



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**EVALUACION DE DOS ESTRATEGIAS PARA  
PREVENCION DE ENFERMEDAD POR CMV EN  
PACIENTES TRASPLANTADOS DE ALTO RIESGO:  
SEGURIDAD Y EFICACIA.**

**T E S I S DE POSTGRADO.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN**

**NEFROLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DR. GERMÁN DELGADILLO MÁRQUEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**DR LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO**



**2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR GERMAN DELGADILLO MARQUEZ**

**Médico Residente Nefrología y Autor.**

**Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán**

---

**DR LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO**

**Tutor de Tesis**

**Medico Adscrito al Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral**

**Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán**

---

**DR RICARDO CORREA ROTTER**

**Co-tutor de Tesis**

**Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral**

**Profesor Titular del Curso de Nefrología ante la UNAM**

**Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán**

---

**DR LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ**

**Director de Enseñanza**

**Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán**

**Con gratitud a mi familia, amigos, maestros, compañeros e instituciones que me han apoyado durante mi formación. Por su interés y su motivación. Gracias.**

## **INDICE**

### **I.- RESUMEN**

### **II.- INTRODUCCION**

### **III.- MARCO TEORICO**

Afección por CMV

Epidemiología

Fisiopatología

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

Profilaxis y Tratamiento

Pronóstico y complicaciones

### **IV.- JUSTIFICACION**

### **V.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **VI.- HIPOTESIS**

### **VII.- OBEJETIVOS**

### **VIII.- MATERIAL Y METODOS**

### **IX.- RESULTADOS**

### **X.- DISCUSION**

### **XI.- CONCLUSIONES**

### **XII.- BIBLIOGRAFIA**

### **XIII.- ANEXOS**

Anexo 1: Hoja de captura de datos

Anexo 2: Imagen 1.

## **I.- RESUMEN**

### **EVALUACION DE DOS ESTRATEGIAS PARA PREVENCION DE ENFERMEDAD POR CMV EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ALTO RIESGO: SEGURIDAD Y EFICACIA.**

La infección por citomegalovirus (CMV) tiene una alta prevalencia en la población general (60- 80%), sin condicionar mortalidad significativa. Sin embargo los pacientes con trasplante renal (TR) que no tienen anticuerpos contra CMV (considerados de alto riesgo natural), la infección se ha informado en un 50 a 80%, pudiendo presentar enfermedad (infección + síntomas clínicos por CMV) un 26% de ellos, lo que se asocia a una alta mortalidad, efectos indirectos del CMV como: mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas, anemia, mayores eventos de rechazo, mayor incidencia de diabetes y nefropatía crónica del injerto entre otros. Todo lo anterior incrementando costos de atención y disminuyendo la calidad de vida en el paciente trasplantado.

Pacientes con anticuerpos contra CMV (riesgo intermedio o bajo) que han sido tratados con anticuerpos depletores de linfocitos (timoglobulina o OKT3) también son considerados de alto riesgo. Existen dos estrategias de prevención para el desarrollo de enfermedad: 1. El tratamiento anticipado y 2. La profilaxis universal, con ventajas y desventajas de ambos métodos. En el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), ha informado la experiencia de manejo con pacientes con tratamiento anticipado con resultados favorables en sobrevida y función del injerto, sin tener datos comparativos con profilaxis universal.

#### **OBJETIVO**

Comparar las diferentes estrategias de prevención (profilaxis universal vs terapia anticipada) de enfermedad por CMV en términos de eficacia y seguridad.

#### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio comparativo dentro de una cohorte retrolectiva. En pacientes receptores de trasplante renal pertenecientes a tres grupos: Grupo 1.- RTR (R-/D+) con terapia anticipada, Grupo 2.- RTR (R-/D+) con profilaxis y que no recibieron terapia que conlleva depleción linfocitaria. Grupo 3.- RTR de alto riesgo por uso de terapias de depleción linfocitaria y con uso de profilaxis. Entre Agosto de 1997 hasta diciembre de 2009. Con información completa en archivo clínico y departamento de estadística. Se analizo frecuencia de antigenemia, síndrome por CMV, enfermedad por CMV y muerte relacionada a CMV. Además de efectos adversos relacionados a valganciclovir.

#### RESULTADOS:

Se identificaron 460 pacientes trasplantados, de ellos 28 pacientes de alto riesgo(R-/D+) que recibieron terapia anticipada (Grupo 1), 15 pacientes de alto riesgo (R-/D+) que recibieron tratamiento profiláctico (Grupo 2) y 15 pacientes que recibieron terapia de depleción de linfocitos (timoglobulina). Presentando antigenemia un 50, 33 y 6.7% respectivamente, estando en el segundo trimestre postrasplante, la mayoría de los casos que positivaban de los pacientes que reciben profilaxis universal. Enfermedad se presenta en el 7.1, 13.3 y 0% para los mismos grupos. Se reporto 1 muerte en el grupo 1, por abandono en el seguimiento. Se identificaron efectos adversos relacionados a valganciclovir en el 60% de los pacientes, siendo la leucopenia el más común.

#### CONCLUSIONES:

Ambas estrategias de prevención tienen eficacia y seguridad similares, con ventajas y desventajas particulares (incluyendo logística/costos).

La profilaxis evita la afección temprana con CMV aun que pueden desarrollarla tardíamente. Cada centro deberá adoptar una estrategia basado en su experiencia y recursos disponibles.

## II.- INTRODUCCION

En pacientes seleccionados, el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) hoy en día es el trasplante renal (TR), en virtud de que ésta forma de sustitución de la función renal es la que ofrece la mejor sobrevida y calidad de vida en estos pacientes. Las principales causas de muerte para pacientes trasplantados son eventos cardiovasculares y los relacionados a procesos infecciosos.

En relación a las infecciones del paciente trasplantado, en los primeros tres meses postrasplante el paciente se encuentra más susceptible a cursar con un evento infeccioso. Este periodo corresponde con el de máxima inmunosupresión, siendo las infecciones virales y bacterianas las más comunes, y dentro de las primeras, la infección por citomegalovirus (CVM) gana relevancia tanto por la severidad de las manifestaciones clínicas, como su diversidad. Pudiendo variar el espectro desde casos en los cuales solo se haga evidente la infección por medio de estudios paraclínicos y curse el paciente asintomático, hasta cuadros de sepsis grave, asociados a invasión de diversos órganos como intestino, pulmón entre otros. Por otra parte, dentro de los pacientes trasplantados podemos encontrar tres grupos diferentes de riesgo, siendo estos: riesgo alto (R-/D+), riesgo intermedio (R+/D±) o riesgo bajo (R-/D-) en función de la exposición previa al virus y del estatus serológico del receptor y del donador. Con el uso de terapias depletoras como timoglobulina, aquellos pacientes que son sometidos a este tipo de terapia, ya sea como inducción o como manejo del rechazo agudo, se consideran también de alto riesgo para desarrollar enfermedad por CMV.

En pacientes trasplantados con alto riesgo para desarrollar enfermedad por CMV, se utilizan dos estrategias profilácticas: la profilaxis universal y la terapia anticipada. En este proyecto pretendemos comparar ambas estrategias en términos de eficacia y seguridad, en toda la población de pacientes receptores de trasplante renal y alto riesgo para enfermedad por CMV.

