

# Impacto de Belatacept en la Infección por Citomegalovirus en Pacientes Trasplantados Renales

## Artículo Original

Matías Monkowski<sup>1</sup>, Patricia Giorgio<sup>2</sup>, Carolina Gabriela Lozina<sup>1</sup>, Leonel Langellotti<sup>1</sup>, Mariana Ursino<sup>1</sup>, Oscar Chávez Choque<sup>1</sup>, Rosana Jordán<sup>2</sup> y Hernán Trimarchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Británico Buenos Aires

<sup>2</sup> Servicio de Infectología. Hospital Británico Buenos Aires

Fecha de recepción del manuscrito: 18/Noviembre/2025

Fecha de aceptación del manuscrito: 13/Febrero/2026

Fecha de publicación: 09/Junio/2026

DOI: 10.5281/zenodo.20612422

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

### Resumen—

**Introducción:** la infección por Citomegalovirus (ICMV) es una complicación frecuente en trasplantes de órganos sólidos. Belatacept (BTC) es un inmunosupresor que bloquea la co-estimulación de linfocitos T mediada por CD28. El objetivo de este trabajo es evaluar las características de ICMV en Impacto de Belatacept en la Infección por Citomegalovirus en Pacientes Trasplantados Renales trasplantados renales (TR) bajo BTC. **Pacientes y Métodos:** estudio retrospectivo. Se incluyeron episodios de ICMV en TR con BTC entre 2011-2023, en el Hospital Británico BA. **Resultados:** 39 pacientes con BTC. Con ICMV: 12/39 (30.7%); total de episodios: 29. Tiempo aparición de ICMV post TR: mediana 34 meses (RIC 13,5-138); post BTC: 25 meses (RIC 9,6-78). Presentación: 19 asintomáticas, 5 síndromes virales y 5 enfermedad por CMV (gastrointestinal 3, retinitis 1, neumonía 1) en 4 pacientes. Los 14/29 episodios (48%) requirieron tratamientos prolongados (28 d; RIC 14-121). En 15/29 (51.7%) no se trataron por ser DNAemias no cuantificables, con negativización espontánea de las mismas. Negativización de DNAemia a 20 días (RIC 14-120 d). Mortalidad global 7/39 pacientes (18%), ninguno atribuible a ICMV. **Conclusiones:** considerar la vigilancia de CMV en los TR con BTC ya que casi un tercio de los pacientes presentaron ICMV. Todas fueron tardías respecto del TR y BTC, y el 36% con enfermedad de órganos. La negativización de las DNAemias requirió tratamientos prolongados. Los pacientes asintomáticos con cargas virales “detectables y no cuantificables” pudieron manejarse sin antivirales, sin riesgo de progresión a enfermedad. No hubo mortalidad asociada a la iCMV.

Rev Med Clin 2026;10(1):e01012610019

**Palabras clave—**Belatacept, Citomegalovirus, Trasplante renal

**Abstract—**Impact of Belatacept in Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients

**Introduction:** Cytomegalovirus infection (CMVI) is a common complication in solid organ transplants. Belatacept (BTC) is an immunosuppressant that blocks CD28-mediated T cell costimulation. The objective of this research is to evaluate the characteristics of ICMV in kidney transplant recipients under BTC. **Patients and Methods:** retrospective study. CMVI episodes in KT with BTC between 2011-2023, at Hospital Britanico BA, were included. **Results:** 39 patients with BTC. CMVI: 12/39 (30.7%); total episodes CMVI: 29. Time of onset of CMVI post-transplant: 34 months (IQR 13.5-138); post BTC: 25 months (IQR 9.6-78). Presentation: 19 asymptomatic, 5 viral syndromes and 5 CMV disease (gastrointestinal 3, retinitis 1, pneumonia 1) in 4 patients. The 14/29 episodes (48%) required treatments and were prolonged (28 d; IQR 14-121). In 15/29 (51.7%) they were not treated because they were non-quantifiable DNAemias, with spontaneous control of the same. Negativization of DNAemia was after 20 days (IQR 14-120 d). Overall mortality 7/39 patients (18%), non-attributable to CMVI. **Conclusions:** consider screening for CMVI in KT with BTC since almost a third of the patients presented CMVI. All were late with respect to TR and BTC, and 36% had organ disease. The negativization of the DNAemias required prolonged treatments. Asymptomatic patients with “detectable and unquantifiable” viral loads could be managed without antivirals, without risk of progression to disease. There was no mortality associated with CMVI.

