir 450 mg VO	21 d + 28 d		900 mg/12 h + 900 mg/d	24,35		3409,0
	Ganciclovir 500 mg IV + VO	14 d IV + 86 d VO		5 mg/kg/12 h + 5 mg/kg/d	31,9 y 24,35		3349,5

IV: intravenoso; VO: vía oral.

Tabla 7. Estudio de costes para el uso de QuantiFERON-CMV en el cribado del riesgo con modificación de la monitorización de la terapia anticipada y estudio de sensibilidad al tipo de trasplante

Pacientes (n)	Pruebas CV (n.º)	Coste paciente CV (€)	Coste total terapia TA (€)	Coste QT-NR (31,8%)15 CV+QT	Coste QT-R (68,2%)15 CV-2+QT	Coste total terapia TA-2 calculado (€)	Diferencia
T. riñón* (67)	11	1078	72 226	24842,80	44 323,18	69 165,98	3060,02
T. riñón** (32)	11	1078	34 496	11865,22	21 169,28	33 034,50	1461,50
T. hígado y corazón* (67)	9	882	59 094	20666,82	35 367,16	56 033,98	3060,02
T. hígado y corazón** (40)	9	882	35 280	12338,43	21 114,72	33 453,15	1826,85
Grupo de estudio**			69 776	24203,64	42 284	66 487,64	3288,36

CV: carga viral de CMV mediante PCR en tiempo real; QT: QuantiFERON-CMV; QT-NR: QuantiFERON-CMV "no reactivo"; QT-R: QuantiFERON-CMV "reactivo"; TA: terapia anticipada; TA-2: terapia anticipada con dos puntos menos de monitorización de CV durante el primer mes.

*Realizada en el grupo R+ calculado sobre 67 pacientes para los distintos tipos de trasplante aplicando porcentajes en resultados de QuantiFERON-CMV según la referencia estudiada¹⁵.

**Realizada sobre el grupo R+ calculado sobre los 67 pacientes repartidos por tipo de trasplante según porcentaje de nuestro grupo de pacientes (32 riñón y 40 hígado y corazón) aplicando porcentajes en resultados de QuantiFERON-CMV según la referencia¹⁵.

El porqué de la decisión de realizar este estudio simplificado se explica y discute en el siguiente apartado.

Discusión

Existen pocos ensayos clínicos y no existen estudios económicos publicados sobre el impacto en salud y costes de la utilización de técnicas de estudio de la respuesta celular de tipo T frente a CMV como marcador del riesgo de la infección y enfermedad por CMV y guía de la monitorización y manejo de los pacientes trasplantados.

Los datos de nuestro estudio se basan en una monitorización guiada por antigenemia, mientras que las probabilidades de riesgo de otros autores de las que se disponían se basan en monitorización guiada por PCR en tiempo real (ADNemia o carga viral de CMV), técnica que en el momento de nuestro estudio estaba en el laboratorio en proceso de puesta a punto y valida-

ción. Por lo tanto, sería necesario realizar un estudio similar con la monitorización guiada por PCR para poder aplicar las probabilidades de riesgo con mayor seguridad.

Por otra parte, no contamos con probabilidades de riesgo separadas para los grupos D+/R+ y D-/R-, al no haber sido estudiadas por Torres *et al.*, quienes no incluyen pacientes D-/R- en el estudio, siendo las poblaciones relativamente a las de nuestro estudio.

También tendrían que ser aplicados e incluidos en el estudio los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada prueba diagnóstica o del cribado del riesgo de infección, así como los tipos de distribución de las distintas variables.

Así mismo, habría que incluir la utilidad de la profilaxis y la terapia anticipada como probabilidad de prevención de infección o enfermedad, así

como la combinación de profilaxis + monitorización. En la bibliografía se habla de porcentajes de prevención de la infección por CMV de la profilaxis frente a la terapia anticipada de 15-38%. Aplicando los parámetros de Luan *et al.* y asumiendo que la profilaxis universal es coste-efectiva respecto a la terapia anticipada por la reducción de la enfermedad por CMV, pero a mayor coste, podríamos pensar que en nuestro modelo más pacientes se podrían beneficiar de una pauta coste-efectiva. Sin embargo, no hay estudios de coste-efectividad de este tipo realizados en receptores seropositivos.

