



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**IMPACTO DE LA ESTRATEGIA “VIGILANCIA POSTERIOR A  
PROFILAXIS” EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD POR  
CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN RECEPTORES DE  
ALOINJERTO RENAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

**NEFROLOGÍA**

PRESENTA

**Dr. David Aparicio Hernández**

Profesor titular del curso de especialización en nefrología

**Dra. Magdalena Madero Rovalo**

Director de tesis

**Dr. César Flores Gama**

Ciudad de México, 2018



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.

## DEDICATORIA

A Dios todopoderoso, por regalarme la dicha de seguir presente, por proveerme lo necesario para lograr la felicidad todos los días, por permitirme ser un instrumento en sus manos para el servicio de la humanidad.

A Nancy, mi amada esposa que me llena de orgullo y hace que mi vida esté completa con su amor incondicional, quien es mi punto de equilibrio e impulso.

A mis padres, T. José y Zenaida, por otorgarme la vida, enseñarme a crear y servir, eternamente agradecido por la mejor herencia del mundo; la educación.

A mis hermanos Víctor, Graciela, AnaLaura, Joselyn, por brindarme su amor verdadero y compañía en momentos difíciles, que me impulsan a seguir adelante.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, por permitir desenvolverme de forma humanitaria.

A los verdaderos maestros, en especial al Dr. César Flores Gama, que se tomó el tiempo de transmitirme sus conocimientos y permitirme llegar a este punto.

A los pacientes, a quienes me debo, porque son el mejor libro de mis enseñanzas.

A mis compañeros, que son mejores que yo en algún sentido, y en ese sentido aprendo de ellos.

A mis amigos, que saben perfectamente quienes son, los quiero y aprecio infinitamente su amistad sincera.

Fue, es y será un placer coincidir en esta vida con todos ustedes.

## ÍNDICE

Sección	Página
TITULO .....	4
RESUMEN .....	5
I. INTRODUCCIÓN .....	8
II. MARCO TEÓRICO .....	10
III. JUSTIFICACIÓN .....	14
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
V. OBJETIVOS .....	16
VI. HIPÓTESIS .....	18
VII. MATERIALES Y MÉTODOS .....	19
VIII. RESULTADOS .....	26
IX. DISCUSIÓN .....	31
IX. CONCLUSIONES .....	33
X. REFERENCIAS .....	34
XI. ANEXOS .....	40

## TÍTULO

### **IMPACTO DE LA ESTRATEGIA “VIGILANCIA POSTERIOR A PROFILAXIS” EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN RECEPTORES DE ALOINJERTO RENAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”**

1. Autor principal: Dr. David Aparicio Hernández  
Residente de tercer año de la especialidad de Nefrología  
  
Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"  
  
Dirección: José María Correa, 219, Col. Asturias, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06850. Ciudad de México  
  
Teléfono celular: 9512299497  
  
Correo electrónico: davidapariciohernandez@gmail.com
2. Dr. César Flores Gama  
Jefe del servicio de trasplante renal  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

## RESUMEN

### **Antecedentes**

La infección por citomegalovirus (CMV) aparece en el 30 - 80 % y ocasiona la muerte en el 2% de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. La infección tiene efectos directos e indirectos locales y sistémicos.

La frecuencia e incidencia de enfermedad varían dependiendo del tipo de trasplante, factores de riesgo asociados y estrategias de prevención utilizadas. El principal factor de riesgo asociado a enfermedad por CMV, es el trasplante de un donador seropositivo a un receptor seronegativo (D+/R-), seguido de aquellos pacientes que recibieron anticuerpo policlonal y serología IgG (D±/R+); ambos considerados de alto riesgo. Riesgo intermedio aquellos (D+/R+ o D-/R+) y riesgo bajo (D-/R-)<sup>1</sup>.

El periodo de mayor riesgo de infección por CMV está entre el primer y sexto mes. Las estrategias de prevención se adecuan a la experiencia de cada centro, con recomendación de profilaxis en pacientes de alto riesgo con valganciclovir oral o ganciclovir ajustado a la tasa de filtrado glomerular (TFG) por 6 meses a (D+/R-) y 3 meses a (D±/R+) que recibieron anticuerpo policlonal<sup>2</sup>. En pacientes de riesgo intermedio o bajo existen datos favorables con el uso del tratamiento anticipado con valganciclovir o ganciclovir 900 mg cada 12 h o ajustado a TFG<sup>3</sup>.

**Metodología:** Se consideró a todos los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, trasplantados del 2014 a 2018, se dividió en dos periodos, el periodo 0 (01 de enero de 2014 a 28 de febrero de 2016) y periodo 1 (01 de marzo de 2016 a 31 de diciembre de 2017). Se reclutaron 143 pacientes con trasplante renal durante el periodo 2014 - 2018, se excluyeron 5 pacientes por falla del injerto de los cuales 4 pacientes ameritaron nefrectomía en la primera semana y 1 paciente falleció dentro de la primera semana, se eliminaron 9 pacientes por

datos incompletos secundario a falta de seguimiento; se consideró un total de 129 pacientes, categorizados en periodos 0 y 1, clasificados en riesgo para CMV alto, intermedio y bajo, acorde a las definiciones mencionadas previamente.