Rev Med Clin 2026;10(1):e01012609019

**Keywords—**Belatacept, Citomegalovirus, Kidney transplant

## INTRODUCCIÓN

La infección por Citomegalovirus (ICMV) sigue siendo una de las complicaciones más comunes que afectan a los receptores de trasplantes de órganos sólidos.<sup>1</sup> Además de los efectos directos de la infección y enfermedad por CMV, existen efectos indirectos, como disfunción del injerto, inmunomodulación e infecciones oportunistas.

Las drogas inmunosupresoras indicadas para evitar el rechazo del órgano, producen alteración de la cantidad y funcionalidad de linfocitos T (es decir generan severa linfopenia y anergia de los linfocitos). Esto aumenta el riesgo de ICMV.

Belatacept (BTC) fue autorizado en Argentina en 2011 para su uso de trasplante renal (TR). Es un bloqueador selectivo de la co-estimulación. Se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno. Como consecuencia de ello, bloquea la coestimulación de los linfocitos T mediada por los CD28, inhibiendo su activación. Su perfil es favorable respecto a los trastornos metabólicos y nefrotoxicidad aguda y crónica comparada con los inhibidores de calcineurina (ICN) y los inhibidores del mTOR (imTOR), y la más reciente demostrada reducción en el riesgo de formación de anticuerpos donante específicos de novo (DSA<sub>dn</sub>).<sup>2</sup> Las infecciones graves con BTC se informaron principalmente en estudios que utilizaron BTC de novo después de trasplante con una tasa de infección comparable a la de Ciclosporina A. Las ICMV fueron una de las más comunes y se documentaron en aproximadamente el 15% de pacientes tratados con BTC.<sup>3</sup> Sin embargo, el riesgo de enfermedad por CMV en pacientes convertidos a BTC es menos claro (la tasa de enfermedad por CMV varió del 2,5% al 12% en diferentes estudios.<sup>4,5</sup> En una publicación reciente, el 17,9% de los pacientes convertidos a BTC tuvieron enfermedad por CMV.<sup>6</sup> Se han descrito presentaciones con enfermedad atípicas, mayor CMV tardío, mayor presencia de enfermedad gastrointestinal, retinitis, formas graves y cursos más prolongados replicación viral.<sup>7,8</sup>

Se diseñó este estudio retrospectivo con el objetivo evaluar la incidencia, características clínicas y mortalidad para la ICMV en una cohorte de pacientes trasplantados renales tratados con BTC en el Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**Diseño:** Se realizó un estudio aprobado por el Comité de Ética del Hospital Británico (#1302) y la Plataforma de registro informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (#8534). Hubo exención del consentimiento informado por tratarse de un estudio observacional, retrospectivo y no intervencionista.

**Datos de contacto:** Patricia Giorgio, Perdriel 74, C1280 AEB, Buenos Aires. Argentina., Tel: (005) 49 4309 6400, pgiorgio@hbritanico.com.ar

**Población estudiada:** trasplantados renales de edad mayor o igual a 18 años, sometidos primeramente a BTC o convertidos a partir de otros regímenes inmunosupresores a BTC registrados en una base de datos del servicio de nefrología desde el año 2011 al 2023. Se agruparon todos los episodios de ICMV de esta población.

**Variables analizadas:** Se recopilaron variables desde la historia clínica electrónica (edad, sexo, inmunosupresores, rechazo en los 3 meses previos, tipo de donante, estado serológico CMV al TR, motivo de indicación de BTC, tiempo desde BTC a ICMV, tiempo desde TR a ICMV, carga viral CMV de inicio, presentación clínica de ICMV, internación por ICMV, tratamiento ICMV, suspensión de BTC, pérdida de injerto, mortalidad global y atribuible).

**Definiciones:** Según grupo de trabajo de definiciones de enfermedades del Foro de desarrollo de fármacos contra citomegalovirus.<sup>9</sup> Infección por CMV (evidencia de replicación de CMV independientemente de síntomas, difiere del CMV latente y definido como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales o ácidos nucleicos en cualquier líquido corporal o muestra de tejido), Enfermedad por CMV (evidencia de infección por CMV con síntomas, se subclasifica en síndrome CMV si tiene fiebre, malestar general, linfocitosis atípica, leucopenia o neutropenia, trombocitopenia y transaminasas hepáticas elevadas y en enfermedad por CMV de órganos, por ejemplos, enfermedad gastrointestinal, neumonitis, hepatitis, nefritis, miocarditis, pancreatitis, encefalitis, retinitis, etc.