### **III.- MARCO TEORICO**

#### **Afección por CMV.**

##### **Epidemiología y definiciones.**

Cuando hablamos de afección por el CMV, usamos 3 diferentes conceptos: 1) Infección por CMV: que habla de la existencia de replicación viral por cualquier método, sin que haya síntoma alguno. 2) Síndrome por CMV: cuando hay evidencia de replicación viral más fiebre, síntomas generales inespecíficos y/o citopenias. 3) Enfermedad por CMV: cuando hay evidencia de invasión y daño de órganos blanco.

Hay que señalar que la sola presencia de serología positiva para CMV-IgG sin evidencia de incremento en los títulos, solo habla de exposición previa al virus.

La seroprevalencia de CMV en la población general se reporta hasta en el 70% de personas sin comorbilidad a los 30 años de edad.<sup>1</sup> Información local no publicada nos muestra que más del 85% de los receptores de trasplante renal y sus donadores tienen serología positiva para CMV.

Antes del establecimiento de estrategias de prevención la enfermedad por CMV, ésta se presentaba hasta en un 60-80% de los pacientes trasplantados.<sup>2</sup> Hoy en día esto ha disminuido considerablemente, aun en los pacientes que no reciben tratamiento profiláctico al 50% y menor al 10% en los que si lo reciben. En los pacientes de alto riesgo, es decir aquellos receptores cuya serología para CMV es negativa y su donador tiene serología positiva, la incidencia de enfermedad por CMV es de hasta el 26.2%.<sup>2</sup> La afección por CMV es más común dentro de los primeros 6 meses postrasplante, pudiendo ser el origen de la infección una reactivación latente o una nueva infección.<sup>3</sup>

##### **Fisiopatología.**

El citomegalovirus tiene 200 nm de diámetro, posee una doble cadena de DNA dentro de una cápside icosaédrica. En los cultivos celulares, como los de fibroblastos de pulmón humano, causa un efecto citopático característico, observándose células gigantes multinucleadas, tomando de allí su nombre. Pertenece a la familia herpesviridae y con los otros virus de esta familia comparte la capacidad de permanecer de forma latente en los tejidos por largos periodos de tiempo. La forma de transmisión de este virus puede ser de persona a persona, por contacto sexual, transfusión sanguínea y

también con trasplante de órganos. Aunque en huéspedes con sistema inmunocompetente solo condiciona cuadros transitorios, en inmunodeprimidos causa lesión tisular y enfermedades graves.

Se han descrito una gran variedad de alteraciones en el organismo relacionadas a la infección por CMV ya sea por un efecto indirecto o directo del virus. En relación a esto último, la invasión tisular puede estar presente prácticamente en cualquier órgano, observándose casos de neumonía, endocarditis, hepatitis secundaria a CMV e incluso afección de sistema nervioso central. Histológicamente se han observado áreas de fibrosis, necrosis e inflamación, acompañadas de la presencia de inclusiones nucleares y citoplasmáticas derivadas del virus o partículas virales. (Ver Imagen 1) Dentro de los efectos indirectos del virus se han relacionado a eventos de rechazo de órganos en pacientes trasplantados y estos se han atribuido a la capacidad del virus para inducir expresión de aloantígenos. Este aumento de eventos inmunológicos, favorece la presentación de nefropatía crónica del injerto y eventualmente disfunción del mismo. En pacientes con trasplante de pulmón se ha relacionado al CMV con bronquiolitis obliterante, una forma de rechazo crónico en este órgano, reforzando esta asociación lo observado en receptores de trasplante renal (RTR). Otros efectos indirectos son el desarrollo de diabetes de reciente inicio y la presencia de mayor número de infecciones oportunistas causadas por bacterias, hongos u otros virus; la literatura ha mostrado mayor incidencia de infecciones en pacientes que han presentado enfermedad por CMV después de trasplante de medula ósea. De los pacientes con trasplante cardíaco y serología positiva para CVM, aquellos que no recibieron tratamiento profiláctico, presentaron una mayor pérdida de la luz vascular condicionando vasculopatía relacionada a trasplante cardíaco.<sup>2,4</sup>

En modelos animales, cuando el CMV infecta células dendríticas, deteriora su capacidad de madurar y la de estimular la respuesta de células T. En algunos modelos se ha observado que puede modular a la baja la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, produciendo sustancias homólogas a factores de necrosis tumoral e interleucina 10. Además, se ha visto que puede activar y evadir a las células asesinas naturales teniendo un efecto directo sobre estas e indirecto al alterar su función.

### **Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico.**

Las manifestaciones clínicas de la afección por CMV se han descrito en función del huésped que padece la infección, pudiendo ser este inmunocompetente o inmunocomprometido siendo este último el caso de los pacientes trasplantados. En el paciente inmunocompetente la infección suele cursar como un cuadro febril transitorio, similar al de la mononucleosis infecciosa.<sup>5</sup>

En el caso de pacientes con trasplante renal, el 22% pueden presentar infección por CMV, de los cuales el 13.6% cursará asintómicamente y el resto con sintomatología diversa, pudiendo presentar datos de gravedad como invasión visceral.<sup>6</sup> La neumonía secundaria a CMV se presenta en forma aislada en 1% o menos, sin embargo en el caso de afección sistémica, este órgano se ve afectado en el 53% de los casos, siendo el paciente susceptible a superinfección por otros agentes, lo que le confiere gran mortalidad.<sup>7</sup> Prácticamente cualquier órgano puede verse afectado, presentando manifestaciones relacionadas a la disfunción del mismo, lo que incluye disfunción del injerto renal.

Se considera que el paciente está cursando con infección si se detecta la presencia del virus por medio de cultivo, por técnicas moleculares o si existe un cambio en la serología (aparición de IgM o si se cuadriplican los títulos de anticuerpos de IgG). Para considerar que el paciente está cursando con enfermedad por CMV se requiere de la presencia de síntomas compatibles y demostrar la infección. La antigenemia pp65 es un examen semicuantitativo que es útil para el diagnóstico de enfermedad, tanto para iniciar tratamiento anticipado como para dar seguimiento. Además se ha observado que a mayor cantidad de células positivas, existe una mejor correlación con la presencia de enfermedad, aun que debemos señalar que invasión tisular puede aparecer aun con celularidad negativa.<sup>8</sup>

### **Profilaxis y tratamiento.**

En la actualidad existen dos estrategias muy bien definidas para la prevención de la enfermedad por CMV, siendo estas:

1. El *tratamiento profiláctico* universal administrado a todos aquellos pacientes de alto riesgo.<sup>8</sup>
2. *Terapia anticipada* en la que se lleva el seguimiento de los pacientes de forma estrecha determinando RNA viral o antigenemia pp65, con el objetivo de administrar el tratamiento a los pacientes en una etapa muy temprana de la infección, estando el paciente aun asintomático.<sup>8</sup>

Ambas estrategias son validas para evitar el desarrollo de enfermedad. Se ha demostrado beneficio de tratamiento profiláctico en aquellos pacientes de alto riesgo, pudiéndose mantener a los pacientes de riesgo intermedio en la estrategia de tratamiento anticipado.<sup>1</sup> En México se ha descrito que la vigilancia de pacientes de alto riesgo se asoció a infección por CMV en el 54% de los pacientes con una tasa de complicaciones muy baja, sin observarse diferencias significativas en función renal o eventos de rechazo en los primeros meses de seguimiento.