En el estudio de costes, se comenzaron a calcular los gastos unitarios por paciente según la tabla 6, aunque los gastos de medicación no coincidían en cuanto a tratamiento y profilaxis con los calculados por otros autores, debido probablemente a la variación en las pautas, según el manejo clínico en los distintos centros sanitarios. Al ir a recoger los parámetros de gastos por consulta, revisión, pruebas, medicación, cirugía, hospitalización, etc., nos encontramos con la peculiaridad de nuestro centro de que el 100% de los trasplantes que se realizan y monitorizan acuden a través del Sistema Sanitario público y son financiados con un sistema de tarifas establecidas en bloque por paciente trasplantado, que incluye la valoración por consulta, la estancia de ingreso, la intervención, anestesia, medicación y material (incluidas prótesis) hasta el alta y una garantía de 6 meses, lo cual cubre prácticamente todo el seguimiento del trasplante. La tarifa por tipo de trasplante varía, siendo menor la de trasplante renal (32 916,48 €), seguida de la de trasplante cardiaco (65 831,94 €) y de la de trasplante hepático (89 342,98 €).

Este hallazgo ha llevado a simplificar el estudio de costes, asumiendo que con

ello el interés en la utilización de la prueba de respuesta específica celular (QuantiFERON-CMV), para cribado tendría sentido en tanto en cuanto permita una disminución de gastos en otras partidas del seguimiento, sobre todo en los trasplantes de riñón, en los que el seguimiento es más estrecho, de acuerdo a los protocolos, se realizan más pruebas de monitorización de laboratorio y el margen económico también es más estrecho. En estos pacientes el reconocimiento de la existencia de inmunidad específica frente a CMV podría permitir la realización de un protocolo de monitorización más espaciado. Así, si cada determinación de carga viral de CMV está tarifada en 98 € y cada QuantiFERON-CMV en 88 €, sería suficiente justificar el cambio de la reducción de monitorización semanal durante el primer mes a quincenal (dos determinaciones menos en la monitorización), sin un aumento del riesgo de infección, en aquellos pacientes en los que se ha demostrado la existencia de una respuesta celular específica.

Se realizó, por ello, el estudio de minimización de costes que se muestra en la tabla 7, en la que se observa cómo la reducción de dos pruebas de carga viral de CMV en la monitorización virológica de los pacientes con prueba QuantiFERON positiva (QT-R) permitiría la inclusión de dicha prueba en el cribado de los pacientes con serología frente a CMV positiva sin un aumento en el coste de pruebas de laboratorio durante el seguimiento. De esta forma se espera no perder eficacia en la estrategia de prevención de la infección durante este periodo de mayor riesgo y sí una reducción de los costes. El análisis de sensibilidad en cuanto al tipo de trasplante o al número de los mismos no muestra diferencias en los resultados, siendo favorable a la estrategia que incluye el QuantiFERON (tabla 7).

Se intentó realizar también el estudio de sensibilidad buscando la variación en los porcentajes de pacientes "reactivos" y "no reactivos" en la prueba de QuantiFERON según el punto de corte utilizado (0,2 UI/ml Cantisán *et al.*¹⁵; 0,1 UI/ml y 0.2 UI/ml Kumar *et al.*¹⁶). Se intentó aplicar a los porcentajes de reactividad descritos por el primer autor¹⁵ la variación en porcentaje de reactividad al reducir el punto de corte de la técnica descritos por el segundo¹⁶, pero este último aporta unos datos de variación globales que no diferencian entre Receptores seropositivos y seronegativos, por lo que pensamos que no sería aplicable dicho cálculo para un estudio de sensibilidad. Los autores muestran que la incidencia de infección reduciendo el punto de corte no varían, por lo que pensamos que para el estudio de minimización de costes las condiciones de más gasto serían aquellas en las que puede haber un porcentaje de reactividad menor (más pacientes no reactivos, más puntos en la monitorización, mayor gasto), de forma que los cálculos realizados sobre porcentajes basados en 0,2 UI/ml Kumar *et al.* como punto de corte serían los más acertados para condiciones más límites.

Sería necesario, no obstante, completar y ampliar los análisis de sensibilidad realizados, estudiando cómo variarían el impacto con la variación del número de trasplantes y la distribución de los perfiles serológicos de donantes y receptores. Sería bueno también poder hacer una modelización del estudio utilizando el soporte informático, al cual no se ha podido acudir por problemas de disponibilidad de dicho soporte, incluyendo no solo los costes, sino también las utilidades, descuentos y probabilidades, aplicando los parámetros descritos por alguna de las referencias bibliográficas³⁵.

Podría ser de interés también ampliar el estudio añadiendo en el mismo el

impacto de la inclusión de una nueva prueba de QuantiFERON en fecha posterior al trasplante, a saber, uno, dos o tres meses postrasplante¹⁶ o coincidiendo con la finalización de la profilaxis antiviral, en caso de ser administrada¹⁵.

