



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

T E S I S

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS EN
RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL QUE RECIBIERON
PROFILAXIS CON VALGANCICLOVIR VS ACICLOVIR EN
ESPECIALIDADES CMNR**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

P R E S E N T A:

DRA. LILIAN VANESA AGATON MORALES

ASESOR:

DR. LUIS ENRIQUE ALVAREZ RANGEL



MÉXICO, D. F.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE HE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ
Profesor Titular del curso de Posgrado de Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DRA. LILIAN VANESA AGATON MORALES.
Médico Residente de Nefrología

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: R-2016-3501-61.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	23

RESUMEN

TITULO: Prevalencia de enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir vs aciclovir en Especialidades CMNR .

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo realizado en receptores de trasplante renal entre enero de 2005 y diciembre de 2014. Se clasificó el riesgo serológico para CMV mediante la medición de anticuerpos IgG donante/receptor: riesgo alto (D+/R-), riesgo intermedio (D-/R+ o D+/R+) y riesgo bajo (D-/R-). Fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la profilaxis recibida: 1) valganciclovir 900mg cada 24 horas por 100 a 200 días y 2) aciclovir 200mg cada 12 horas por 100 días. Se analizó prevalencia de enfermedad por CMV en ambos grupos. Se realizó comparación entre ambos grupos mediante prueba t de student y chi cuadrada. Fue considerado significativo un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS: Se analizaron 913 trasplantes renales (792 de donante vivo y 121 de donante fallecido). Recibieron terapia profiláctica con valganciclovir 445 pacientes y con aciclovir 468. La prevalencia de enfermedad por CMV fue mayor en el grupo de aciclovir (33 casos, 7.1%) que en el grupo con valganciclovir (15 casos, 3.4%), $p=0.013$. La diferencia fue significativa tanto en pacientes de riesgo alto (13 casos [18.3%] vs 5 casos [6.3%], $p=0.002$) como de riesgo intermedio (19 casos [6.6%] vs 10 casos [2.9%], $p=0.026$).

CONCLUSIONES: La prevalencia de enfermedad por CMV fue menor en pacientes que recibieron terapia profiláctica con valganciclovir.

PALABRAS CLAVE: citomegalovirus, profilaxis, trasplante.

SUMMARY

TITLE: Prevalence of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients who received prophylaxis with valganciclovir vs acyclovir in Specialties CMNR.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective study in kidney transplant recipients from 2005 to 2014. They were divided into two groups: 1) patients receiving prophylaxis with valganciclovir 900 mg every 24 h for 100 to 200 days, 2) patients with acyclovir 200mg every 12 hours for 100 days. Risk for CMV infection were measured with anti-CMV antibodies (IgG) in donor / recipient: high risk (D+/R-), medium risk (D-/R+ o D+/R+) y low risk (D-/R-). Prevalence of CMV disease was analyzed in both groups. We performed Student t and χ^2 test for comparison between two groups. A p value \leq was considered significant.

RESULTS: 913 kidney transplants (792 of living donor and 121 of deceased donor) were analyzed. They received prophylactic therapy with valganciclovir 445 patients and acyclovir 468 patients. CMV disease prevalence was higher in the acyclovir group (33 cases, 7.1%), compared with valganciclovir group (15 cases, 3.4%), $p=0.013$. Significant difference was demonstrated in high-risk group (13 cases [18.3%] vs 5 cases [6.3%], $p = 0.002$) and medium risk (19 cases [6.6%] vs 10 cases [2.9%], $p = 0.026$).

CONCLUSIONS: The prevalence of CMV disease was lower in patients with prophylactic therapy with valganciclovir.

KEY WORDS: cytomegalovirus, profilaxis, transplantation.

INTRODUCCIÓN

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el trasplante renal es la terapia de elección debido a sus mejores resultados en términos de supervivencia del paciente y calidad de vida [1]. Los buenos resultados se deben en parte, a los avances en el conocimiento de la inmunología del trasplante y el descubrimiento de nuevas alternativas terapéuticas para modificar la respuesta inmunológica [2]. Durante las últimas dos décadas se ha incrementado el número de inmunosupresores disponibles para el manejo de pacientes con trasplante renal [3]; esto ha favorecido la reducción de la tasa de rechazo agudo a 10-15% durante el primer año. Desafortunadamente el empleo de esquemas inmunosupresores cada vez más potentes, se ha acompañado de un incremento en la incidencia y severidad de infecciones favorecidas por sobreinmunosupresión (citomegalovirus, virus BK, tuberculosis, hongos, etc.) [4][5]. Entre ellas, la infección por citomegalovirus ocupa un sitio especial debido a que sus efectos directos (nefritis tubulointersticial) e indirectos (rechazo agudo, infecciones oportunistas asociadas, diabetes de inicio posterior al trasplante, incremento del riesgo cardiovascular, daño endotelial) impactan en la sobrevida del injerto [6]. La prevención de la infección por CMV es por lo tanto fundamental para garantizar el éxito del trasplante renal [7].

El citomegalovirus (CMV) es una forma de herpes virus; en humanos es conocido como Human herpes virus 5 (HHV-5). Pertenece a la subfamilia beta de la familia Herpesviridae. Su nombre alude al aumento de tamaño que se observa en las células infectadas producto del debilitamiento del citoesqueleto. Este virus es una de las principales causas de la mononucleosis infecciosa. Tipos: Cercopithecine herpes virus 5 (CeHV-5) - Citomegalovirus del mono verde africano. Cercopithecine herpes virus 8 (CeHV-8) - Citomegalovirus del mono Rhesus. Human herpes virus 5 (HHV-5) - Citomegalovirus de humanos. Pongine herpes virus 4 (PoHV-4). Como otros miembros de la familia de los herpes virus [8].

El CMV establece una infección latente, persistente en las células CD14+ en sangre periférica de células mononucleares, CD34+ y CD33+ que son precursores

mieloides de la médula ósea, además de varios órganos, sitios de mucosas, y diferentes tipos de células incluyendo macrófagos, células epiteliales y endoteliales donde el DNA viral se ha detectado (es decir, glándulas salivares, pulmones y riñones); lo que refleja la incapacidad del sistema inmune para eliminar la infección. A partir de estos sitios, el virus se elimina intermitentemente con el fin de persistir en el huésped infectado, el CMV dedica buena parte de su genoma a los genes llamados “genes de evasión inmune”, cuya expresión durante la fase lítica o el ciclo infeccioso latente, permite al virus escapar de las células asesinas naturales (NK) así como a las células y los mecanismos inmunes efectores de adaptación (tal como CMV CD8+ específica, células T CD4 + y anticuerpos neutralizadores) [9][10].

El CMV y el huésped humano están en un equilibrio meta-estable, un estado que se ha establecido a través de miles de años de co-evolución. En este contexto, el virus se reactiva con frecuencia y es bastante impredecible en diferentes sitios de la mucosa con el fin de ser transmitidos de huésped a huésped y lo hace sin causar daños significativos para el huésped inmunocompetente. Los estudios que sugieren un vínculo directo entre la replicación del CMV de forma crónica y algunas enfermedades de origen inflamatorio, ciertas condiciones de estrés, así como varios mediadores inflamatorios conocidos por desencadenar la reactivación [11][12].