Los fármacos que se han usado para el tratamiento profiláctico de enfermedad por CMV son el aciclovir, ganciclovir y valganciclovir, habiéndose observado superioridad de los dos últimos sobre aciclovir y también que el valganciclovir, que se administra por vía oral a diferencia del ganciclovir posee eficacia similar a éste último en prevención como profilaxis universal.<sup>9</sup> En la actualidad es el valganciclovir el fármaco más usado con ésta indicación, en virtud de ser una prodroga que se puede administrar vía oral hidrolizándose a ganciclovir. Las dosis más usadas son: 1800 mg por día de inducción y 900 mg por día como mantenimiento o en el caso de profilaxis. Los efectos adversos más comunes de este fármaco son: intolerancia digestiva, neutropenia, anemia, cefalea, neuropatía, entre otras. Los costos para 2009 del valganciclovir en EUA eran de 2,300 dólares americanos por 60 tabletas de 450 mg.<sup>10, 11</sup> En México, este fármaco es también sumamente costoso, siendo éste actualmente de 34,000 pesos mexicanos, por 60 tabletas de 450 mg (un mes de profilaxis a la dosis sugerida). Por otra parte, la combinación de valganciclovir con un esquema de mantenimiento que incluye tacrolimus y mofetil micofenolato se asoció en un estudio con agranulocitosis asintomática en un 5.7% de los casos, fenómeno que no se observó en los pacientes que recibieron ciclosporina o azatioprina como esquema inmunosupresor. Este efecto adverso ha ameritado la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos en el 50% de los casos, y en el resto se ha autolimitado en 3 a 7 días después de suspender tanto mofetil micofenolato como valganciclovir.<sup>12</sup>

Otro grupo de riesgo descrito para el desarrollo de infección por CMV es aquel representado por pacientes expuestos a terapia de depleción linfocítica, ya sea como terapia de inducción y o tratamiento de rechazo; en estos casos el riesgo se ha estimado ser de cuatro a cinco veces mayor.<sup>13</sup>

En los casos en los cuales se ha considerado la estrategia profiláctica, es adecuado que se continúe vigilancia clínica y laboratorial por un periodo de tiempo de 4 semanas después de suspender el medicamento, debido a que un 4-5% de los pacientes pueden presentar aparición de enfermedad.<sup>1</sup> El tiempo de duración del tratamiento profiláctico no está establecido con precisión, y varía de acuerdo al centro del cual provenga la información, sin embargo un periodo de 3 meses o 100 días ha sido aceptado tradicionalmente por la mayoría de los centros de trasplantes.<sup>14</sup>

El estudio IMPACT demostró que el prolongar la profilaxis de 100 a 200 días logró reducir de manera significativa la incidencia de viremia y enfermedad por CMV, reduciendo la proporción de hospitalizaciones por CMV de 21% al 10%, manteniendo el mismo perfil de seguridad. Con este estudio, es probable que la recomendación pueda cambiar a dar profilaxis por 200 días.<sup>15</sup>

El tratamiento de la enfermedad por CMV al igual que otros cuadros virales generalmente se adecua con la gravedad del padecimiento. Este incluye en términos generales, la reducción en la inmunosupresión, pudiéndose retirar el antimetabolito, ya sea micofenolato de mofetilo (MMF) o azatioprina (AZA) y disminuir los niveles en inhibidor de la calcineurina, además de administrar ganciclovir por vía endovenosa a dosis de 5 mg/kg de peso cada 12 horas, por un periodo de dos o tres semanas si la función renal se encuentra conservada. Se ha sugerido que pudiera usarse valganciclovir vía oral para tratar enfermedad por CMV (excepto para enfermedad grave).<sup>16, 17</sup> En aquellos con pobre respuesta al tratamiento establecido se puede administrar inmunoglobulina hiperinmune anti-CMV de forma intravenosa a dosis de 100-150 mg/kg mensualmente.<sup>17</sup>

### **Pronóstico y complicaciones.**

Las complicaciones derivadas de la infección por CMV vienen determinadas por el órgano afectado y por la gravedad del daño, pudiendo en algunos casos tener consecuencias tales como sangrado de tubo digestivo, perforación, falla respiratoria secundaria a neumonitis, síndrome anémico y neutropenia grave asociada a mielosupresión, entre otros muchos más.<sup>17</sup> Se ha reportado una mortalidad general en relación a la infección por CMV de un 1 a 2%,<sup>18</sup> misma que se aumenta hasta el 57% en formas diseminadas asociadas a neumonía grave. En los pacientes que sufren formas invasivas hay un riesgo incrementado de disminución de la sobrevida del injerto y se ha informado hasta un 18% de pérdida del mismo.<sup>19</sup> Asimismo, se ha sugerido que después de infección por CMV el paciente cursa con mayor riesgo de eventos infecciosos, eventos de rechazo o desarrollo de enfermedad linfoproliferativa, poniéndose de manifiesto desregulación en la función del sistema inmune por efecto del virus y del tratamiento.<sup>17</sup>

#### **IV.- JUSTIFICACION**

La seroprevalencia de CMV en la población general se informa hasta en el 70% de personas sin comorbilidad a los 30 años de edad.<sup>1</sup> Información local no publicada nos muestra que más del 85% de los receptores de trasplante renal y sus donadores tienen serología positiva para CMV. En pacientes receptores de trasplante renal de alto riesgo, se puede presentar enfermedad hasta en el 26.2% de ellos.<sup>2</sup>

La enfermedad por CMV incrementa significativamente la mortalidad, llegando a ser de hasta el 70% cuando hay afección pulmonar. El coste económico de atención de la enfermedad por CMV es elevado, significando un gasto mayor a los 34,000 pesos mexicanos por mes solo en fármacos antivirales, además de otros recursos materiales y la necesidad de intervención de recursos humanos altamente especializados.

En la actualidad disponemos de dos estrategias de prevención efectivas para aquellos pacientes de alto riesgo por enfermedad por CMV, una de ellas es la profilaxis universal y la otra es el tratamiento anticipado. Ambas con puntos a favor y en contra. Es importante comentar que no todos los pacientes que son candidatos a recibir tratamiento profiláctico lo toleran o tienen acceso a esquemas completo de tratamiento por razones económicas. En virtud de lo anterior, queda claramente expuesta la justificación para estudiar la frecuencia de presentación de pacientes receptores de alto riesgo para infección por CMV así como explorar la diferencia en respuesta entre pacientes con tratamiento profiláctico completo y aquellos que reciben terapia anticipada. Finalmente, también está justificado conocer la evolución de pacientes de alto riesgo para CMV y que fueron sometidos a tratamiento profiláctico, en virtud de haber recibido terapia de depleción linfocitaria.

## **V.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### *Problema General.*

¿Cuál es la frecuencia de afección por CMV en los pacientes trasplantados de alto riesgo (R-/D+ o con terapia de depleción linfocitaria) que reciben los tratamiento profiláctico Vs. Aquellos que reciben terapia anticipada y como es el perfil de seguridad de cada uno de ellos?

### *Problema en específico.*

¿Cuál esquema de profilaxis y vigilancia para CMV es más eficiente en términos de prevención de infección y enfermedad por CMV?

¿Qué efectos adversos son los más frecuentes en relación a tratamiento profiláctico?

¿Qué impacto clínico tienen los eventos adversos relacionados al tratamiento?

## **VI.- HIPOTESIS**

### ***Hipótesis nula:***

- No existe diferencia en la frecuencia de presentación de afección por CMV en pacientes trasplantados del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INNSZ) entre profilaxis universal y terapia anticipada.
- El tratamiento profiláctico para la infección por CMV no se asocia a efectos adversos importante ni aumenta los requerimientos de atención médica.