El término DNAemia se refiere a la presencia de ácido desoxirribonucleico en sangre y se emplea en lugar de viremia, para reflejar la detección de ADN del CMV en plasma (ya sea replicación activa del virus o no).

Las cargas virales se determinaron desde el 2011 a 2015 en otro centro por el método de PCR real time (kit LightMix kit CMV de TibMolBiol). Desde 2015 se realizó en nuestro centro con la misma metodología hasta 2019 se utilizó ciclador el LightCycler 2.0 y a partir de 2020 el Cobas z480 (ambos de Roche). Desde mayo de 2022 se cambió el reactivo por el RealStar CMV PCR kit, y se comenzó a informar el UI/ml. En todos los casos el método fue PCR real time.

En este estudio, se realizó equivalencias de todas las cuantificaciones de copias /ml a UI/ml para unificar medidas.

**Análisis estadístico:** para las variables continuas: (media o mediana) y dispersión (desvío estándar o rango intercuartílico), para variables categóricas: Chi cuadrado o Fisher y T de Student o U de Mann Whitney (variables continuas). Factor de riesgo: regresión logística múltiple. La evolución: curvas de Kaplan-Meier.

Para todos los análisis se considerará un nivel de significancia estadística del 95%. Todos los tests se realizan a dos colas.

Características del Receptor	n=39
Hombres, n(%)	24(61.5)
Mujeres, n(%)	15(38.5)
Edad de inicio BTC (años), mediana (RIC)	57 (43-78)
Inmunosupresión previa, n(%)	6(16.6)
Variables del Trasplante	
Donante vivo, n(%)	23(58)
Donante fallecido, n(%)	16 (42)
Inicio de BTC	
De Novo, n(%)	14(36)
Convertidos, n(%)	25(64)
Pérdida del injerto, n(%)	2(5.1)
Mortalidad global, n(%)	7(17.9)

**Tabla 1:** Características de los trasplantados renales tratados con BTC. **BTC:** belatacept, **D:** donante, **R:** receptor, **RIC:** rango intercuartílico.

## RESULTADOS

Se estudiaron 39 TR bajo tratamiento con BTC. Eran varones 24 (61.5%) con una edad mediana de 57 años (RIC 47-78), 23(59%) habían recibido un injerto de donante vivo. La indicación fue "de novo" 14 (36%) y 25(64%) eran convertidos a BTC. El estado serológico del 66% era Donante CMV + /Receptor CMV + (Tabla 1).

Los pacientes que hicieron ICMV fueron 12 (30.7%) con un total de 29 episodios (Tabla 2). El tiempo de aparición de ICMV post TR fue de 34 meses (RIC 13,5-138) y post inicio de BTC: 25 meses (RIC 9,6-78). La mayoría de pacientes recibían además otros inmunosupresores (metilprednisolona/micofenolato principalmente) al momento de la ICMV solo un paciente de los TR con ICMV recibió tratamiento de rechazo en los 3 meses previos a la infección.

Se analizaron las presentaciones clínicas de los episodios ICMV. De ellos, 19 fueron asintomáticos, 5 fueron síndromes virales (principalmente citopenias +/- fiebre) y 5 tuvieron enfermedad por CMV (gastrointestinal 3, retinitis 1, neumonía 1). Un paciente tuvo un cuadro con evolución compleja: presentó una retinitis inicial, luego 4 DNAemias asintomáticas bajo profilaxis con Valganciclovir, un año después tuvo recaída de la retinitis y finalmente 4 reactivaciones asintomáticas posteriores a suspensión de BTC en el transcurso de un año posterior a la suspensión de BTC. No se sospechó resistencia ya que cada episodio se controlaba rápidamente con tratamiento antiviral. Sólo en este paciente fue necesario modificar la inmunosupresión, con el retiro de BTC.

Requirieron hospitalización 7 episodios, con una mediana de estadía de 7 días (RIC 8-57). Los 13(46%) episodios que fueron tratados, requirieron antivirales por tiempos prolongados (mediana 28 días; RIC 14-121). En 15(53%) episodios no se indicó antiviral por presentar DNAemia de bajo grado (detectables, pero no cuantificables) y asintomáticas. Todos estos episodios tuvieron remisión espontánea de la carga viral.