El citomegalovirus (CMV) infecta a los seres humanos, causa una infección persistente de por vida. Los estudios epidemiológicos indican que la infección por CMV es muy amplia e influenciada por la edad, la geografía, condición cultural y socioeconómica. La mayoría de los niños en los países en vías de desarrollo se infectan a edades tempranas en la vida, mientras que en los países desarrollados el 50-80% de la población infectada representa a la población adulta [13].

Si bien predomina la transmisión oral en la edad temprana, se cree que la vía sexual es de interés epidemiológico en edad adulta. El CMV puede transmitirse a través de los productos sanguíneos depletados de linfocitos, a través de la placenta al producto, y a través del entorno conducido en el trasplante de aoinjerto [14].

La exposición al virus, se confirma por la presencia de anticuerpos IgG anti-CMV en el plasma, esto aumenta con la edad en la población general y está presente en más de dos tercios de los donantes y los receptores antes del trasplante [15].

La infección se considera presente si se observan uno o más de los siguientes hallazgos: seroconversión con la aparición de anticuerpos contra CMV (IgG e IgM); la replicación viral determinada mediante PCR, la detección de antígenos de CMV en las células infectadas (Antigenemia pp65) [16].

La infección por CMV se presenta más comúnmente en los primeros meses después del trasplante; por lo que gran parte de la atención en la prevención, diagnóstico y tratamiento de CMV se concentra en este intervalo. Es necesario establecer diferencias entre síndrome, infección y enfermedad por citomegalovirus:

- 1) Síndrome: Los pacientes tienen evidencia clínica de enfermedad, pero sin la participación de los órganos diana. Los síntomas típicos incluyen fiebre, malestar general, debilidad, mialgias y artralgias. Muchos pacientes tienen leucopenia y trombocitopenia que se producen en el entorno de la viremia [17].
- 2) Infección: Presencia de seroconversión con la aparición de anticuerpos IgM anti-CMV; un aumento de cuatro veces en títulos preexistentes de anticuerpos IgG anti-CMV; detección de la replicación viral CMV mediante PCR o antigenemia pp65 en pacientes asintomáticos.[17]
- 3) Enfermedad: Presencia de infección con síntomas clínicos tales como fiebre, leucopenia, o afectación de órganos (incluyendo hepatitis, neumonitis, pancreatitis, colitis, meningoencefalitis, miocarditis y rara vez coriorretinitis) [17].

En trasplante de órganos sólidos, la estratificación del riesgo serológico para infección por CMV se determina con la medición de anticuerpos IgG contra citomegalovirus tanto en el donante como en el receptor. La combinación del resultado de ambos integrantes del binomio de trasplante permite establecer las siguientes categorías de riesgo: [18]

- 1) Riesgo Bajo: D-R-.

- 2) Riesgo Intermedio: D+R+ y D-R+.
- 3) Riesgo Alto: D+R-.

En un estudio publicado por Hartmann y cols., se describe la evolución natural de la infección y enfermedad por CMV en una cohorte amplia de pacientes trasplantados renales sin profilaxis o terapia anticipada para CMV. La incidencia global de infección por CMV en todos los pacientes durante los primeros 100 días post-trasplante sin terapia profiláctica antirretroviral de cualquier tipo, fue del 63%, la incidencia de enfermedad por CMV fue tres veces superior (56% vs 20%) en el receptor con riesgo alto que en los grupos de riesgo intermedio (D+R+ y D-R+). Por ello, se puede concluir que la incidencia de enfermedad por CMV es especialmente elevada en el paciente D+R- en ausencia de profilaxis o de tratamiento anticipado y es recomendable realizar medidas preventivas para la infección por CMV [19].

Para disminuir la incidencia de esta enfermedad existen diversas estrategias para la prevención de la infección por Citomegalovirus en trasplante de órganos sólidos [20]:

- 1) Profilaxis universal: se le da a todos los pacientes sin importar el grupo de riesgo durante un periodo de 100 a 200 días.
- 2) Terapia anticipada: Consiste en el inicio de tratamiento antiviral en los pacientes que presenten replicación asintomática de CMV, detectada por la monitorización regular en sangre mediante PCR o antigenemia pp65.
- 3) Profilaxis selectiva: se le da terapia profiláctica sólo a los pacientes con riesgo alto para infección por CMV (D+R-) [20].

La frecuencia con que se utiliza profilaxis para infección CMV en los centros de trasplante a nivel mundial es poco conocida debido a que se deja a criterio de cada grupo de trasplante. En Estados Unidos de América no se registra el tipo de profilaxis empleada ante la United Network for Organ Sharing (UNOS).

Los reportes de incidencia de CMV varían ampliamente debido a las diferencias en los métodos de detección viral, los regímenes inmunosupresores y la profilaxis utilizada para CMV .

La evidencia muestra que algunos fármacos antivirales como (ganciclovir, valganciclovir y aciclovir) reducen el riesgo de enfermedad por CMV, la muerte debido a la enfermedad por CMV, la enfermedad clínica causada por el herpes simple y herpes zoster, infecciones bacterianas y las infecciones por protozoos.

Se encontró que el ganciclovir es más eficaz que el aciclovir. Por lo que un derivado de ganciclovir, el valganciclovir es actualmente el fármaco antiviral que se usa más comúnmente para prevenir la enfermedad por CMV en receptores de trasplante renal. Se ha demostrado su mayor efectividad para prevenir el desarrollo de infección y enfermedad temprana comparado con el aciclovir. Su uso en terapia profiláctica se extiende durante los primeros 100 a 200 días dependiendo del grupo de riesgo serológico.

Dentro de las características del fármaco tenemos que el valganciclovir es un profármaco valil-éster de ganciclovir oral, tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 70% (en comparación con el 7% para ganciclovir oral). A dosis de 450 a 900 mg produce niveles séricos que son similares a los determinados posterior a la administración intravenosa de ganciclovir 2.5 a 5 mg/kg. La dosis se debe ajustar a la tasa de filtrado glomerular estimada, para garantizar la eficacia y evitar la toxicidad [21].

Desafortunadamente, la terapia profiláctica con valganciclovir es costosa, lo cual limita su empleo en países en desarrollo como el nuestro. Por ello, el aciclovir continúa empleándose en muchos centros de trasplante en México. En este contexto, resulta de interés determinar la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus tanto con valganciclovir como con aciclovir para determinar estrategias a población mexicana.