### ***Hipótesis alterna:***

- El uso de profilaxis universal disminuye la frecuencia de infección/síndrome por CMV pero la frecuencia de enfermedad es igual comparado con el uso de terapia anticipada.
- El tratamiento profiláctico para la infección por CMV se asocia a efectos adversos importantes y aumenta los requerimientos de atención.

## **VII.- OBJETIVOS**

### ***Objetivos generales:***

Comparar las diferentes estrategias de prevención (profilaxis universal vs terapia anticipada) de enfermedad por CMV en términos de eficacia y seguridad.

### ***Objetivos específicos:***

Conocer la frecuencia de afección por CMV en los pacientes trasplantados de alto riesgo (R-/D+ o con empleo de terapia de depleción linfocitaria).

Comparar esta frecuencia de afección por CMV entre las diferentes estrategias de prevención (profilaxis universal Vs. terapia anticipada).

Identificar la proporción de pacientes que recibieron profilaxis y completan el tiempo de tratamiento planeado.

Conocer los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento profiláctico y los requerimientos de atención médica en relación a estos eventos.

## **VIII.- PACIENTES Y METODOS**

### **a) Diseño:**

Estudio comparativo dentro de una cohorte retrolectiva.

### **b) Lugar de realización:**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ)

### **c) Población de estudio:**

Pacientes receptores de trasplante renal del INNSZ de alto riesgo para desarrollar CMV ya sea natural (R-/D+) o por el uso de terapia de depleción de linfocitos.

### **d) Grupos de estudio:**

Se formaron 3 grupos de estudio:

Grupo 1.- RTR (R-/D+) con terapia anticipada.

Grupo 2.- RTR (R-/D+) con profilaxis y que no recibieron terapia que conlleva depleción linfocitaria.

Grupo 3.- RTR de alto riesgo por uso de terapias de depleción linfocitaria y con uso de profilaxis.

**e) Periodo de Tiempo de estudio:** Agosto de 1997 hasta diciembre de 2009.

### **f) Criterios de inclusión:**

- RTR cuyo trasplante se llevó a cabo en el Instituto dentro del periodo de tiempo mencionado (vide supra).
- Cualquier edad y género.
- Alto riesgo para desarrollar CMV (R-/D+) y/o haber recibido terapia de inducción con timoglobulina.

### **g) Criterios de exclusión:**

- Ausencia de información en el registro de trasplante o en expediente clínico.
- Pacientes con seguimiento menor a 3 meses postrasplante (a menos que hayan fallecido por CMV antes de ese tiempo).

## **h) Variables:**

Las variables dependientes utilizadas fueron en términos de eficacia: infección por CMV, síndrome por CMV, enfermedad por CMV. En términos de seguridad: frecuencia de leucopenia, infecciones asociadas, hospitalizaciones, reducción de inmunosupresión, intolerancia digestiva en caso de administración de valganciclovir, hospitalización atribuida a efecto adverso a algún agente antiviral y consultas adicionales por efecto adverso de alguno de los fármacos referidos.

Las variables independientes fueron: edad y género del receptor, edad y género del donador, fecha de trasplante, tipo de trasplante, comorbilidades, etiología de la enfermedad renal, tipo de terapia sustitutiva, antecedentes de transfusión, uso previo de inmunosupresores, historia de disfunción del injerto, número de haplotipos compartidos con el donador, función renal al mes, 3, 6 y 12 meses, fármaco de inducción empleado, fármacos inmunosupresores de mantenimiento, e infecciones oportunistas no asociadas a evento adverso.

### **i) Definición operacional de variables:**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo desde el nacimiento hasta su inclusión en el estudio	Cuantitativa	Años
<b>Genero</b>	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	Masculino Femenino
<b>Diabetes mellitus</b>	Síndrome metabólico caracterizado por una glucosa sérica 126 mg/dl posterior a 8 hrs de ayuno, o 200 mg/dl a las dos horas de una carga oral de glucosa de 75 gr. <sup>19</sup>	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	Determinación en más de dos ocasiones de cifras de presión arterial mayor de 140/90 mmHg. <sup>20</sup>	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Lupus Eritematoso Generalizado</b>	Presencia de 4 o más criterios de clasificación de ARA para lupus eritematoso sistémico. <sup>21</sup>	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Trasplante renal</b>	Trasladar un riñón de un donante a un receptor, para sustituir la función renal en el paciente enfermo	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Trasfusión</b>	Procedimiento por el cual se administra sangre a un individuo	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Inmunosupresor</b>	Fármaco o medicamento que anula o disminuye la función del sistema inmune.	Nominal	Tacrolimus Ciclosporina Micofenolato de Mofetilo Azatioprina

			Sirolimus Prednisona Otros
<b>Función renal</b>	Relativo a la tasa de filtrado glomerular, estimado de forma matemática, a partir de edad, género y valor de creatinina sérica	cuantitativa	ml/min
<b>Disfunción del injerto</b>	Disminución en la función del injerto renal, que ameritó terapia sustitutiva en los primeros 7 días postrasplante	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Fármaco de Inducción</b>	Inmunosupresor potente, utilizado en el perioperatorio del trasplante renal.	Nominal	Timoglobulina Daclizumab Basiliximab
<b>Esquema de mantenimiento</b>	Combinación de medicamentos inmunosupresores que usa de manera crónica el paciente	Nominal	TMP CMP TAP CAP Otros
<b>Infección por CMV</b>	Evidencia serología o molecular de replicación de citomegalovirus	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Anemia</b>	Disminución en los niveles de hemoglobina por debajo de 12 gr/dl para la mujer y 13 gr/dl en el hombre	Cuantitativa	g/dl
<b>Leucopenia</b>	Disminución en el conteo de leucocitos menor a 4000 / mm <sup>3</sup>	Cuantitativa	Leucocitos / mm <sup>3</sup>
<b>Intolerancia digestiva</b>	Aparición de síntomas del sistema gastrointestinal relacionados con la administración de un fármaco	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Hospitalización</b>	Ingreso a una área hospitalaria	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Consulta adicional</b>	Consulta extra y no contemplada en el protocolo de seguimiento.	Cuantitativa	
<b>Infección oportunista</b>	Infección causada por patógenos que habitualmente no condicionan enfermedad en un huésped con sistema inmune competente	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Infección de vías urinarias (IVU)</b>	Presencia de síntomas urinarios y/o crecimiento de bacterias en urocultivo en cantidad mayor a 100 000 unidades formadoras de colonias y/o 10 leucocitos por campo de 40x en examen general de orina	Nominal	Dicotómica Si o No
<b>Gastroenteritis probablemente infecciosa (GEPI)</b>	Inflamación del epitelio intestinal, secundaria a bacterias, manifestada de forma más común por diarrea o vómito.	Nominal	Dicotómica Si o No

## **j) Procedimiento:**

Se revisaron retrolectivamente los expedientes clínicos de todos los pacientes sometidos a trasplante renal en el INNSZ entre agosto de 1997 y diciembre de 2009. Se dividió a la población en dos grupos: un grupo (GRUPO 1) de receptores de trasplante renal de alto riesgo para CMV (R-/D+), que se trasplantaron entre agosto de 1997 y marzo del 2005 y que recibieron vigilancia y terapia anticipada. Estos pacientes llevaron seguimiento estrecho de acuerdo al protocolo de trasplante renal en la Unidad Metabólica del INNSZ.<sup>18</sup> El seguimiento fué realizado por médicos del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral de 2 a 3 veces por semana durante los tres primeros meses y posteriormente mensualmente hasta completar 6 meses. Durante el seguimiento a los pacientes se les busca de forma dirigida, la presencia de síntomas generales y/o síntomas sugestivos de afección por CMV. Además se realizan estudios generales rutinariamente con la misma frecuencia que las consultas y se determina la antigenemia pp65 cada 15 días durante los primeros seis meses postrasplante. Existe un registro de cada una de las muestras enviadas para análisis, y todo resultado positivo es notificado al nefrólogo tratante, para que se realice correlación clínica y se administre, en conjunto con el Departamento de Infectología, el manejo adecuado. Prácticamente la totalidad de los pacientes concluyen el tiempo de seguimiento debido a que es una población previamente seleccionada, donde se ha evaluado su adherencia al protocolo de trasplante.