Infección CMV en BTC	
n pacientes CMV/total pacientes BTC (%)	12/39 (30)
n episodios CMV/pacientes con CMV	29/12
Características de los pacientes antes de la infección por CMV	
Edad inicio BTC (años), mediana (RIC)	64 (52-77)
Convertidos a BTC, n pacientes (%)	8 (72)
Características de la infección por CMV	
Tiempo desde BTC a infección por CMV (meses), mediana (RIC)	25 (9.6-78)
Infección o Reactivación asintomática, n (%)	18 (64)
Síndrome viral, n (%) episodios	6 (20)
Enfermedad de órgano, n (%) episodios; (%) pacientes	5 (18); Pulmón: 1, GI: 3, Retina: 1
Inmunosupresión durante la enfermedad CMV	
BTC+GC+MMF, n (%) episodios	27 (92)
BTC+GC+AZA, n (%) episodios	2 (8)
Mortalidad Global de BTC, n (%)	7/39 (18)
Mortalidad Global de BTC con CMV, n (%)	3/12 (25)
Mortalidad atribuida a CMV, n (%)	0

**Tabla 2:** Infección por CMV en trasplantados renales tratados con BTC. **AZA:** azatioprina, **BTC:** belatacept, **GC:** glucocorticoides, **MMF:** micofenolato, **RIC:** rango intercuartílico.

El tiempo de mejoría clínica fue de una mediana de 7,5 días (RIC 5,25-57) y el tiempo de negativización de DNAemia fue de 20 días (RIC 14-120) (Tabla 3).

Al momento del cierre del estudio, 7 de 39 pacientes (18%) han fallecido, pero en ningún caso por motivos vinculados a la ICMV.

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en Argentina en trasplantados renales bajo regímenes que contienen BTC que evalúa la frecuencia de infección por CMV. En el año 2020 se reportaron en la revista de nefrología de Argentina 2 casos de retinitis de nuestro centro. En nuestra serie el 30.7% de los tratados BTC hicieron ICMV. En el estudio BENEFIT<sup>10</sup> detectaron que CMV era la segunda causa de infecciones globales y la más frecuente infección viral con una incidencia de 1,1-1,4 eventos cada 100 paciente/año bajo BTC. En un estudio de 25 trasplantados convertidos de inhibidores de calcineurina a BTC, el 12% presentaron ICMV.<sup>5</sup>

Al igual que en los trabajos citados, las ICMV aparecieron tardías al trasplante y al inicio del inmunosupresor y los tiempos de negativización de DNAemia fueron prolongados (me-

Variable	(n=29 episodios / 12 pacientes)
Interacción x CMV, episodios/pacientes	7/5
Tiempo internación por CMV (días), mediana (RIC)	8 (8-57)
Tiempo de mejoría clínica (días), mediana (RIC)	7.5 (5.25-57)
Tiempo de negativización de carga viral (días), mediana (RIC)	20 (14-120)
Tratamiento antiviral, episodios (%)	13(46)
	9 VGV, 1 GCV, 3 secuencial GCV-VGV
No tratamiento, episodios (%)	15 (54)
Tiempo de tratamiento (días), mediana (RIC)	28 (14-121)

**Tabla 3:** Infección por CMV en trasplantados renales tratados con belatacept. **BTC:** belatacept, **GCV:** ganciclovir, **RIC:** rango intercuartílico, **VGV:** valganciclovir.

diana de 20 días). Un estudio comparativo de BTC con tacrolimus (4), evidenció que los pacientes de alto riesgo (D+/R-) bajo BTC tendían a tener cargas virales elevadas con cursos más prolongados de viremia y de más difícil control que en los pacientes con tacrolimus. Este hecho impacta en la calidad de vida de los pacientes (mayor duración de monitorización de la carga viral, más controles médicos, tratamientos más prolongados con mayor posibilidad de toxicidades y mayores costos de salud).<sup>11,12</sup>

Existe información limitada para guiar el manejo del CMV en receptores tratados con belatacept. Algunos autores<sup>4</sup> sugieren considerar una mayor frecuencia de monitoreo del ADN del CMV y la adopción de umbrales virales más bajos para iniciar el tratamiento para minimizar los riesgos asociados con la viremia por CMV; sin embargo en nuestra serie, el 53% de los episodios de reactivación tenían muy bajas cargas virales, en estos casos se realizó monitoreo estrecho de las cargas virales cada 7-14 días y no hubo necesidad de tratamiento antiviral, sin mala evolución.