Realizamos un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal que recibieron terapia profiláctica con valganciclovir y compararla con la prevalencia observada en un grupo tratado con aciclovir.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en expedientes clínicos de receptores de trasplante renal del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza entre enero de 2005 y diciembre de 2014. En todos los pacientes se determinó el riesgo serológico para infección por citomegalovirus (CMV) de acuerdo al resultado pretrasplante de los anticuerpos (IgG) contra CMV en el binomio donante/receptor: se clasificó como riesgo alto (D+/R-), riesgo intermedio (D-/R+ o D+ / R+) y riesgo bajo (D-/R-). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) pacientes que recibieron profilaxis con valganciclovir 900mg vía oral cada 24 horas por 100 días (D-/R+ o D+/R+) o 900mg vía oral cada 24 horas por 200 días (D+/R-) y 2) pacientes que recibieron terapia profiláctica con aciclovir 200mg vía oral cada 12 horas por 100 días (D-/R+ o D+/R+) y (D+/R-). Se evaluó la prevalencia de enfermedad por CMV de acuerdo al riesgo serológico en cada grupo.

El diagnóstico de enfermedad por CMV se estableció por la presencia de síntomas clínicos (fiebre, escalofríos) con evidencia de afección orgánica (hematológica [leucopenia, trombocitopenia o anemia], hepatitis, neumonitis, pancreatitis, colitis, meningoencefalitis, miocarditis y coriorretinitis) y evidencia de replicación viral mediante la técnica de PCR o antigenemia pp65.

Se determinó la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus de forma global y para cada grupo de profilaxis (con aciclovir y con valganciclovir). Adicionalmente se calculó la prevalencia de acuerdo al riesgo para infección por citomegalovirus en ambos grupos. Para el análisis estadístico las variables cuantitativas se expresan como medias \pm desviación estándar y las variables categóricas con las frecuencias simples y proporciones. Se realizó comparación de medias entre ambos grupos mediante la prueba *t* de student para muestras no relacionadas. Fue empleada chi cuadrada para comparar la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus entre grupos. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS V22.

RESULTADOS

Entre enero de 2005 y diciembre de 2014 fueron realizados en nuestro hospital un total de 913 trasplantes renales (792 [86.7%] de donante vivo y 121 [13.3%] de donante fallecido), con una edad media de 28.56 ± 9.88 años y predominio del género masculino (560 casos [61.3%]), el resto de las características clínicas y demográficas se observan en la tabla 1. La terapia inmunosupresora empleada en ambos grupos se puede observar en la tabla 2.

Recibieron terapia profiláctica con valganciclovir 445 pacientes (48.7%) y 468 con aciclovir (51.3%). La prevalencia global de enfermedad por citomegalovirus fue del 5.3% (48 casos) como se observa en la figura 1. La prevalencia fue mayor ($p=0.013$) en el grupo que recibió terapia profiláctica con aciclovir (33 casos [7.1%]), comparado con el grupo que recibió valganciclovir (15 casos [3.4%]), figura 2. La presentación de la enfermedad por citomegalovirus fue más tardía en el grupo que recibió terapia con valganciclovir en comparación del grupo que recibió aciclovir, diagnosticándose a los 6.5 ± 3.37 y 4.5 ± 3.75 meses del trasplante ($p=0.013$).

En la figura 3 se observa la distribución de los pacientes de acuerdo al grupo de riesgo para enfermedad por citomegalovirus pretrasplante, la mayor proporción de pacientes se ubicó en el grupo de riesgo intermedio (D+/R+ y D-/R+) con 639 pacientes [70.0%], seguido del grupo de riesgo alto (D+R-) con 151 pacientes [16.5%] y sólo 74 pacientes [8.1%] del grupo de riesgo bajo (D-R-). En 49 casos [5.4%] no se encontró el reporte de los anticuerpos IgG anti-CMV del donante (fallecido) para establecer el grupo de riesgo para infección por citomegalovirus.

Al analizar la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus de acuerdo al grupo de riesgo pretrasplante. Como puede observarse en la figura 4, la prevalencia fue significativamente menor en los pacientes que recibieron terapia profiláctica con valganciclovir al compararse con los que recibieron aciclovir tanto en el grupo de riesgo alto (13 casos [18.3%] vs 5 casos [6.3%], $p=0.002$) como en el grupo de riesgo intermedio (19 casos [6.6%] vs 10 casos [2.9%], $p=0.026$).

La afección orgánica más frecuente en la enfermedad por citomegalovirus fue la hematológica (27 casos [56.3%]), seguida de la afección renal (23 casos [47.9%]) y la pulmonar (8 casos [16.7%]), el resto de los órganos afectados se observan en la figura 5. Al comparar la afección orgánica de los casos confirmados de enfermedad por citomegalovirus en los grupos con valganciclovir y aciclovir, sólo se identificó menor afección renal en el grupo con valganciclovir (6 casos [40.0%] vs 17 casos [51.5%]), figura 6.

DISCUSIÓN

El empleo de terapia inmunosupresora cada vez más potente, plantea un incremento en el riesgo de infecciones oportunistas. Las infecciones por virus de la familia herpes viridae son las más prevalentes entre las infecciones virales en trasplante de órganos sólidos. Entre ellas, la infección por citomegalovirus ocupa un lugar destacado debido a los efectos directos (nefritis tubulointersticial) e indirectos (rechazo agudo, infecciones oportunistas asociadas, diabetes de inicio posterior al trasplante, incremento del riesgo cardiovascular, daño endotelial) que impactan en la sobrevida del injerto. La enfermedad por citomegalovirus es la forma más severa debido al compromiso orgánico que representa [22]. Por lo tanto, ha sido necesario el desarrollo de fármacos antivirales efectivos para el tratamiento y profilaxis de la enfermedad por citomegalovirus. La terapia con ganciclovir fue considerada como el estándar de oro para el tratamiento de esta enfermedad y ha demostrado su utilidad incluso en profilaxis. Sin embargo, su presentación oral requiere altas dosis, lo cual ha limitado su empleo. El valganciclovir ha demostrado una eficacia y seguridad similar a la de ganciclovir en el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. El estudio VICTOR realizado en 321 receptores trasplante de órganos sólidos con enfermedad por citomegalovirus (incluyendo 237 trasplantados renales), comparó el tratamiento con valganciclovir oral 900mg cada 12 horas vs ganciclovir intravenoso 5mg/kg cada 12 horas por 21 días, seguidos de valganciclovir oral 900mg cada 24 horas por 28 días. La erradicación de la viremia fue similar en ambos grupos al día 21 (45.1% para valganciclovir y 48.4% para ganciclovir intravenoso) y al día 49 (67.1% y 70.1%, respectivamente). [23]

En terapia profiláctica, el estudio PV16000 comparó valganciclovir oral 900mg por 100 días y ganciclovir oral 1000 mg cada 8 horas durante 100 días en 364 receptores de trasplante de órgano sólido (entre ellos 120 trasplantados renales) con alto riesgo serológico D+R-. A los 12 meses de trasplante no hubo diferencia entre los dos grupos en la incidencia de enfermedad por citomegalovirus (17.2% en el grupo de valganciclovir vs 18.4% en el grupo de ganciclovir). Estos

resultados sustentan el empleo de valganciclovir como profilaxis para enfermedad por citomegalovirus en pacientes de alto riesgo inmunológico [24][25]. No obstante, el desarrollo de esta enfermedad al concluir los tres meses de terapia profiláctica (aparición tardía) planteó el potencial beneficio de extender el tratamiento hasta 200 días. En este sentido, se realizó el estudio IMPACT en 326 pacientes de alto riesgo serológico (D+R-) para comparar dos tratamientos de diferente duración con valganciclovir (3 vs 6 meses). La incidencia de la enfermedad a 12 meses fue más baja (16%) en el grupo tratado durante 6 meses en comparación con el grupo tratado durante 3 meses (36%; $p < 0.0001$). [26]

Desafortunadamente el tratamiento profiláctico con valganciclovir tiene un alto costo por lo que resulta necesario conocer la prevalencia actual de la enfermedad por citomegalovirus para evaluar el costo-beneficio y desarrollar estrategias que permitan usarlo apegado a la evidencia clínica.