Un segundo grupo (GRUPO 2) incluyó a todos aquellos pacientes de alto riesgo natural y en que recibieron tratamiento profiláctico con valganciclovir. Este grupo incluye a pacientes trasplantados entre noviembre del 2006 y diciembre del 2009, coincidiendo la fecha de inicio de este periodo, la fecha a partir de la cual se encuentra disponible en México el valganciclovir y en virtud de considerarse apropiada ésta práctica en pacientes con condiciones económicas que permiten su aplicación. Las condiciones y criterios de seguimiento son similares entre el grupo 1 y el grupo 2, con la excepción que en este grupo 2 solo se tomaba antigenemia pp65 para CMV en caso de sospecha de enfermedad.

Se formó un tercer grupo de pacientes (Grupo 3), considerados de riesgo intermedio (R+/D±), pero que por haber recibido tratamiento con timoglobulina, se consideraron de alto riesgo para CMV y que llevaron profilaxis universal en el periodo postrasplante. Este grupo de pacientes, al igual que los anteriores, fueron seguidos y manejados en forma similar a los otros dos grupos y

de acuerdo al protocolo de trasplantes del Instituto. Así mismo, solo se determinó antigenemia pp65 en caso de sospecha clínica de infección por CMV.

En todos los grupos se obtuvieron, del expediente clínico, datos generales como son: edad, sexo, presencia comorbilidades, historia de transfusiones y el momento de ellas, esquema de inducción utilizado, esquema de inmunosupresión de mantenimiento y dosis de los fármacos empleados. Se obtuvieron parámetros relacionados con la función del injerto, al mes, tres, seis y doce meses, estimándose la tasa de filtración glomerular por la fórmula de Levey o MDRD y registrándose los valores de creatinina sérica en mg/dl. En todos los casos se capturó el tipo de trasplante renal y número de haplotipos compartidos. Se consignó si el paciente cursó con infección, síndrome o enfermedad por CMV.

Para los pacientes en los grupos de profilaxis con valganciclovir (grupos 2 y 3) se obtuvo la fecha de inicio, fecha de retiro, días totales de exposición y dosis diaria del medicamento. Se consignaron todas aquellas reacciones adversas que a juicio del médico tratante fueron consignadas en el expediente y atribuibles a valganciclovir o estuvieron relacionadas con el inicio y/o incremento en la dosis del mismo, sin que hubiera otro factor que lo explicara. También se consignó la gravedad del efecto adverso así como la duración del mismo. Se capturaron el número de consultas adicionales al seguimiento habitual establecido en el protocolo del Instituto como consecuencia de un efecto adverso atribuido a valganciclovir. En los casos que se presentó algún efecto adverso, se consignó si éste ameritó retirar parcial o totalmente alguno de los fármacos del esquema inmunosupresor o la modificación en el esquema habitual de profilaxis.

#### **k) Análisis estadístico:**

Se utilizó estadística descriptiva, mostrando las variables categóricas en frecuencias y proporciones, mientras que las variables continuas en medias  $\pm$  desviación estándar cuando tenían distribución normal y medianas con límites mínimo y máximo para las de distribución anormal. Para mostrar diferencias entre los 4 grupos se utilizó Chi-cuadrada para variables categóricas y ANOVA de 1 vía para variables continuas o prueba de Kruskal-Wallis, según correspondiera a variables con distribución normal o anormal, respectivamente. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

## IX.- RESULTADOS

### Características Generales

De un total de 460 trasplantes renales realizados de agosto de 1997 a diciembre de 2009, 39 de ellos correspondieron a pacientes con alto riesgo (R-/D+), lo cual corresponde a una frecuencia de 8.4%.

Se identificaron 28 pacientes de alto riesgo (R-/D+) que recibieron terapia anticipada (Grupo 1), 15 pacientes de alto riesgo (R-/D+) que recibieron tratamiento profiláctico (Grupo 2) y 15 pacientes que recibieron terapia de depleción de linfocitos (timoglobulina) y por ello, también denominados de alto riesgo (Grupo 3). *Ver tabla 1*. La edad promedio fué similar en los tres grupos, (29.6, 29.3 y 35.5 años para los grupos 1,2 y 3 respectivamente,  $p=NS$ ). No hubo diferencia significativa en la etiología de la falla renal, destacando que en una gran proporción de pacientes la misma era desconocida, siendo del 64.3%, 46.7% y 40% para los grupos 1,2 y 3 respectivamente. De igual forma, el tipo de terapia sustitutiva previa al trasplante renal fué similar para los tres grupos, siendo la diálisis peritoneal la forma más frecuente en el 46% de los pacientes de alto riesgo natural y como segunda en frecuencia la combinación de la diálisis peritoneal con hemodiálisis en algún periodo de su evolución. En cuanto a receptores de trasplante anticipado (sin terapia sustitutiva antes del trasplante), esto se presentó en un 10.7, 13.3 y 6.7% para los grupos 1,2 y 3 respectivamente, siendo igualmente no significativa esta diferencia (*Ver tabla 1*).

Se encontró una mayor exposición a inmunosupresores en los pacientes del grupo 3, y que corresponde a los pacientes en los que se utilizó timoglobulina. Lo anterior podría estar asociado con el hecho de que en el grupo 3 hubieron 4/15 (27%) de pacientes que recibieron un segundo trasplante mientras que en los grupos 1 y 2 no hubo ningún caso de segundo trasplante ( $P<0.002$  grupo 1 vs grupos 2 y 3). Por otra parte, también es importante comentar que otro factor posiblemente asociado es el hecho de que el número de trasplantes de donador cadavérico fue mucho mayor en el grupo 3 (10/15; 73%), en comparación con lo observado en los grupos 1 (5/18; 18%) y grupo 2 (2/15; 13%), siendo ésta diferencia altamente significativa ( $P>0.001$ ).

Otro dato a resaltar es que los pacientes con profilaxis (grupo 2) fueron transfundidos con menor frecuencia (3/15; 20%) en comparación tanto con el grupo 1 de terapia anticipada como con el grupo 3 de pacientes que recibieron timoglobulina. En relación al grupo 1, es posible que éstos pacientes hayan sido expuestos a alguna transfusión más frecuentemente por ser históricamente anteriores y haberse trasplantado en una época con menor disponibilidad de eritropoyetina humana

recombinante. Por otro lado, es posible que el grupo 3 tenga una mayor exposición a la posibilidad de transfusiones ya que 40% de los pacientes de dicho grupo han presentado pérdida de un primer injerto y por ende han sido sometidos a un segundo trasplante renal.