En los pacientes del periodo 0, se aplicó la estrategia de profilaxis y terapia anticipada, los pacientes con riesgo alto a expensas de (D+/R-) se les otorgó profilaxis durante 6 meses y por 3 meses aquellos con serología (D±/R+) que recibieron timoglobulina, posteriormente se mantuvieron con vigilancia de síntomas y ante sospecha de enfermedad por CMV se solicitó detección de DNAemia y biopsia de tejido afectado para confirmación o exclusión. Los de riesgo intermedio y bajo se mantuvieron con vigilancia de síntomas y ante sospecha de enfermedad por CMV se solicitó detección de DNAemia y biopsia de tejido afectado para confirmación o exclusión.

Los pacientes del periodo 1, se aplicó la estrategia de vigilancia posterior a profilaxis para prevención de la enfermedad. En pacientes con riesgo alto a expensas de (D+/R-) se les otorgó profilaxis durante 6 meses y por 3 meses aquellos que recibieron Timoglobulina, posteriormente se otorgó monitoreo de PCR cuantitativa en tiempo real en sangre total, durante 3 meses. Los casos negativos fueron aquellos que tuvieron 0 UI/ml. Los casos positivos se denominaron con valor de 1 a 10,000 UI/ml, se catalogó como DNAemia sino realizaron síntomas o citopenia, los casos positivos asociados a síntomas gastrointestinales, respiratorios, linfopenia o trombocitopenia se consideraron como síndrome viral, y los casos positivos asociados a alteración histológica, a través, de colonoscopia, biopsia intestinal, pulmonar, renal se consideró como enfermedad invasiva.

## **Conclusión**

No hubo diferencia en la frecuencia de CMV entre los dos periodos, aunque hubo un mayor porcentaje de enfermos en el periodo 1, pero no alcanzó significancia estadística con una  $p$  0.13.

## I. INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas más importantes que se plantean después del trasplante es la prevención y tratamiento de las infecciones, lo que se ve aumentado con la terapia inmunosupresora que interfieren con los mecanismos de defensa del huésped.

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de la familia herpesviridae y es el mayor patógeno viral después de un trasplante renal. Las complicaciones por CMV se manifiestan del primer a sexto mes, con una máxima incidencia en el segundo y tercero<sup>4</sup>.

La incidencia de CMV es mayor en pacientes sometidos a trasplante de pulmón o corazón-pulmón (50-75%), en trasplante de páncreas o de riñón-páncreas (50%), en trasplante de corazón (9 y 23%), el 22 y el 29% después del trasplante de hígado y entre 8 y 32% después del trasplante renal<sup>5</sup>.

En el grupo de alto riesgo, definido por el donador seropositivo y receptor seronegativo (D+/R-) en ausencia de profilaxis o terapia anticipada, la incidencia de infección es del 30 a 80% y la incidencia de enfermedad por CMV es tres veces superior (56% vs 20%) en el (D+/R-) vs (D-/R+), en ausencia de profilaxis o terapia anticipada<sup>6</sup>.

En el grupo de alto riesgo que recibieron tratamiento antilinfocitario asociado a valganciclovir profiláctico, y que además ameritaron incremento de la inmunosupresión por episodios de rechazo, el grupo (D+/R+) el 47% presentó PCR positiva, pero solo 4.5% desarrolló la enfermedad vs el grupo (D-/R+), el 30% tuvo PCR positiva, el 4.7 % desarrolló la enfermedad<sup>7</sup>. Finalmente el CMV ocasiona la muerte en el 2% de los pacientes<sup>8</sup>.

El CMV no solo ocasiona aumento en la morbimortalidad, sino que a través de los efectos indirectos condicionados por la replicación viral, produce una situación de inmunosupresión debido a las alteraciones funcionales que causa en los linfocitos y

monocitos, alterando la capacidad de respuesta inflamatoria sistémica con producción y liberación de citocinas. Estas alteraciones explican la asociación frecuente de CMV con infecciones bacterianas, fúngicas, oportunistas como neumonía por *P. Jirovecii* y aspergilosis invasiva, también asociado a activación de otros herpes virus como herpes simple (VHS), varicela zoster (VVZ), virus de Epstein-Barr (VEB) asociado a síndromes linfoproliferativos. Otro efecto indirecto, relacionado con la inmunoactivación, es el desarrollo de rechazo del injerto, que parece ser bidireccional. Los mecanismos potenciales incluyen sobreexpresión de las moléculas de antígenos mayores de histocompatibilidad, factores de crecimiento y citocinas inflamatorias que aumentan la expresión de antígenos de HLA clase I. Se asocia con las dos principales causas de pérdida tardía del injerto, la enfermedad cardiovascular y el rechazo crónico del injerto<sup>9-14</sup>.

La infección por CMV se ha estimado que aumenta el coste del trasplante 2.5 veces<sup>15</sup>.

## II. MARCO TEÓRICO

### **Prevalencia e incidencia**

Hay discrepancia entre países en los informes, explicados por múltiples factores como la raza, desarrollo socioeconómico, tipo de trasplante, métodos de detección viral, régimen e intensidad del tratamiento inmunosupresor.

Los centros de controles de enfermedades, la CDC de Atlanta estima una prevalencia de la infección entre 50 – 80% para adultos mayores de 40 años, la CDC de EUA alcanza hasta 66%. En un estudio Iraní la infección fue detectada en 82.5% y la enfermedad en 25%. En un análisis de 207 trasplantados en España, 15.7% presentaron infección y 17.2% desarrollaron la enfermedad. En Latinoamérica se han publicado muy pocos estudios, la mayoría son pequeñas series de pacientes, con un promedio de infección de 66%.