En nuestro estudio, la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus fue de 5.3%. Esto es menor a lo reportado por otros grupos probablemente debido a que la mayoría analizan lo que ocurre sólo en el grupo de alto riesgo (D+R-) y en nuestro estudio fueron incluidos pacientes de bajo riesgo (D-R-) y riesgo intermedio (D+R+, D-R+) lo que claramente tiende a disminuir la prevalencia. Al igual que en los ensayos clínicos PV16000 e IMPACT, Eid y cols., realizaron un estudio en 225 receptores de trasplante con riesgo serológico alto (D+R-) que recibieron valganciclovir como profilaxis, el 29% de los pacientes desarrollaron enfermedad primaria tardía por CMV. Nuestros resultados muestran que la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus en pacientes de alto riesgo (D+R-) disminuye con el uso de profilaxis con valganciclovir (6.3%) al compararla con el grupo de aciclovir (18.3%).

Otra situación que explica la baja prevalencia de enfermedad por citomegalovirus en nuestro estudio es que se empleó profilaxis universal con aciclovir o valganciclovir, a diferencia de estudios en los cuales no se utilizó profilaxis o se empleó terapia profiláctica anticipada. El estudio publicado por Hartmann y cols., describe la evolución natural de la infección y de la enfermedad por CMV en una cohorte amplia pacientes trasplantados renales sin profilaxis o tratamiento

anticipado para CMV. La incidencia global de infección por CMV en todos los pacientes durante los primeros 100 días postrasplante fue del 63%. La incidencia de enfermedad por CMV fue tres veces superior (56% vs 20%) en pacientes de alto riesgo (D+R+) que en los de riesgo intermedio (D+R+ y D-R+). Por ello, se puede concluir que la incidencia de enfermedad por CMV es especialmente elevada en el paciente D+/R- en ausencia de profilaxis. De igual forma, Akalin y colaboradores analizaron en un grupo con trasplante renal o páncreas-riñón, el uso de valganciclovir, ganciclovir o aciclovir. Fueron incluidos pacientes tratados con anticuerpos antilinfocitarios, pacientes de alto riesgo (D+R-) y pacientes con riesgo bajo o moderado (D+R+, D-R+ y D-R-). La incidencia global de enfermedad en primer año de trasplante fue del 14%, siendo mayor en el grupo de alto riesgo (47%) y en los pacientes tratados con anticuerpos antilinfocitarios (25%) [27]. En el mismo sentido, Taber y cols., evaluaron la eficacia de valganciclovir en profilaxis en pacientes de alto riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV (D+R-) y en un grupo de riesgo intermedio (D-R+) frente a la del grupo que recibió anticuerpos antilinfocitarios. La frecuencia de enfermedad por CMV en el grupo de alto riesgo fue mayor a la del grupo tratado con anticuerpos antilinfocitarios (17% versus 0%) [28].

Aunque la información sobre profilaxis en pacientes de riesgo intermedio es escasa, nuestro estudio sugiere que los receptores con riesgo serológico intermedio (D+R+ y D-R+) también se benefician del uso de valganciclovir disminuyendo la prevalencia de la enfermedad por citomegalovirus (2.9%) al compararlos con el grupo de pacientes tratados con aciclovir (6.6%). En población española, Guirado y colaboradores realizaron un estudio en 150 receptores de trasplante renal divididos en dos grupos: 1) un grupo de 66 pacientes de riesgo alto (D+R-, terapia antilinfocítica y/o incremento en la intensidad de la terapia inmunosupresora) tratado con valganciclovir oral 900mg cada 24 horas por tres meses, y 2) un grupo de 84 pacientes de riesgo estándar (D+R+, D-R+ o D-R- y ausencia de los criterios de alto riesgo) que recibió terapia anticipada con valganciclovir oral en caso de replicación viral. La incidencia de enfermedad por

CMV fue de 4.5% en el grupo de alto riesgo y 4.7% en el grupo de riesgo estándar [29].

En México poco se ha estudiado la incidencia de enfermedad por citomegalovirus. Bazán y colaboradores realizaron un estudio en 24 pacientes con trasplante renal (12 de donante vivo y 12 de donante fallecido) encontrando una incidencia de enfermedad por citomegalovirus de 16.6% (cuatro pacientes) [30]. No obstante, es un estudio con un número limitado de pacientes y no se especifica el tipo de terapia profiláctica recibida por los pacientes. Alberu y cols., observaron una incidencia de enfermedad por citomegalovirus en pacientes de alto riesgo con terapia anticipada con valganciclovir fue de 8.3% [31]. En población pediátrica, Nuñez y cols., realizaron un estudio retrospectivo en 81 receptores de trasplante renal, la infección fue diagnosticada en el 12.3% y la enfermedad por citomegalovirus en el 2.5% [32]. Nuestro estudio tiene un número considerable de pacientes por lo que sus resultados pueden ser representativos para población mexicana. Sin embargo tiene como limitaciones el diseño retrospectivo, el ser unicéntrico y la posibilidad de subdiagnóstico de la enfermedad por citomegalovirus debido a que no se realizó de forma rutinaria a todos los pacientes PCR para la medición de replicación viral.

CONCLUSIONES

La prevalencia global de enfermedad por citomegalovirus fue de 5.3%. El grupo serológico de riesgo alto presentó la incidencia más elevada 11.9%. En nuestro estudio la prevalencia fue menor en el grupo que recibió terapia profiláctica con valganciclovir comparado con el grupo que recibió terapia profiláctica con aciclovir. Esta reducción en la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus en el grupo de valganciclovir fue observada tanto en pacientes de riesgo alto como en pacientes de riesgo intermedio. Es por ello que pese a los efectos adversos encontrados en el tratamiento profiláctico a base de valganciclovir en nuestro estudio, los resultados encontrados demuestran que es la terapia de elección en pacientes trasplantados renales para disminuir el riesgo de enfermedad por citomegalovirus y de esta manera el impacto en la reducción de la severidad de infecciones oportunistas dentro de los primeros seis meses post trasplante renal, todo esto por la necesidad de mejorar la calidad de vida en nuestros pacientes y asegurar mayor sobrevida del injerto renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010;77:299-311.
2. Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC. A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2014;58:785-803.
3. Matesanz R, Domínguez-Gil B. Strategies to optimize deceased organ donation. *Transplant Rev* 2007;21:177-88.
4. Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. The risk of cytomegalovirus recurrence after kidney transplantation. *Transpl Int* 2011;24:1170-8.
5. Fernández Fresnedo G, Oliva Valentín M. Guías S.E.N. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sobre trasplante renal de donante vivo. *Nefrología* 2010; 30(Supl2):1-105.
6. Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:475-503.
7. Navarro D. Expanding role of cytomegalovirus as a human pathogen. *J Med Virol* 2015;88:1103-12.
8. Mallat S, Moukarzel M, Atallah D, Abou Arkoub R, Mourani C. Cytomegalovirus infection post kidney transplant: what should we know now? *J Med Liban* 2015;63:164-9.
9. Cantisán S, Rodelo-Haad C, Páez-Vega A, Nieto A, Vaquero JM, Poyato A, Montejo M, et al. Factors related to the development of CMV-specific CD8+ T cell response in CMV-seropositive solid organ transplant candidates. *Am J Transplant* 2015;15:715-22.