<b>Tabla 1: Características generales</b>				
<b>Variable</b>	<b>R-/D+ Terapia Anticipada N = 28 (%) Grupo 1</b>	<b>R-/D+ Con Profilaxis N = 15 (%) Grupo 2</b>	<b>R+/D± Inducción con Timoglobulina N = 15 (%) Grupo 3</b>	<b>P</b>
<b>Edad Receptor</b>	29.6 ± 10.1	29.3 ± 8.3	35.5 ± 12.5	0.163
<b>Receptor hombre</b>	18 (64.3)	10 (66.7)	6 (40)	0.233
<b>Edad donador</b>	38.5 ± 14.1	34.8 ± 9.1	35.5 ± 11.9	0.590
<b>Donador hombre</b>	12 (42.9)	7 (46.7)	9 (60)	0.557
<b>1er trasplante</b>	28 (100)	15 (100)	11 (73.3)	<b>0.002</b>
<b>Donador cadavérico</b>	5 (17.9)	2 (13.3)	10 (66.7)	<b>0.001 **</b>
<b>0 Haplotipos</b>	12	8	11	0.360
<b>1 Haplotipos</b>	15	6	4	0.360
<b>2 Haplotipos</b>	1	1	0	0.360
<b>Causas de IRC</b>				0.427
<b>Diabetes</b>	1 (3.6)	2 (13.3)	1 (6.7)	
<b>Lupus</b>	1 (3.6)	2 (13.3)	4 (26.7)	
<b>Desconocida</b>	18 (64.3)	7 (46.7)	6 (40.0)	
<b>Tipo de diálisis</b>				0.772
<b>Prediálisis</b>	3 (10.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	
<b>DP</b>	13 (46.5)	7 (46.7)	4 (26.7)	
<b>HD</b>	6 (21.4)	4 (26.7)	5 (33.3)	
<b>Ambas</b>	6 (21.4)	2 (13.3)	5 (33.3)	
<b>Transfusiones *</b>	24 (85.7)	7 (46.7)	13 (85.7)	<b>0.009 ***</b>
<b>Durante y pos</b>	19 (67.9)	3 (20)	4 (26.7)	<b>0.003</b>
<b>Uso ISU PreTR <b>3</b></b>	5 (17.9)	2 (13.3)	9 (60)	<b>0.005</b>

NS= no significativo.\* Numero de pacientes que recibieron 1 o más paquetes globulares. **3** Pacientes que habían usado algún inmunosupresor previo al trasplante renal, el grupo 3 es diferente al 1 y 2, pero entre 1 y 2 no hay diferencia. Transfusiones realizadas durante el TR o el seguimiento, el grupo 1 es diferente tanto del 2 como del 3. Entre 2 y 3 no hay diferencia. \*\*Diferencia entre grupos 3 y 1, y 3 y 2. \*\*\* Entre grupos 1 y 2, para 2 y 3 la p fue de 0.05, entre grupos 1 y 3 no significativo.

Solo los grupos 2 y 3 recibieron valganciclovir ya que dicho fármaco no estaba disponible en el mercado cuando los pacientes del grupo 1 fueron trasplantados. Entre los grupos 1 y 2 no se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de presentación de efectos adversos atribuidos a este fármaco. En ambos grupos fué frecuente la presencia de leucopenia atribuida a valganciclovir,

siendo del 60% para el grupo 2 y 66% para el grupo 3. La anemia no fué un efecto clínicamente significativo en los pacientes expuesto a valganciclovir (*Ver Tabla 2*).

<b>Tabla 2: Efectos adversos relacionados a valganciclovir</b>			
<b>Variable</b>	<b>N = 15 (%) Grupo 2</b>	<b>N = 15 (%) Grupo 3</b>	<b>P</b>
<b>Efectos adversos Valganciclovir</b>	9 (60)	10 (66.7)	NS
<b>Leucopenia</b>	8 (53.3)	9 (60)	NS
<b>Leucos mm<sup>3</sup> promedio en pacientes leucopénicos</b>	2700 (1600 -4000)	2700 (1100 – 3900)	NS
<b>Anemia</b>	1 (6.7)	0 (0)	NS

NS= no significativo

En cuanto a los pacientes que recibieron profilaxis universal, por alto riesgo natural, se observó que el 53% de ellos cumplieron con el tiempo de tratamiento establecido en el protocolo y este mismo porcentaje de pacientes fueron los que tuvieron una profilaxis subóptima ya sea por no cumplir con el tiempo completo de profilaxis o por tolerar únicamente dosis menores de valganciclovir que las definidas en el protocolo. El tiempo de profilaxis fue de 88 días para el grupo 2 y de 52 días para el grupo 3, sin observarse diferencia estadística entre estos dos grupos. El 80% de los pacientes recibieron profilaxis subóptima, por reducción en la dosis o por no lograr los 90 días de tratamiento. Solo en el 26% de los pacientes completo el tiempo de tratamiento señalado en el protocolo del Instituto. *Ver Tabla 3*

<b>Tabla 3: Cumplimiento de profilaxis</b>			
<b>Variable</b>	<b>N = 15 Grupo 2</b>	<b>N = 15 Grupo 3</b>	<b>P</b>
<b>Días profilaxis con valganciclovir</b>	88 (45 – 90)	52 (4-90)	NS
<b>Tiempo profilaxis &gt; 90 días</b>	8 (53.2%)	4 (26%)	NS
<b>Tiempo o dosis incompletos</b>	8 (53.2%)	12 (80%)	NS

NS= no significativo

En cuanto a la efectividad para disminuir los casos de enfermedad y/o síndrome por CMV, en los pacientes con terapia anticipada (grupo 1) se observó infección por CMV en el 50% de los casos, presentando síndrome el 14% de los pacientes y enfermedad en 7%, se reportó una muerte, en relación a abandono en el seguimiento durante el periodo postrasplante. En los grupos de

profilaxis universal la infección se presentó en el 33 y 6.7% para los grupos 2 y 3 respectivamente, además de contar con 2 casos de enfermedad dentro del grupo 2. (Ver tabla 4). En los casos que presentaron antigenemia positiva, vale la pena mencionar que solo uno positivizó durante el primer trimestre postrasplante y otros en el 3er trimestre postrasplante, reportándose el resto de casos durante el segundo trimestre.

<b>Tabla 4: Efectividad de profilaxis</b>			
Variable	N = 28 (%) Grupo 1	N = 15 (%) Grupo 2	N = 15 (%) Grupo 3
<b>Antigenemia (+)</b>	14 (50)	5 (33)	1 (6.7)
<b>Síndrome por CMV</b>	4 (14.3)	3 (20)	1 (6.7)
<b>Enfermedad por CMV</b>	2 (7.1)	2 (13.3)	0 (0)
<b>Muerte por CMV</b>	1 (3.5)	0	0

En los receptores de trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir, encontramos en el 20% del grupo 3 y el 26.7% del grupo 2, prescripción de reducciones en la dosis de mofetil micofenolato, por la presencia leucopenia asociada a la interacción entre estos fármacos. El tiempo de duración de la modificación en las dosis de inmunosupresores fue de 6 y 8 días, para los grupos mencionados previamente. Para el 40% de los pacientes en profilaxis con valganciclovir hubo la necesidad de reducir o retirar este fármaco. Ver tabla 5.