### **DNAemia, infección y enfermedad**

Un aspecto importante a tener en consideración es la diferencia que existe en las definiciones, consistentes con la American Society Transplantation y las recomendaciones del foro de desarrollo de medicamentos en ensayos clínicos de CMV.

DNAemia, al igual que viremia usada en las versiones previas, refleja la detección de ADN del CMV en sangre o plasma (ya sea que el virus esté o no en replicación activa. Para mayor precisión, se utilizarán las palabras “carga viral” o “prueba cuantitativa de amplificación de ácidos nucleicos (QNAT)” en lugar de “reacción en cadenas de polimerasa (PCR)”.

Infección por CMV. Es la evidencia de replicación del CMV independiente de los síntomas (difiere del CMV latente); “definido como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales (antígenos) o ácido nucleico en cualquier líquido corporal o muestra de tejido”.

Enfermedad por CMV. Es la evidencia de infección por CMV con síntomas atribuibles. Puede categorizarse como síndrome viral (es decir, asociado a fiebre, malestar general, leucopenia y/o trombocitopenia), o como enfermedad invasiva de tejidos (órgano terminal)<sup>16-17</sup>.

Tabla 1		
Enfermedad invasiva	Sospecha diagnóstica	Confirmación
Enfermedad gastrointestinal (colitis, enterocolitis, gastritis, esofagitis)	Infección por CMV con signos y síntomas gastrointestinales (diarrea, fiebre), además de lesiones activas de la mucosa por endoscopia.	Biopsia de la mucosa intestinal
Neumonía	Infección por CMV con signos y síntomas de neumonía (fiebre, tos, disnea, hipoxemia), cambios radiográficos con o sin CMV activo en el lavado broncoalveolar (LBA)	Biopsia de tejido pulmonar
Nefritis por citomegalovirus	Infección por CMV asociados a disfunción aguda del injerto.	Biopsia del aloinjerto renal.
Retinitis	No aplicable	Lesiones típicas de CMV en retina, confirmado por oftalmología.

La enfermedad invasiva mas común es gastrointestinal, manifestado con síntomas del tracto digestivo superior, principalmente dolor, diarrea, ocasionalmente con sangre que sugiere la participación del colon. En la tabla 1 se presenta una propuesta de definiciones de las distintas enfermedades invasivas <sup>18-22</sup>.

### **Factores de riesgo**

Estado serológico del donador y receptor (D/R). Es el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad por CMV, acorde a los IgG para CMV. El riesgo alto corresponde a la positividad de IgG en el donador y negatividad en el receptor (D+/R-), el 30 a 80% desarrollan la infección y entre el 50 a 60 % desarrollan la enfermedad si no reciben tratamiento preventivo, el 30% de los enfermos hacen neumonía con mortalidad del 15%<sup>23-25</sup>. Se estima que la recepción de un órgano seropositivo aumenta tres a cuatro veces el riesgo de enfermedad por CMV<sup>26</sup>.

Los grupos de riesgo intermedio, corresponde a dos grupos, caracterizados por anticuerpos positivos en el receptor y positivo o negativo en el donador (D+/R+ y D-/R+), la incidencia de la enfermedad es menor, pero el grupo D+/R+ tiene la más baja sobrevida del injerto al tercer año pos-trasplante<sup>27-28</sup>. La explicación podría ser consecuencia de los efectos indirectos de la infección latente, y se ha sugerido que la inmunidad preexistente en los receptores sea específica contra una cepa y por lo tanto la cepa “nueva” del receptor no pueda ser controlada<sup>29</sup>. Otra explicación es la localización renal del virus, porque la inmunidad humoral no protege contra las células infectadas y el CMV puede existir en forma viable en riñones normales durante periodos prolongados a pesar de la inmunidad celular. En el grupo D-/R+, la enfermedad se desarrolla hasta en un 20%, puede haber reactivación del virus<sup>30</sup>.

El riesgo bajo, definido por ausencia de anticuerpos IgG en receptor y donador (D-/R-)t tiene la menor incidencia de enfermedad, pero también representa el menor número de trasplantados con el 2%<sup>31-33</sup>.

Tratamiento inmunosupresor. El uso de anticuerpos antilinfocíticos (globulina antilinfocítica, antitimocítica u OKT3), y el tratamiento con micofenolato de mofetilo se han asociado al aumento en la incidencia de infección por CMV<sup>34-37</sup>. El tratamiento con OKT3 se ha estimado que duplica el riesgo de enfermedad por CMV<sup>38-39</sup>. El tratamiento con alemtuzumab y tacrolimus incrementa la incidencia de infección vs tacrolimus con micofenolato, pero en ninguno de los dos escenarios se ha presentado compromiso tisular<sup>40</sup>.

Otros factores de riesgo. El sexo masculino, enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a diabetes mellitus (DM), edad mayor de 55 años, terapia de reemplazo renal antes del trasplante.