10. Shabir S, Kaul B, Pachnio A, Banham GD, Smith H, Chand S, et al. Impaired direct priming of CD8 T cells by donor-derived cytomegalovirus following kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1698-708.
11. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs* 2010;70:965-81.
12. Martín-Dávila P, Fortún Abete J. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal: ¿cuál es la mejor forma de prevenirla? *Nefrología* 2008;28:253-6.
13. Chamberlain CE, Penzak SR, Alfaro RM, Wesley R, Daniels CE, Hale D, Pharmacokinetics of low and maintenance dose valganciclovir in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1297-302.
14. Ishibashi K, Yamaguchi O, Suzutani T. Reinfection of cytomegalovirus in renal transplantation. *Fukushima J Med Sci* 2011;57:1-10.
15. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced incidence of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving everolimus and reduced tacrolimus doses. *Am J Transplant* 2015;15:2655-64.
16. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:69-77.
17. Sehgal V, Ames S, Hossain S, Kalin E, Daly L, Barbara M, et al. Cytomegalovirus disease in high-risk transplant recipients despite ganciclovir or valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2003;3:731-5.
18. Len O, Gavaldà J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, et al. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008;46:20-7.
19. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant patients. *Transplantation* 2006;82(Suppl 2):S15-7.

20. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1758-74.
21. Cofan F, Alonso-Melgar A, Díaz JM, Errasti P, Fijo J, Fraile P, et al. Enfermedad por citomegalovirus: efectos directos e indirectos. *Nefrología Sup Ext* 2012;3:4-13.
22. Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. *Clin Transplant* 2008; 22:162-70.
23. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardiner AG, Kuma D, Aukrust P, et al. Lessons Learned From a Randomized Study of Oral Valganciclovir Versus Parenteral Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients: The VICTOR Trial. *Clin Infect Dis* 2016;62:1154-60.
24. Burke GW 3rd, Kaufman DB, Millis JM, Gaber AO, Johnson CP, Sutherland DE, et al. Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results. *Transplantation* 2004;77:1269-75.
25. Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611-20.
26. Vescovini R, Telera AR, Pedrazzoni M, Abbate B, Rossetti P, Verzicco I, et al. Impact of Persistent Cytomegalovirus Infection on Dynamic Changes in Human Immune System Profile. *PLoS One*. 2016 Mar 18;11(3):e0151965.
27. Akalin H, Bromberg JS, Sehgal V, Ames S, Murphy B. Decreased incidence of cytomegalovirus infection in thymoglobulin-treated transplant patients with 6 months of valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2004;4:148-9.
28. Taber DJ, Ashcraft E, Baillie G, Berkman S, Rogers J, Baliga PK, et al. Valganciclovir prophylaxis in patients at high risk for the development of cytomegalovirus disease. *Transpl Infect Dis* 2004;6:101-9.

29. Guirado L, Rabella N, Díaz JM, Facundo C, Maderuelo A, Silva I, et al. Tratamiento profiláctico y anticipado de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales mediante valganciclovir oral. *Nefrología* 2008;28:293-300.
30. Bazán-Borges A, Espinoza-Hernández R, Delgado-Ochoa MD, Vargas-Bravo C. Infecciones por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales en el Hospital Juárez de México de abril 2009 a junio 2010. *Rev Hosp Jua Mex* 2012;79:9-15.
31. Alberú J, Morales-Buenrostro LE, Correa-Rotter R, Muñoz-Trejo T, Zúñiga-Varga J, Cuéllar-González JV, et al. Long-term renal graft function and survival in patients with high-risk for cytomegalovirus infection receiving preemptive therapy. *Rev Invest Clin* 2008;60:365-74.
32. Nuñez MAJ, Miranda Novales MA, Flores Ruiz EM, Guerra Gallo I, Solórzano Santos F, Vázquez Rosales JG. Frecuencia de Infección y enfermedad por citomegalovirus y factores de riesgo para su desarrollo en pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69:355-66.

ANEXOS

	Total n=913	Aciclovir n=468	Valganciclovir n=445	P
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	28.56 ± 09.88	27.95 ± 9.35	29.19 ± 10.39	0.060
Peso (Kg)	60.79 ± 11.70	61.26 ± 12.00	60.29 ± 11.37	0.214
Talla (m)	1.62 ± 0.10	1.62 ± 0.09	1.63 ± 0.11	0.216
IMC	22.99 ± 03.48	23.26 ± 03.60	22.69 ± 03.33	0.013
Tiempo en diálisis (meses)	30.10 ± 25.00	28.67 ± 20.26	31.60 ± 29.08	0.080
Edad del donador	40.13 ± 10.63	38.96 ± 10.11	41.29 ± 11.02	0.001
Incompatibilidades HLA	2.64 ± 1.39	2.52 ± 1.30	2.95 ± 1.57	0.013
	No. Casos (%)	No. Casos (%)	No. Casos (%)	
Género				
Femenino	353(38.7)	194 (41.5)	159 (35.7)	0.012
Masculino	560 (61.3)	274 (58.5)	286 (64.3)	0.012
Etiología de la IRC				
No Determinada	747 (82.2)	373 (80.4)	374 (84.0)	0.124
Glomerulopatías	48 (5.3)	25 (5.4)	23 (5.2)	0.468
Lupus Eritematoso Sistémico	20 (2.2)	9 (1.9)	11 (2.5)	0.329
Preclampsia	20 (2.2)	20 (4.3)	00 (0.0)	0.012
Hipertensión Arterial Sistémica	16 (1.8)	13 (2.8)	03 (0.7)	0.053
Diabetes Mellitus	22 (2.4)	06 (1.3)	16 (3.5)	0.106
Uropatía Obstructiva	16 (1.8)	08 (1.7)	07 (1.5)	0.386
Enfermedad Renal Poliquística	08 (0.9)	03 (0.6)	05 (1.1)	0.581
Otras	12 (1.3)	06 (1.3)	06 (1.3)	0.656

Kg: kilogramos, **m:** metros, **IMC:** índice de masa corporal, **HLA:** antígenos leucocitarios humanos,
IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