<b>Tabla 5: Modificaciones en esquema inmunosupresor motivadas por efectos adversos asociados a valganciclovir</b>			
Variable	N = 15 Grupo 2	N = 15 Grupo 3	<b>P</b>
<b>Reducción de MMF</b>	4 (26.7%)	3 (20%)	1.0
<b>Días de reducción de MMF</b>	8.5 (1 – 18)	6 (5 – 10)	0.693
<b>Reducción o eliminación de valganciclovir</b>	6 (40)	6 (40)	1.00

MMF= micofenolato de mofetilo

Adicionalmente se encontró que no existían diferencias significativas en eventos de rechazo agudo, comparando a los pacientes en profilaxis universal y aquellos con terapia anticipada. En los

pacientes que recibieron profilaxis, se identificaron infecciones asociadas a eventos de leucopenia; en estos, el factor causal más importante fue el uso de valganciclovir. *Ver tabla 6.*

<b>Tabla 6: Condiciones asociadas</b>				
<b>Variable</b>	<b>N = 28 Grupo 1</b>	<b>N = 15 Grupo 2</b>	<b>N = 15 Grupo 3</b>	<b>P</b>
<b>Rechazo agudo</b>	8 (28.5%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	0.899
<b>Episodios infecciosos</b>	-	11	9	0.699
<b>Infecciones asociados a valganciclovir *</b>	-	2 (13.3%)	4 (26.7%)	0.648

\*Eventos infecciosos presentes durante episodio de leucopenia o asociado a este.

## X. DISCUSION

En los últimos años, el trasplante renal se ha consolidado como la terapia de primera elección para aquellos pacientes con enfermedad renal crónica terminal y que cumplen criterios como candidatos adecuados. Con el advenimiento de esquemas de inducción más potentes se han observado nuevas poblaciones en riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV, además del grupo de riesgo natural perfectamente conocido. Por otra parte, el desarrollo de fármacos antivirales con un perfil farmacológico más favorable, han permitido proponer diversos esquemas de prevención, los cuales varían tanto en el tipo de fármacos utilizados, como en la duración de los esquemas de profilaxis.<sup>15</sup> Sin embargo, el costo de estas estrategias de prevención es muy elevado y los efectos adversos que se presentan, no son despreciables, es por ello que en nuestro medio, considerar la terapia anticipada y vigilancia estrecha con antigenemia, continua siendo una opción.<sup>18</sup> En el presente estudio encontramos que los pacientes en terapia anticipada muestran antigenemia y enfermedad en 50 y 7% respectivamente, comparado con antigenemia en un 6 a 33 % y enfermedad en el 13.3% de los pacientes que reciben profilaxis universal, y aun que se reporto una muerte en los pacientes que estuvieron en terapia anticipada. Dicho caso corresponde a un paciente que abandonó el seguimiento en el programa de trasplante, por lo que el deceso no representa la evolución esperada para el resto de nuestra población de pacientes trasplantados. Estableciendo con lo anterior que ambas terapias son seguras en nuestros pacientes. A pesar de que en el grupo 3 existió una mayor exposición a inmunosupresores, esto no se reflejo en un incremento en la frecuencia de antigenemia positiva o enfermedad, seguramente por recibir profilaxis universal.

A favor del tratamiento anticipado algunos autores han sugerido que la administración profiláctica de valganciclovir expone al riesgo de resistencia antiviral, sobre todo en los pacientes que se exponen por más de 5 a 6 meses a los fármacos.<sup>8</sup> En ese contexto, la incidencia de resistencia es de un 5 a 10%.<sup>8</sup> Por otra parte, un factor que nos obliga a considerar la terapia anticipada como una estrategia preventiva es el hecho de que en nuestro medio el porcentaje de pacientes que cumplen con el tiempo de profilaxis y la dosis recomendada por sociedades internacionales de 100 días de profilaxis con 900 mg al día,<sup>8</sup> es muy bajo, siendo del 53% para pacientes de alto riesgo natural y del 80% en los pacientes de alto riesgo por esquema de inducción a base de terapia depletores.

Respecto a profilaxis universal, es claro que los pacientes presentaron menor incidencia de infección por CMV comparados a los de tratamiento anticipado; este sería un claro efecto benéfico si consideramos los efectos indirectos descritos en la literatura en relación a CMV.<sup>4</sup> Sin embargo,

como se comentaba previamente, esta es subóptima en un considerable número de casos y se asocia a efectos adversos como leucopenia en el 53 al 60% de los pacientes e intolerancia digestiva en un porcentaje no despreciable. Un dato a resaltar es que dichos efectos adversos, específicamente leucopenia, se asoció con la necesidad de disminuir en 26 y 20% de los casos la dosis de mofetil micofenolato y en algunos casos la modificación en el esquema inmunosupresor fué de hasta 18 días, y por lo anterior son pacientes con un esquema suboptimo de inmunosupresión. Los efectos adversos antes descritos también se asociaron a la necesidad de un incremento en el número de consultas. Aun que sería difícil establecer causalidad, es importante comentar que existieron infecciones que se relacionan en temporalidad con los periodos de leucopenia secundaria al uso de valganciclovir. Tomando en cuenta los datos señalados anteriormente y siguiendo el consenso internacional,<sup>8</sup> nuestra propuesta es administrar profilaxis universal a todos los pacientes de alto riesgo, y en caso de presentar algún efecto adverso serio como leucopenia que amerite reducción en la inmunosupresión, suspensión del valganciclovir, intolerancia digestiva o que el paciente no cumpla al 100% el apego a la profilaxis, este se cambie de estrategia de prevención a terapia anticipada, haciendo énfasis en la necesidad de apego estricto en la vigilancia. Otra propuesta de manejo que realizamos es vigilar con antigenemia por un periodo adicional de 3 meses a todos aquellos pacientes que concluyeron el tiempo estándar de profilaxis con valganciclovir, lo anterior en virtud de haber observado que aquellos pacientes que presentaron antigenemia positiva después de haber recibido profilaxis en su mayoría positivizaron el antígeno en el segundo trimestre postrasplante. Respecto a esta propuesta, hay grupos que sugieren el tiempo de profilaxis se incremente a 200 días, sin embargo los costos del tratamiento son prohibitivos para nuestras instituciones y la mortalidad en estos casos en nuestra institución es de 0%.

Diversos grupos de trabajo han asociado la presencia de antigenemia con un mayor número de rechazos, en nuestro estudio no encontramos tal asociación, presentando rechazo el 28% de los pacientes en terapia anticipada, y que corresponde al grupo que presento antigenemia hasta en el 50%. Para el grupo de profilaxis universal los rechazos se presentaron en el 26%.

## **XI. CONCLUSIONES**

Con los datos observados podemos considerar que ambas estrategias de prevención son seguras y efectivas para prevenir el número de casos de enfermedad por CMV en pacientes trasplantados de alto riesgo, con ventajas y desventajas particulares (incluyendo logística/costos) y aun que el grupo de tratamiento anticipado mostro mayor incidencia de antigenemia, no hubo diferencia con los casos de enfermedad. La profilaxis evita la afección temprana por CMV aun que pueden desarrollarla tardíamente.

La exposición prolongada al valganciclovir eleva la tasa de eventos adversos obligando a reducir/eliminar el antimetabolito e incrementar el riesgo de infecciones por leucopenia, incrementando los costos de atención médica. En virtud de los puntos anteriores, sugerimos que cada centro deberá adoptar una estrategia basado en su experiencia y recursos disponibles, sugiriendo firmemente continuar vigilancia con antigenemia hasta concluir el segundo trimestre cuando se opte por la profilaxis universal.