Conclusiones

Existen estudios de eficacia, costes y de coste-efectividad en tratamiento y profilaxis de la infección por Citomegalovirus en pacientes trasplantados, muy pocos estudios sobre la eficacia y coste-efectividad de pruebas para el diagnóstico de infección y ninguno en relación a la utilización de pruebas de detección de respuesta celular específica para la valoración del riesgo de infección, aunque sí se ha descrito la utilidad que puede tener como complemento al estudio del perfil serológico donante-receptor.

Se han puesto las bases para un estudio coste-efectividad de la incorporación de la detección de respuesta celular de linfocitos T celular específica frente a Citomegalovirus (QuantiFERON-CMV) en el cribado de riesgo de los pacientes en protocolo de trasplante de órgano sólido, junto con el estado serológico.

Es necesaria la realización de estudios más exhaustivos y completos mediante modelización y que tengan en cuenta todos los parámetros y variables implicadas en el manejo de trasplante y la infección por Citomegalovirus, así como la realización de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que permitan hacer estudios comparativos entre ellos.

Se ha demostrado mediante el estudio de minimización de costes y el reajuste de las pruebas virológicas incluidas en la monitorización que, incluyendo el

estudio de la respuesta celular específica mediante QuantiFERON-CMV en todos los pacientes, reduciendo dos determinaciones de carga viral en los pacientes con reactividad positiva y manteniendo todos los puntos de monitorización en los pacientes con la prueba no reactiva, es posible enfocar seguimiento de los pacientes trasplantados de una forma más ajustada a su estado inmunológico y al riesgo real de infección y enfermedad por Citomegalovirus, de una forma segura y sin incremento de los costes.

Agradecimientos

Agradecemos al Programa de Investigación de la Universidad de Navarra (PIUNA) la financiación durante los años 2004-2007 mediante el proyecto PIUNA "Diseño del protocolo de monitorización de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados de órgano sólido basado en técnicas de PCR en tiempo real y detección de resistencia a antivirales", que ha permitido en parte la realización de este estudio. Agradecemos también al personal de Nefrología, Hepatología y Cirugía Cardiovascular de la Clínica Universidad de Navarra su colaboración durante la monitorización.

Bibliografía

1. Torre-Cisneros J, Farinas MC, Caston JJ, Aguado JM, Cantisan S, Carratala J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:735-58.
2. Manuel O, Pang XL, Humar A, Kumar D, Doucette K, Preiksaitis JK. An assessment of donor-to-reci-

ipient transmission patterns of human cytomegalovirus by analysis of viral genomic variants. *J Infect Dis*. 2009;199:1621-8.

3. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010;89: 779-95.
4. Sun HY, Wagener MM, Singh N. Prevention of post transplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant*. 2008;8:2111-8.
5. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010; 70:965-81.
6. Cervera C, Pineda M, Linares L, Marcos MA, Esteva C, Anton A, et al. Impact of valganciclovir prophylaxis on the development of severe late-cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39:2228-30.
7. Torre-Cisneros J. Toward the individualization of cytomegalovirus control after solid-organ transplantation: the importance of the "individual pathogenic balance". *Clin Infect Dis*. 2009;49:1167-8.
8. Danziger-Isakov L, Heeger PS. Clinical utility of measuring T-cell immunity to CMV in transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:987-8.
9. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;47:875-82.