	Total n=913	Aciclovir n=468	Valganciclovir n=445	P
	No. Casos (%)	No. Casos (%)	No. Casos (%)	
Inducción				
Ninguno	122 (13.4)	121 (25.9)	1 (0.2)	<0.001
Daclizumab	65 (7.1)	65 (13.9)	0 (0.0)	<0.001
Basiliximab	563 (61.7)	257 (54.9)	306 (68.8)	<0.001
Timoglobulina	163 (17.9)	25 (5.3)	138 (31.0)	<0.001
Inmunosupresión inicial				
PDN-MMF-CsA	438 (48.0)	251 (53.6)	187 (42.0)	<0.001
PDN-MMF-TAC	393 (43.0)	139 (29.7)	254 (57.1)	<0.001
PDN-AZA-CsA	70 (7.7)	70 (15.0)	00 (0.0)	<0.001
PDN-AZA-TAC	8 (0.9)	6 (1.3)	2 (0.4)	<0.001
Otros	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.4)	<0.001

PDN: prednisona, MMF: micofenolato mofetilo, CsA: ciclosporina A, TAC: tacrolimus, AZA: azatioprina.

Tabla 2. Terapia inmunosupresora de los pacientes incluidos en el estudio.

Enfermedad por Citomegalovirus

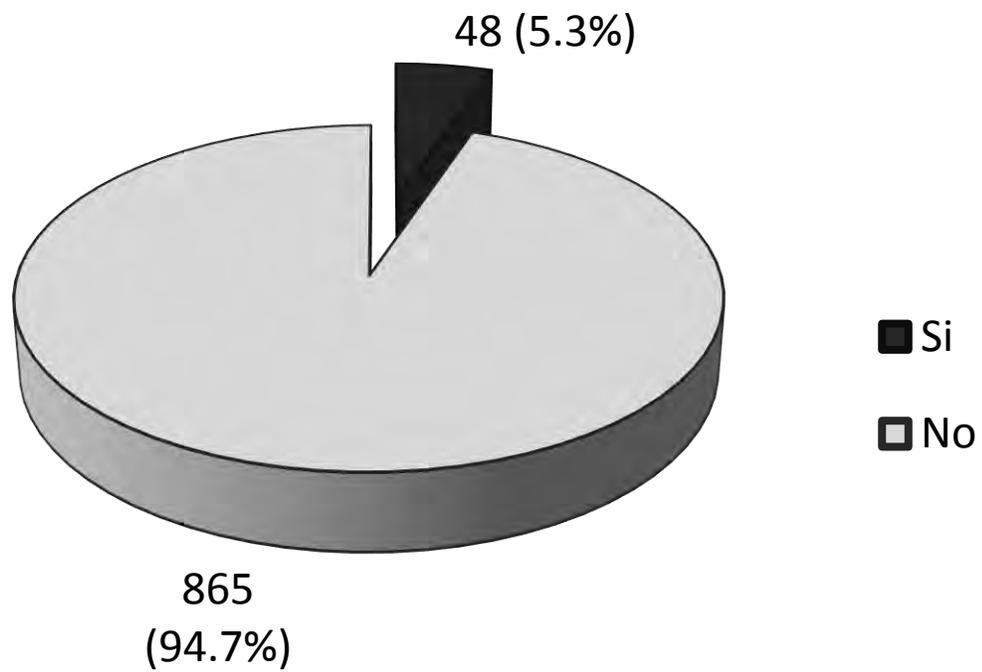


Figura 1. Incidencia global de enfermedad por citomegalovirus.

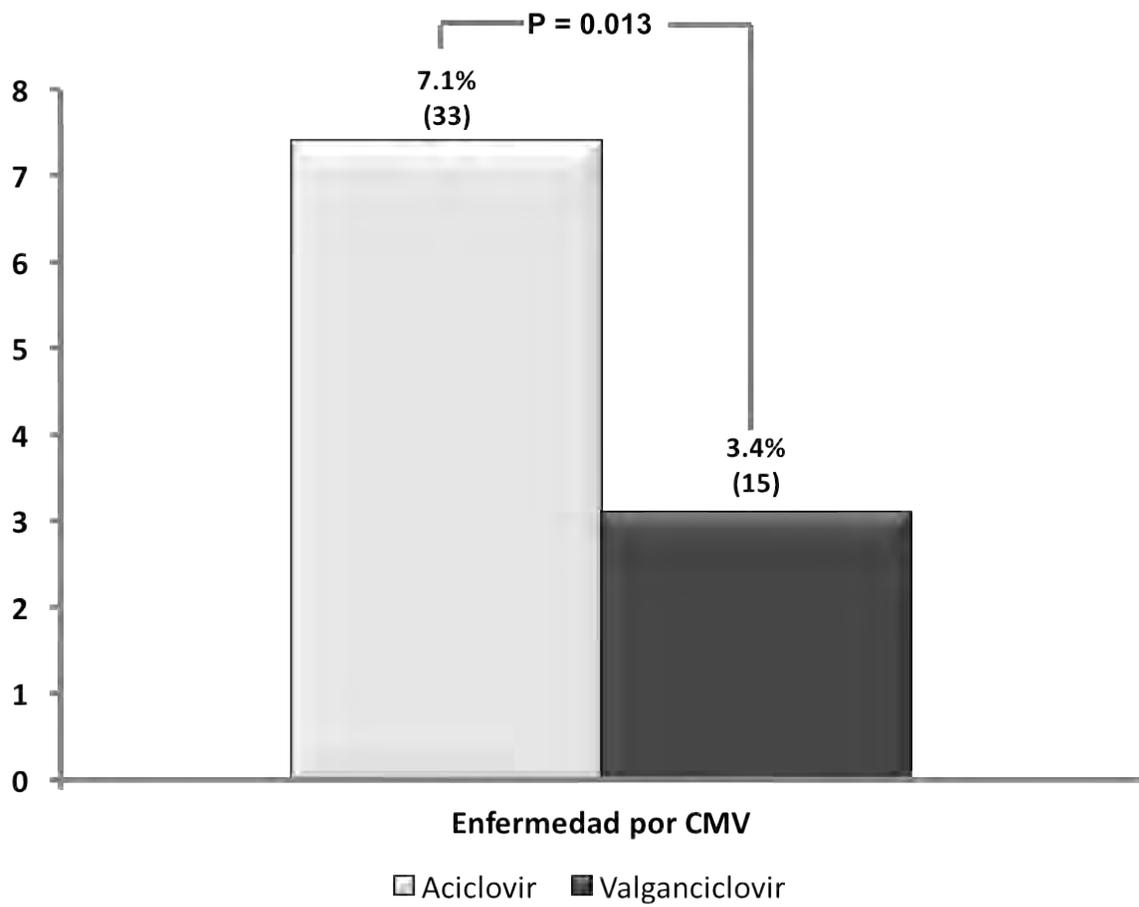


Figura 2. Incidencia de enfermedad por citomegalovirus de acuerdo al tipo de terapia profiláctica recibida.