### **Diagnóstico pre-trasplante**

#### **Métodos de detección de CMV en sangre:**

- **Viremia:** Es el aislamiento del CMV por técnicas de cultivo rápido o estándar. Rara vez usado para monitorización de receptores de aloinjerto.
- **Antigenemia:** Es la detección de proteína (antígeno pp65) del CMV en leucocitos de sangre periférica.
- **DNAemia:** Es la detección y cuantificación de DNA de CMV en sangre, plasma, suero, leucocitos de sangre periférica. Hay muchas técnicas disponibles, por lo que se recomienda fuertemente, que las técnicas de amplificación de ácido nucleico, estén bajo calibración estándar internacional de la OMS, para CMV humano.
- **RNAemia:** Es la detección de RNA de CMV en sangre, plasma, suero, leucocitos de sangre periférica. No son comúnmente utilizadas en receptores de trasplante.

### III. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por citomegalovirus (CMV) en receptores de trasplante renal es una de las complicaciones infecciosas más frecuente dentro de los primeros seis meses posteriores al trasplante.

Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a la presentación de la infección y enfermedad por CMV, el principal de ellos es la serología del donador-receptor (D/R) y el tipo de terapia de inducción empleado.

En la actualidad existen tres estrategias para prevenir la enfermedad por CMV; una de ellas se basa en la profilaxis antiviral de manera universal, pero ajustada a cada centro, la segunda conocida como terapia anticipada que consiste en la identificación seriada en búsqueda de marcadores de replicación viral, sin un valor estándar definido, con la finalidad de diagnosticar la infección antes de que ocurra la enfermedad, y finalmente la combinación de estas dos estrategias conocida como “vigilancia posterior a profilaxis”, sin que a la fecha alguna de ellas haya mostrado ser superior.

En nuestra población de receptores de trasplante renal con un bajo nivel socioeconómico, el costo del tratamiento antiviral hace que el empleo de la profilaxis antiviral universal sea una estrategia difícil de llevar a cabo en los individuos de riesgo intermedio, por otra parte si bien en los pacientes de alto riesgo el empleo de profilaxis está justificado en base a la alta incidencia de la enfermedad por CMV, la probabilidad de desarrollar la enfermedad en los meses subsecuentes a la suspensión del antiviral es alta.

El presente trabajo busca evaluar el impacto de la implementación de un abordaje híbrido para prevenir la enfermedad por CMV en nuestra población de receptores de aloinjerto renal, esta estrategia podría resultar en la reducción de la incidencia de enfermedad por CMV posterior al trasplante y en los costos derivados en salud.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el impacto de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis” en la prevención de enfermedad por citomegalovirus (CMV) en nuestra población de receptores de aloinjerto renal?

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRIMARIO.**

- Comparar la incidencia de enfermedad por citomegalovirus (CMV) dentro del primer año posterior al trasplante renal en una cohorte de receptores antes y después del establecimiento de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Evaluar de manera independiente la tasa de incidencia de infección y enfermedad por CMV en los pacientes con riesgo alto antes y después del establecimiento de una estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”
- Evaluar de manera independiente la tasa de incidencia de infección y enfermedad por CMV en los pacientes con riesgo intermedio antes y después del establecimiento de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”.
- Evaluar la mortalidad asociada a CMV antes y después del establecimiento de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”.
- Comparar la incidencia de infección por varicela/zoster virus antes y después del establecimiento de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”.
- Comparar la incidencia de infecciones bacterianas, virales y fúngicas antes y después del establecimiento de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”.

- Comparar la incidencia de diabetes pos-trasplante y después del establecimiento de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”.
- Analizar los gastos económicos que genera la realización del abordaje con “vigilancia posterior a profilaxis”.
- Definir un umbral de carga viral para de inicio de tratamiento en pacientes con alto y bajo riesgo para CMV.

## **VI. HIPÓTESIS NULA**

La incidencia de enfermedad por citomegalovirus (CMV) no es diferente en los periodos antes y después del establecimiento de un abordaje híbrido para prevenir la enfermedad por CMV en nuestra cohorte de receptores de aloinjerto renal.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

- Cohorte ambispectiva.
- Un solo centro.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

- Pacientes adultos en los que se hay realizado cirugía de trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años de edad que recibieron un aloinjerto renal en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo comprendido del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017.

### **Criterios de exclusión**

- Trasplante multiorgánico.
- Trasplantes renales realizados fuera del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- Participación en algún ensayo clínico que contraindique el uso algún antiviral.

### **Criterios de eliminación**

- Muerte dentro de los primeros 7 días post-trasplante
- Falla primaria del injerto renal en los primeros 7 días post-trasplante
- Seguimiento menor a 1 semana
- Información faltante

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en los receptores de trasplante renal ha llevado recientemente al establecimiento de estrategias de identificación temprana de infección por CMV en el Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", previamente, el empleo de profilaxis estaba limitado a los pacientes en riesgo alto de desarrollar enfermedad por CMV, los individuos de riesgo intermedio no recibían profilaxis ni eran tamizados en búsqueda de infección, estableciéndose el diagnóstico cuando en presencia de síntomas se aislaba el virus en el tejido afectado. A partir del 1 de marzo de 2016, se establecerá la "vigilancia posterior a profilaxis", para prevenir la enfermedad por CMV, en donde los pacientes con riesgo intermedio serán tamizados cada 2 semanas en búsqueda de replicación viral durante los 3 primeros meses posteriores al trasplante, mientras que los individuos de riesgo alto, al término de la profilaxis antiviral serán tamizados cada 2 semanas por un periodo de 3 meses adicionales.