10. Giulieri S, Manuel O. QuantiFERON(R)-CMV assay for the assessment of cytomegalovirus cell-mediated immunity. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11:17-25.
11. Singh KP, Howard JL, Wild SP, Jones SL, Hoy J, Lewin SR. Human cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cell responses are reduced in HIV-infected individuals with a history of CMV disease despite CD4+ T cell recovery. *Clin Immunol.* 2007;124:200-6.
12. Clari MA, Munoz-Cobo B, Solano C, Benet I, Costa E, Remigia MJ, et al. Performance of the QuantiFERON-cytomegalovirus (CMV) assay for detection and estimation of the magnitude and functionality of the CMV-specific gamma interferon-producing CD8(+) T-cell response in allogeneic stem cell transplant recipients. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19:791-6.
13. Pescovitz MD. A cost too high to bear? Prophylaxis versus preemptive therapy to prevent post-transplantation cytomegalovirus. *Kidney Int.* 2007;72:912-3.
14. Leruez-Ville M, Ouachee M, Delarue R, Sauget AS, Blanche S, Buzyn A, et al. Monitoring cytomegalovirus infection in adult and pediatric bone marrow transplant recipients by a real-time PCR assay performed with blood plasma. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2040-6.
15. Cantisan S, Lara R, Montejo M, Redel J, Rodriguez-Benot A, Gutierrez-Aroca J, et al. Pretransplant interferon-gamma secretion by CMV-specific CD8+ T cells informs the risk of CMV replication after transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:738-45.
16. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos I, Manuel O, Preiksaitis J, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9: 1214-22.
17. Oppenheimer F, Gonzalez-Molina M, Rubio M. Cost of prophylaxis in the management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2007;21:441-8.
18. Aranda-Verastegui F, Alberu J, Soto-Ramirez LE, Gonzalez-Aguirre H, Munoz Trejo T, Mancilla E, et al. [Effectiveness of preemptive therapy with ganciclovir in recipients of renal transplants at high risk (R-/D+) for the development of cytomegalovirus disease]. *Rev Invest Clin.* 2002;54:198-203.
19. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Gadowski T, Wagener MM, Cacciarelli TV. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: impact on viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation.* 2005; 79:85-90.
20. Schnitzler MA. Costs and consequences of cytomegalovirus disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60: S5-8.
21. Boillat Blanco N, Pascual M, Venetz JP, Nseir G, Meylan PR, Manuel O. Impact of a preemptive strategy after 3 months of valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011;91:251-5.
22. Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: new challenges and their implications for preventive strategies. *J Clin Virol.* 2006;35:474-7.
23. Manuel O, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME, et al. Assessment of cytomegalovirus-

- specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:817-24.
24. Lisboa LF, Kumar D, Wilson LE, Humar A. Clinical utility of cytomegalovirus cell-mediated immunity in transplant recipients with cytomegalovirus viremia. *Transplantation*. 2012;93:195-200.
 25. Gerbase MW, Dubois D, Rothmeier C, Spiliopoulos A, Wunderli W, Nicod LP. Costs and outcomes of prolonged cytomegalovirus prophylaxis to cover the enhanced immunosuppression phase following lung transplantation. *Chest*. 1999;116:1265-72.
 26. Kelly J, Hurley D, Raghu G. Comparison of the efficacy and cost effectiveness of pre-emptive therapy as directed by CMV antigenemia and prophylaxis with ganciclovir in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:355-9.
 27. Dmitrienko S, Yu A, Balshaw R, Shapiro RJ, Keown PA. The use of consensus guidelines for management of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Kidney Int*. 2007;72:1014-22.
 28. McGillicuddy JW, Weimert NA, Taber DJ, Turner A, Mitchell LA, Wray DW, *et al*. Can preemptive cytomegalovirus monitoring be as effective as universal prophylaxis when implemented as the standard of care in patients at moderate risk? *Transplantation*. May 27;89(10):1218-23.
 29. Hellemans R, Beutels P, Ieven M, Verpooten GA, Bosmans JL. Cost analysis in favor of a combined approach for cytomegalovirus after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2010;15:70-8.
 30. Kielberger L, Bouda M, Jindra P, Reischig T. Pharmacoeconomic impact of different regimens to prevent cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35:407-16.
 31. Rose DN, Sacks HS. Cost-effectiveness of cytomegalovirus (CMV) disease prevention in patients with AIDS: oral ganciclovir and CMV polymerase chain reaction testing. *AIDS*. 1997;11:883-7.
 32. Wasserfallen JB, Kast-Bruckner M, Manuel O, Venetz JP, Meylan PR, Pascual M. Cost-effectiveness of a new combined immunosuppressive and anti-infectious regimen in kidney transplantation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24:312-7.
 33. Wait S, Musingarimi P, Briggs A, Tilotson G. Assessing the economic merits of managing cytomegalovirus infection in organ and stem cell transplantation. *J Med Econ*. 2009; 12:68-76.
 34. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2449-58.
 35. Blumberg EA, Hauser IA, Stanisc S, Mueller E, Berenson K, Gahlemann CG, *et al*. Prolonged prophylaxis with valganciclovir is cost effective in reducing posttransplant cytomegalovirus disease within the United States. *Transplantation*. 2010;90:1420-6.
 36. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation*. 2011;91:237-44.
 37. Li LQ, Yu JL, Tan JJ. Economic evaluation on diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by fluo-

rescent quantitative polymerase chain reaction in neonates. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2010;12:796-8.

38. Dempsey AF, Pangborn HM, Prosser LA. Cost-effectiveness of routine vaccination of adolescent females against cytomegalovirus. Vaccine. 2012;30:4060-6.