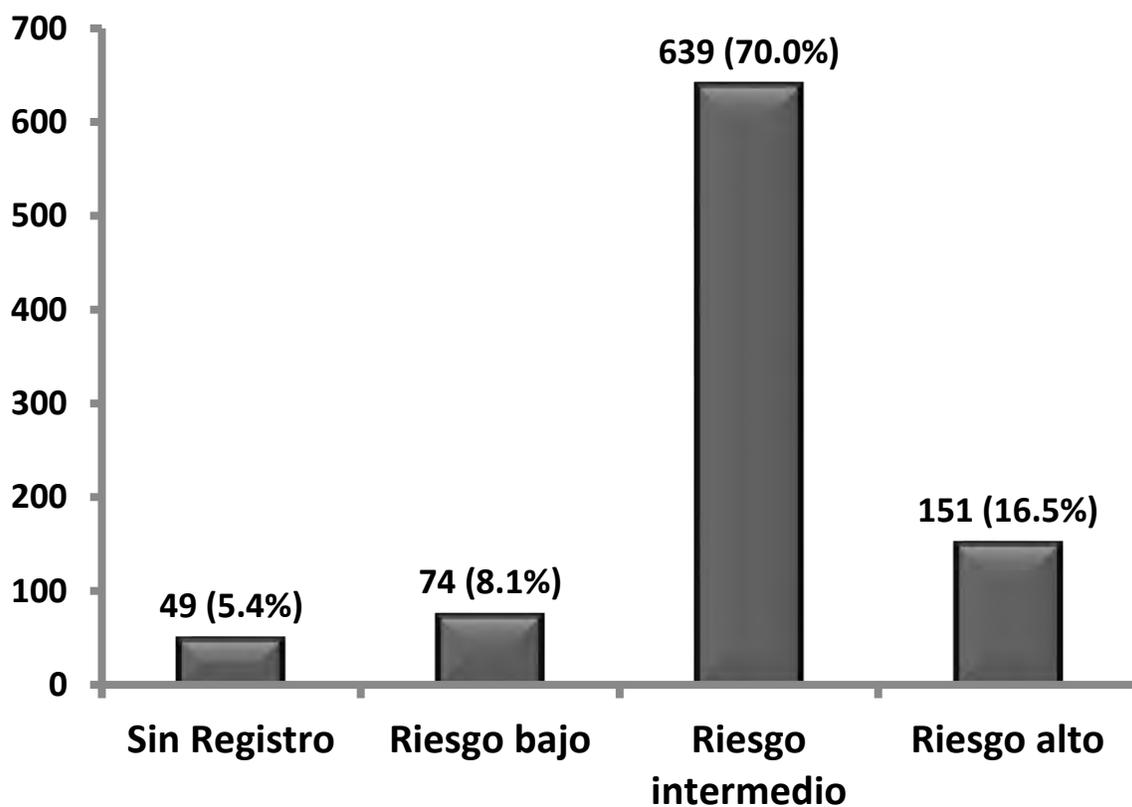


Figura 3. Distribución pacientes de acuerdo al grupo de riesgo serológico para enfermedad por Citomegalovirus

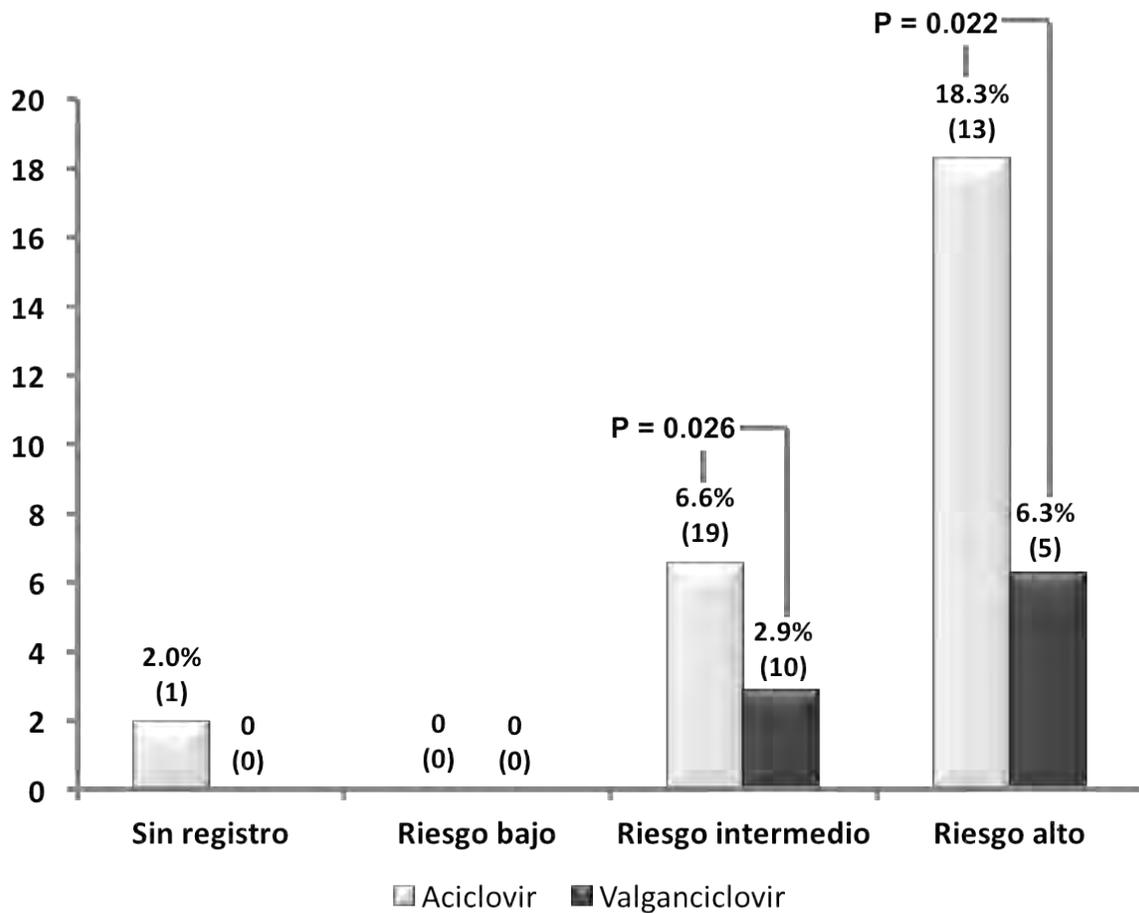


Figura 4. Incidencia de enfermedad por citomegalovirus de acuerdo al grupo de riesgo serológico y la terapia profiláctica recibida.