De manera ambispectiva, en base al registro de trasplantes del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se clasificarán a la población de estudio en 2 cohortes en base a la temporalidad en la cual se llevará acabo el trasplante renal, periodo 0 corresponde antes del establecimiento de la estrategia "vigilancia posterior a profilaxis" (1 de enero de 2014 al 28 de febrero de 2016) y el periodo 1 corresponde después del establecimiento de la "vigilancia posterior a profilaxis" (1 de marzo de 2016 al 31 de diciembre de 2017).

### **Cuidados pre, trans y postoperatorios:**

El manejo pre, trans y postquirúrgicos estará a cargo de los médicos tratantes de acuerdo a los protocolos de manejo establecidos de manera rutinaria.

Se tomarán en cuenta variables clínicas y paraclínicas del receptor que permitan observar los efectos indirectos del CMV, para observar los efectos directos del CMV se considerarán las características del donante-receptor, riesgo de infección por

CMV en conjunto con la terapia inmunológica.

De manera habitual el riesgo de infección por CMV se establecerá en el periodo preoperatorio de acuerdo al resultado de la serología de IgG del donador y receptor así como la terapia de inducción proporcionada, estableciendo 3 posibles escenarios de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV:

1. Riesgo bajo: (D- / R-)
2. Riesgo intermedio: (D+ / R+ ó D- / R+)
3. Riesgo alto: (D+ / R- o D± / R+) que hubieran recibido alguna terapia de inducción linfodepletora.

De acuerdo a estos escenarios de riesgo, en el periodo 0 (1 de enero de 2014 al 28 de febrero de 2016), se considerarán como la cohorte previa al establecimiento de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”, donde los pacientes de riesgo intermedio no se les otorgaba profilaxis ni se tamizaban para detectar la replicación del CMV, y a los pacientes de riesgo alto se administraba profilaxis por un periodo de 3 a 6 meses, sin tamizaje subsecuente, en ambos casos la enfermedad se establecía con la presencia de síntomas y aislamiento del virus en el tejido afectado.

El periodo 1 (1 de marzo de 2016 a 31 de diciembre de 2017), se considerará como la cohorte posterior al establecimiento de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”, en donde para prevenir la enfermedad por CMV, los pacientes con riesgo intermedio serán tamizados cada 2 semanas en búsqueda de replicación viral durante los 3 primeros meses posteriores al trasplante, mientras que los individuos de riesgo alto, al termino de la profilaxis antiviral con valganciclovir ajustado a TFG, por 6 meses en (D+ / R-) y por 3 meses en (D± / R+ que recibieron alguna terapia de inducción linfodepletora), serán tamizados cada 2 semanas por un periodo de 3 meses adicionales.

El tamizaje para detectar la infección y/o enfermedad por CMV se vigilará signos (fiebre) y síntomas gastrointestinales, respiratorios, renales, se solicitará biometría

hemática, creatinina, además de la determinación quincenal de PCR cuantitativo en tiempo real para CMV en sangre total. Aquellos individuos de riesgo intermedio o alto, bajo la terapia “vigilancia posterior a profilaxis”, que evidencien replicación del CMV >10,000 UI/ml en ausencia de síntomas y citopenia, se considerarán como infección por CMV y se iniciará tratamiento con valganciclovir por al menos 3 semanas, debiendo demostrar previo a suspender el tratamiento, la ausencia o descenso de replicación viral, posteriormente se reiniciará el tamizaje hasta completar los 3 meses posteriores.

Aquellos individuos de riesgo intermedio o alto, bajo la terapia “vigilancia posterior a profilaxis”, que evidencien replicación del CMV >10,000 UI/ml con signos (fiebre), síntomas, linfopenia y/o trombocitopenia, se considerarán como síndrome viral por CMV y se iniciará tratamiento con valganciclovir por al menos 3 semanas, debiendo demostrar previo a suspender el tratamiento, la ausencia o descenso de replicación viral, posteriormente se reiniciará el tamizaje hasta completar los 3 meses posteriores.

### **Seguimiento.**

Se llevará a cabo a partir del trasplante renal, hasta que el paciente desarrolle enfermedad por CMV, fallezca o complete un año de seguimiento posterior al trasplante.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

### VARIABLES DEPENDIENTES.

**Infección por CMV:** Es la evidencia de replicación del CMV, en ausencia de síntomas.

**Enfermedad por CMV.** Es la evidencia de infección por CMV con síntomas atribuibles. Categorizado en:

- **Síndrome viral.** Evidencia de replicación del CMV, asociado a fiebre, malestar general, leucopenia y/o trombocitopenia.
- **Enfermedad invasiva de tejidos.** Evidencia de replicación del CMV, asociado a fiebre, malestar general, leucopenia y/o trombocitopenia, con afección titular documentada por biopsia.

**Nefritis por citomegalovirus (CMV).** Enfermedad renal comprobada por detección del CMV (mediante aislamiento del virus, cultivo rápido, análisis inmunohistoquímico), además de la identificación de características histológicas del CMV en la biopsia del aloinjerto renal con disfunción aguda.

**Disfunción aguda del injerto renal.** Disminución de la TFG en más del 15% o incremento de mayor a 0.3 mg/dl de la Creatinina sérica.

**Rechazo de Injerto renal:** Evidencia histopatológica de rechazo, acorde a los criterios de BANFF, en presencia o ausencia de disfunción aguda del injerto.