## **XII. BIBLIOGRAFIA**

1. L. Guirado, N. Rabella, et al. Tratamiento profiláctico y anticipado de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales mediante valganciclovir oral. *Nefrología*. 2008; 3:293-300.
2. Mark A Schinitzler. et al. Cytomegalovirus disease after prophylaxis with oral ganciclovir in renal transplantation: the importance of HLD-DR matching. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:780-785.
3. Hodson EM, Craig JC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *The Cochrane library*. 2009;3.
4. Raymund Razonable. Direct and indirect effects of citomegalovirus: can we prevent them?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:1-5.
5. Evans, Alfred S. et al. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am. J. Med. Sci*. 1978;276:325-340.
6. María Elena García Prado. Et al. Complicaciones infecciosas en 159receptores trasplante renal consecutivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2009;27:22-27.
7. Michael G. Inson. Et al. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med*. 2005;26:691-705.
8. Camille N. Kotton, et al. International Consensus Guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010;7:779-795.
9. Hodson EM, Jones CA, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2005;365:2105-15.
10. Monique Curran, et al. Valganciclovir. *Drugs*. 2001;61:1145-1150.
11. Drugstore.com.

12. Oriol Manuel, et al. Efficacy and safety of universal valganciclovir prophylaxis combined with a tacrolimus-mycophenolate based regimen in kidney transplantation. *Swiss Med Wkly*.2007;137:669-676.
13. Hibberd PI, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation*. 1992;53:68-72.
14. Paya C, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611-2.
15. Humar et al. *Am J Transplant* 2010; 10: 1228-37.
16. Asberg A, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1205-13.
17. Camille N. Kotton, et al. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1758-1774.
18. Josefina Alberu, Luis E. Morales Buenrostro, et al. Long term renal graft function and survival in patients with high risk for cytomegalovirus infection receiving preemprive therapy. *Rev Invest Clin*. 2008;60:365-374.
19. Nawal Basri, et al. Cytomegalovirus disease in renal transplant recipients, a single center experience. *Exp Clin Transplant*. 2007;5:601-3.
20. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001.
21. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003.
22. Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982.

### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1. HOJA DE CAPTURA DE DATOS:

Nombre: \_\_\_\_\_ Sexo: H  M  REG: \_\_\_\_\_

Edad al TR: \_\_\_\_\_ Fecha nacimiento: \_\_\_\_\_ TR #: \_\_\_\_\_ Fecha TR: \_\_\_\_\_

**Comorbilidad:** Si  No  DM2:  HAS:  LEG:  Otros: \_\_\_\_\_

**Causa de IRC:** \_\_\_\_\_ **TS previa:** Si  No  DP:  HD:  TR:

**Trasfusión:** Si  No  Antes:  Durante:  Después:

Uso previo de inmunosupresores: Si  No

**Tipo:** DVR:  DC:  DVNR:  **CMV:** Alto  Inter  Alto por timo

**HLA:** 0  1  2  **Hx Disfunción injerto:** Si  No

<i>Función renal:</i>	<i>1mes</i>	<i>3mes</i>	<i>6mes</i>	<i>12mes</i>	<i>Función renal:</i>	<i>1mes</i>	<i>3mes</i>	<i>6mes</i>	<i>12mes</i>
Cr:	_____	_____	_____	_____	Cr:	_____	_____	_____	_____
BUN:	_____	_____	_____	_____	BUN:	_____	_____	_____	_____
TFG:	_____	_____	_____	_____	TFG:	_____	_____	_____	_____
Alb:	_____	_____	_____	_____	Alb:	_____	_____	_____	_____

**Inducción:** *Dosis mg-kg* *Mantenimiento: Dosis mg* *Peso:* \_\_\_\_\_

MetilPDN:	<input type="checkbox"/>	_____	PDN:	<input type="checkbox"/>	_____
Dacli:	<input type="checkbox"/>	_____	AZA:	<input type="checkbox"/>	_____
Basi:	<input type="checkbox"/>	_____	MMF:	<input type="checkbox"/>	_____
Timo:	<input type="checkbox"/>	_____	TACRO:	<input type="checkbox"/>	_____
Otro:	<input type="checkbox"/>	_____	CICLOS:	<input type="checkbox"/>	_____
			Otro:	<input type="checkbox"/>	_____

<i>Profiláxis:</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tiempo:</i>	<i>Motivo de retiro del fármaco</i>
Valcyte:	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Ganciclovir:	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Aciclovir:	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Otro:	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Vigilancia:	<input type="checkbox"/>	_____	_____

Enf por CMV: Si  No  Sx por CMV: Si  No  Antig (+s/Sx): Si  No  Fecha: \_\_\_\_\_

Timo por rechazo: Si  No  dosis/kg: \_\_\_\_\_ # días: \_\_\_\_\_

Tipo de rechazo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Eventos adversos x fármacos:** *Fecha* *Medida tomada* *Duración*

Leucopenia: Si  No  \_\_\_\_\_

Anemia: Si  No  \_\_\_\_\_

Int digesti: Si  No  \_\_\_\_\_

Otros: Si  No  \_\_\_\_\_

Hospitalización por evento adverso: Si  No  # días: \_\_\_\_\_

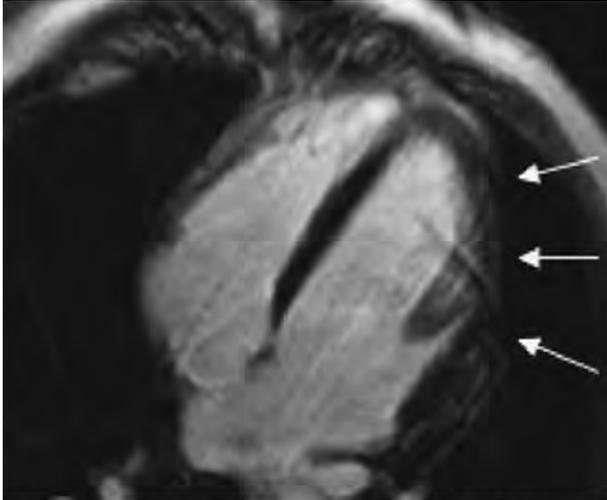
Consultas adicionales: Si  No  # días: \_\_\_\_\_

**Otros eventos adversos durante el seguimiento:**

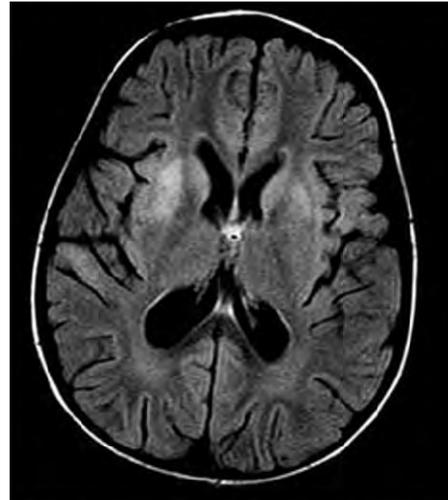
Infección oportunista: Si  No  Viral:  Bacteriana:  Agente: \_\_\_\_\_

Diagnostico: (IVU, GEPI, NAC, etc.) \_\_\_\_\_

**Anexo 2. Imagen 1**



**Imagen cardíaca en eje horizontal por IRM donde se observa afección miocárdica atribuida a CMV**



**Imagen por IRM donde se observa afección de ganglios basales, en paciente con enfermedad por CMV**