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio. A pesar de nuestra gran experiencia con belatacept como terapia de mantenimiento estándar, el número de receptores en nuestra cohorte sigue siendo limitado. Nuestro estudio no es aleatorio ni randomizado. La cuantificación del ADN se realizó en plasma y no en sangre completa y al inicio eran medidas en copias/ml. Al medir las cargas virales con equivalencia de la OMS en unidades UI/ml, hubo que convertir las determinaciones antiguas a esta modalidad. No se realizó análisis de pacientes de alto riesgo por bajo número.

## CONCLUSIONES

En conclusión, según los datos de nuestra serie, casi un tercio de los trasplantados con BTC presentaron ICMV, por lo que sugerimos tener un alto índice de sospecha frente a cuadros infecciosos y podría considerarse (en particular en quienes tengan una elevada carga de inmunosupresión y estén bajo BTC) el monitoreo de carga viral de CMV. Todas las infecciones fueron tardías respecto del TR y al BTC, y el 36% se manifestaron con enfermedad de órganos. La negativización de las DNAemias requirió tratamientos prolongados y los pacientes asintomáticos con cargas virales “detectables y no cuantificables” pudieron manejarse sin antivirales, sin riesgo de progresión a enfermedad. No evidenciamos en esta serie muertes asociadas a ICMV.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

## FINANCIAMIENTO

El presente manuscrito no ha recibido financiación alguna.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Todos los autores reconocen no presentar conflicto de intereses en la realización del presente trabajo.

## AGRADECIMIENTOS

Martin Cañete, Lucas Olivieri, Ernesto Efrón.

## REFERENCIAS

- [1] Humar, A., Michaels, M. & AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am. J. Transplant* 6, 262–274 (2006). DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01207.x
- [2] Bray, R. A. et al. Posttransplant reduction in preexisting donor-specific antibody levels after belatacept- versus cyclosporine-based immunosuppression: Post hoc analyses of BENEFIT and BENEFIT-EXT. *Am. J. Transplant* 18, 1774–1782 (2018). DOI: 10.1111/ajt.14738
- [3] Karadkhele, G. et al. CMV high-risk status and posttransplant outcomes in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am. J. Transplant* 21, 208–221 (2021). DOI: 10.1111/ajt.16132
- [4] Magua, W. et al. Impact of belatacept and tacrolimus on cytomegalovirus viral load control and relapse in moderate and high-risk cytomegalovirus serostatus kidney transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* 24, e13983 (2022). DOI: 10.1111/tid.13983
- [5] Le Meur, Y. et al. Effect of an Early Switch to Belatacept Among Calcineurin Inhibitor-Intolerant Graft Recipients of Kidneys From Extended-Criteria Donors. *Am. J. Transplant* 16, 2181–2186 (2016). DOI: 10.1111/ajt.13698
- [6] Chavarot, N. et al. Increased incidence and unusual presentations of CMV disease in kidney transplant recipients after conversion to belatacept. *Am. J. Transplant* 21, 2448–2458 (2021). DOI: 10.1111/ajt.16430

- [7] Fan, J. et al. CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS WITH BELATACEPT IMMUNOSUPPRESSION. *Retin. Cases Brief Rep.* 16, 199–203 (2022). doi: 10.1097/ICB.0000000000000928.
- [8] Delière, P.-G. et al. Belatacept associated - cytomegalovirus retinitis in a kidney transplant recipient: a case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol.* 20, 468 (2020). DOI <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01741-1>
- [9] Ljungman, P. et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin. Infect. Dis.* 64, 87–91 (2017). doi: 10.1093/cid/ciw668. Epub 2016 Sep 28.
- [10] Vincenti, F. et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am. J. Transplant* 10, 535–546 (2010). doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x
- [11] Website. Axelrod DA, Chang SH, Lentine KL, et al. The clinical and economic benefit of CMV matching in kidney transplant: a decision analysis. *Transplantation.* 2022;106(6):1227-1232. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003887>.
- [12] Website. Lorenz EC, Egginton JS, Stegall MD, et al. Patient experience after kidney transplant: a conceptual framework of treatment burden. *J Patient-Rep Outcomes.* 2019;3(1):8. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0095-4>.