### VARIABLES INDEPENDIENTES.

**Receptor de alto riesgo para infección por CMV.** Donador con IgG positivo y receptor con IgG negativo para CMV (D+/R-) o donador con IgG positivo o negativo y receptor + (D±/R+) para CMV, que ameritó uso de terapia linfodepletora.

**Receptor de riesgo intermedio para infección por CMV.** Donador con IgG positivo o negativo y receptor con IgG positivo para CMV (D±/R+).

#### **Profilaxis para CMV.**

- **En pacientes con alto riesgo a expensas de (D+/R-).** Consiste en la administración de valganciclovir ajustada a TFG durante 6 meses a partir del trasplante del aloinjerto renal.
- **En pacientes con alto riesgo a expensas de (D±/R+) que ameritó uso de terapia linfodepletora.** Consiste en la administración de valganciclovir ajustada a TFG durante 3 meses, a partir del trasplante del aloinjerto renal.
- **En pacientes con riesgo intermedio (D±/R+),** sin terapia antiviral y con vigilancia de signos y síntomas sugerentes de enfermedad.

#### **Tratamiento anticipado.**

- **En pacientes con alto riesgo a expensas de (D+/R-).** Consiste en la administración de valganciclovir ajustada a TFG durante 6 meses a partir del trasplante del aloinjerto renal, seguida de determinaciones quincenales con PCR cuantitativo en tiempo real para CMV en sangre total, durante 3 meses, con inicio de tratamiento a aquellos que evidencien viremia seriada positiva.
- **En pacientes con alto riesgo a expensas de (D±/R+) que ameritó uso de terapia linfodepletora.** Consiste en la administración de valganciclovir ajustada a TFG durante 3 meses, a partir del trasplante del aloinjerto renal, seguida de determinaciones quincenales con PCR cuantitativo en tiempo real para CMV en sangre total, durante 3 meses, con inicio de tratamiento a aquellos que evidencien viremia seriada positiva.
- **En pacientes con riesgo intermedio.** Consiste en determinaciones quincenales con PCR cuantitativo en tiempo real para CMV en sangre total, durante 3 meses, con inicio de tratamiento a aquellos que evidencien viremia seriada positiva.

**“Vigilancia posterior a profilaxis”.** Es la combinación de la estrategia profiláctica y la estrategia con tratamiento anticipado.

- **En pacientes con alto riesgo a expensas de (D+/R-).** Consiste en la administración de valganciclovir ajustada a TFG durante 6 meses a partir del trasplante del aloinjerto renal, seguida de determinaciones quincenales con PCR cuantitativo en tiempo real para CMV en sangre total, durante 3 meses, con inicio de tratamiento a aquellos que evidencien replicación del CMV >10,000 UI/ml
- **En pacientes con alto riesgo a expensas de (D±/R+) que ameritó uso de terapia linfodepletora.** Consiste en la administración de valganciclovir ajustada a TFG durante 3 meses, a partir del trasplante del aloinjerto renal, seguida de determinaciones quincenales con PCR cuantitativo en tiempo real para CMV en sangre total, durante 3 meses, con inicio de tratamiento a aquellos que evidencien replicación del CMV >10,000 UI/ml.
- **En pacientes con riesgo intermedio,** consiste en determinaciones quincenales con PCR cuantitativo en tiempo real para CMV en sangre total, durante 3 meses a partir del trasplante de aloinjerto renal, con inicio de tratamiento a aquellos que evidencien replicación del CMV >10,000 UI/ml.

**Reinfección por CMV:** Es la detección de una cepa distinta de CMV, a la cepa de infección inicial.

## VIII. RESULTADOS

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas son expresadas como media  $\pm$  desviación estándar o mediana con percentila 25-75%, según su distribución. Se emplea la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. El comparativo de las variables cuantitativas se realizará mediante prueba de t de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución.

Las variables cualitativas son expresadas como proporciones. El comparativo de las variables cualitativas se realizará con la prueba de Ji cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo al número esperado.

El análisis de la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos con la prueba de Log-rank.

Se realizará un análisis multivariado incluyendo las variables estadísticamente significativas en el bivariado y aquellas clínicamente relevantes siguiendo el principio de parsimonia y temporalidad fisiopatológica. El análisis multivariado se realizó a través de un modelo de riesgos proporcionales de Cox verificando el principio de proporcionalidad mediante un método gráfico y un estadístico.

Se consideró como estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata-SE v 12.1

### TAMAÑO DE MUESTRA

En base a una incidencia de enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal del 40%, un tamaño del efecto del 40%, con un nivel de significancia estadística del 95% y un poder del 80%, se incluyó a la población con trasplante renal comprendida en el periodo de 01 de 2014 a 31 de diciembre de 2017, ver figura 1.