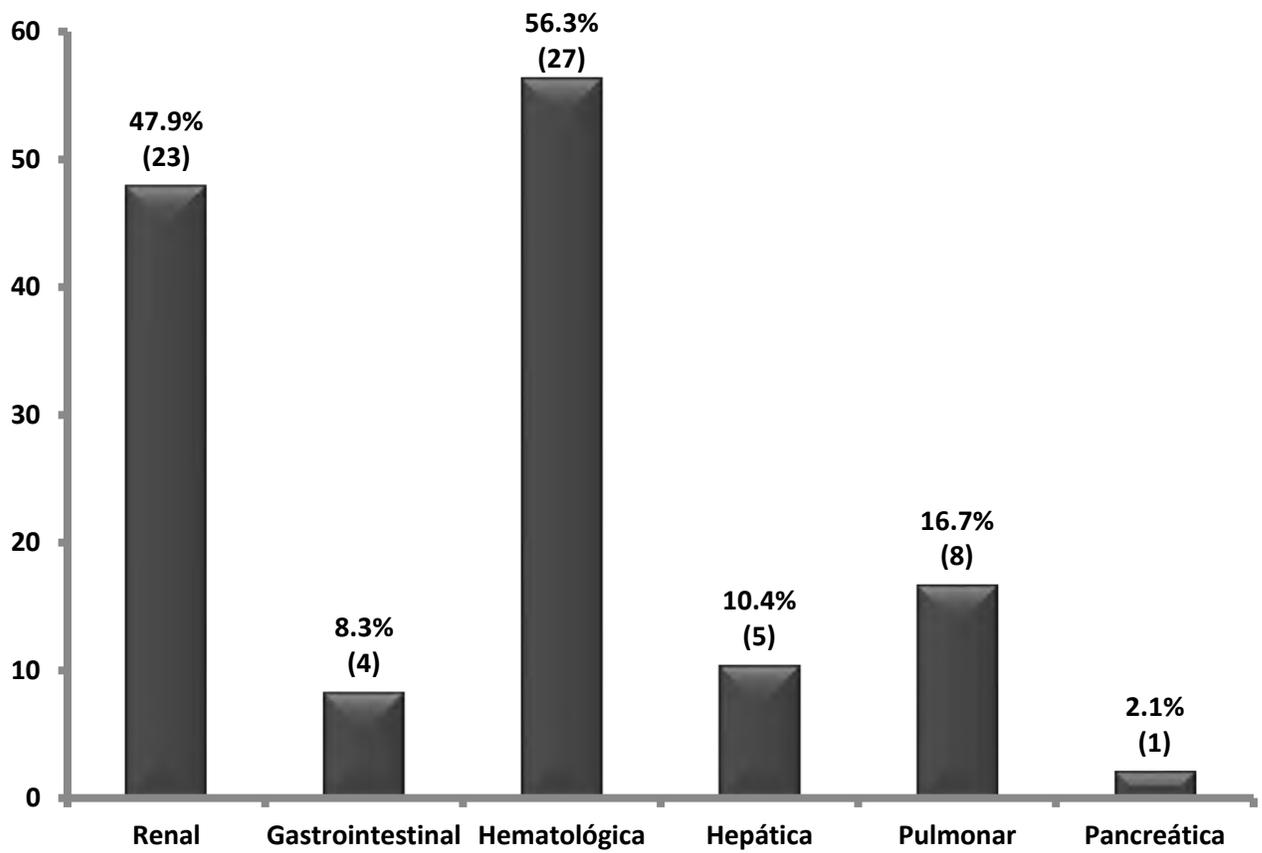


Figura 5. Frecuencia de afección orgánica en la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal.

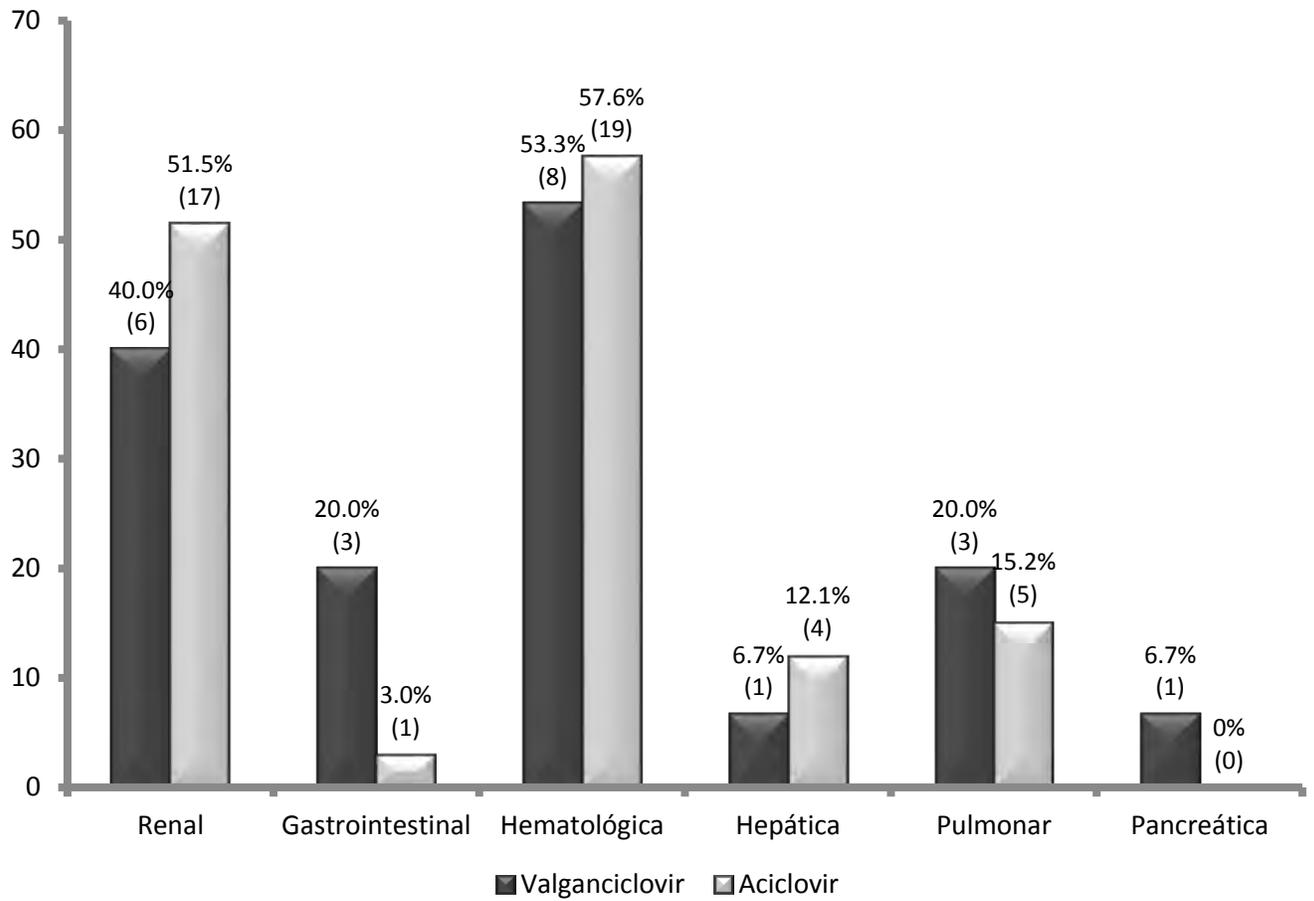


Figura 6. Frecuencia de afección orgánica en la enfermedad por citomegalovirus de acuerdo a la terapia profiláctica recibida.