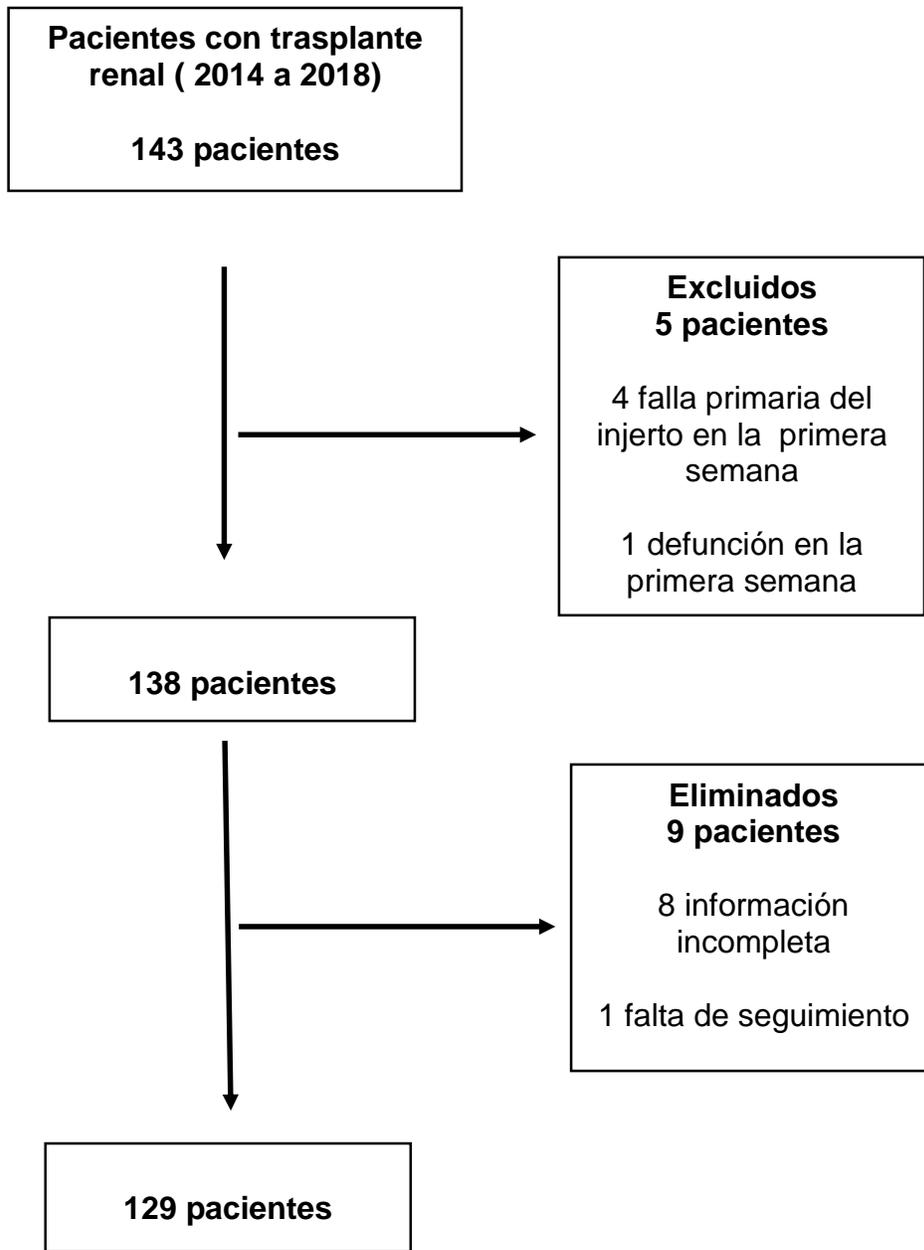


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

## **Características generales de la población**

En las variables clínicas determinadas, respecto a los receptores, el género que predominó fue el masculino con un total de 74 pacientes (57.4%), la mediana de edad fue de 27 (23 - 39), la mediana de IMC fue de 23.7 (20.8 - 26.7 ) kg/m<sup>2</sup>. La etiología de la enfermedad renal fue no determinada en 93 pacientes (72.1%), seguida de GMN correspondiente a 15 pacientes (11.6%), Diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial sistémica (HAS) con 14 pacientes (10.9%) y finalmente otras causas en 7 pacientes (5.4%), estas características fueron similares en ambos periodos. La terapia de sustitución renal predominante en la población fue hemodiálisis (HD) en 72 pacientes (55.8%), con predominio de HD en el periodo 1 con 62.5% vs 50.7% del periodo 0, diálisis peritoneal (DP) en 48 pacientes (37.2%), de forma inversa a la terapia con HD, el 43.8% de los pacientes estaba en DP en el periodo 0 a diferencia del 28.6% del periodo 1, poco porcentaje de anticipados 9 pacientes (7%), la mediana de tiempo en terapia de sustitución renal fue de 20.5 (9-45).

Los receptores de trasplante renal cadavérico, se efectuó en un tercio de la población que correspondió a 47 pacientes (36.4%), con KDPI  $0.5 \pm 0.2$ , la mediana de tiempo de isquemia fría de alrededor de 15 horas, equivalente a 1020 minutos (900 - 1140), la mediana de PRA I fue de 1 (0 - 3), y de PRA II de 2 (0 - 6 ), similares en ambos periodos.

La terapia inmunológica con timoglobulina fue en un cuarto de la población, correspondiente a 30 pacientes (23.3%) poco significativo, bajamente desensibilizados, la mediana fue en 4 pacientes (3.1%), la terapia de mantenimiento con tacrolimus /micofenolato de mofetilo / prednisona (fk/mmf/pdn) fue en 126 pacientes corresponde al 98.4 % de la población, los valores séricos de fk a los 3 meses oscilaron con una mediana de 8.5 (6.8 - 10.9) y la dosis de mmf a los 3 meses fue de 2 gramos.

La mayoría de la población que se trasplantó fue con riesgo intermedio para CMV, que correspondió a 87 pacientes (67.4%), seguido del riesgo alto para CMV en 41 pacientes (31.8%), sin embargo, la mayoría de pacientes con riesgo alto se trasplantó en el periodo 1 correspondiente a 24 pacientes (42.9%) vs 17 pacientes (23.3 %) del periodo 0, a expensas del uso de timoglobulina, además de IgG negativo para CMV, denotando que esta población del periodo 1 tenía mayor riesgo para enfermedad por CMV.

A su vez se categorizan a los paciente de riesgo alto con estas características: Usuario de timoglobulina y Receptor - Donador positivo de IgG para CMV. tg (+) / R (+) / D (+). Esta categoría correspondió al 20.9% de la población total con riesgo alto para CMV, el uso de timoglobulina fue mayor en el periodo 1 con el 25% vs el 17.8 % del periodo 0.

No usuario de timoglobulina, Receptor negativo de IgG para CMV, Donador positivo de IgG para CMV. tg (-) / R (-) / D (+). Esta categoría correspondió al 8.5% de la población total con riesgo alto para CMV, los paciente con IgG negativo para CMV fue mayor en el periodo 1 con el 12.5% vs el 5.5 % de paciente del periodo 0.

Usuario de timoglobulina, Receptor negativo de IgG para CMV, Donador positivo de IgG para CMV. tg (+) / R (-) / D (+). Esta categoría correspondió al 2.3% de la población total con riesgo alto para CMV, el uso de timoglobulina en pacientes con IgG negativo para CMV, fue exclusivamente del periodo 1, que correspondió a 3 pacientes (5.5%) vs 0 pacientes (0%) del periodo 0. **Anexos Tabla 1.**

Se observaron dos grupos. El grupo que no desarrolló afección, y correspondió a los pacientes que no desarrollaron infección o enfermedad, del periodo 0 corresponde al 95.9% (70 pacientes) y del periodo 1 el 50% (28 pacientes), en combinación con la pacientes que solo desarrollaron DNAemia, del periodo 0 no fue posible documentar, ya que esta seguimiento no se realizaba en

ese periodo, a diferencia del periodo 1 como parte de la estrategia se documentó 39.2% (22 pacientes), de los cuales 15 pacientes (68.2%) eran de riesgo intermedio y 7 pacientes de riesgo alto (31.8%).

## IX. DISCUSIÓN

El grupo que desarrolló afección, correspondió a los pacientes que desarrollaron síndrome viral y la enfermedad invasiva. En el periodo 0 no fue posible documentar, ya que esta seguimiento no se realizaba a diferencia del periodo 1, que fue parte de la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”, se documentó 3 síndromes virales en el grupo de alto riesgo a expensas de 2 pacientes con tg (-) / igg (-) / d igg (+) y 1 paciente con tg (+) / igg (-) / d igg (+). La enfermedad observada en el periodo 0, se observó en 3 pacientes (4.1%) de la población total correspondiente a este periodo, 2 pacientes (66.7%) eran de riesgo intermedio y 1 paciente (33.3%) de riesgo alto. En el periodo 1 se observaron 6 pacientes (10.8%) de la población total de este periodo, clasificados con síndrome viral 3 pacientes (4.3%), con afección de 2 pacientes (66.7%) de riesgo intermedio y 1 paciente (33.3%) de riesgo alto, aquellos clasificados como enfermedad invasiva fueron 3 pacientes (5.4%) de la población total de este periodo, con afección de 2 pacientes (66.7%) de riesgo alto y 1 paciente (33.3%) de riesgo intermedio. **Anexos. Tabla 2 .**

El principal hallazgo de nuestro estudio es la detección de mayor afección pro CMV en el periodo 1 donde se aplicó la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”, ya que el riesgo para desarrollar enfermedad 10.8% de la población total vs 4.3% de la población del periodo 0. **Gráfica 1.**

Respecto a este hallazgo, con esta estrategia de “vigilancia posterior a profilaxis”, observamos que los 28 pacientes del periodo 1, eran de riesgo intermedio y alto para CMV, y todos desarrollaron DNAemia en algún periodo del seguimiento, sin afección fueron 22 pacientes (79%), de los cuales (54%) eran de riesgo intermedio y 7 pacientes (25%) eran de riesgo alto. Los pacientes con afección fueron 6 pacientes (21%) de riesgo alto, clasificados como infección viral 3 pacientes (10.5%), a expensas de tg (-) / igg (-) / d igg (+) fueron 2 pacientes (7.1%) y a expensas de tg (+) / igg (-) / d igg (+) fue 1 paciente (3.4%). Aquellos pacientes

con enfermedad invasiva fueron 3 (10.5%), 1 paciente de riesgo intermedio (3.4%), y 2 pacientes de riesgo alto (7.1%), a expensas de tg (+) / igg (-) / d igg (+).

Aunque la población es pequeña, podemos deducir que todos los paciente 28 (100%) de 28 paciente desarrollarán DNAemia, pero, no ameritan profilaxis, los pacientes con riesgo intermedio, solo 1 paciente (3.4%) de 28 pacientes, desarrolló enfermedad invasiva, por lo que podemos continuar con vigilancia de signos y síntomas de enfermedad para CMV, sin beneficiarse de la profilaxis antiviral, beneficiándose así este grupo de pacientes de forma económica. A diferencia de los pacientes con riesgo alto, donde el 25% desarrolló la enfermedad, observándose que hay mayor riesgo en aquellos receptores IgG negativo y además usuarios de la terapia con timoglobulina, tg (+) / R IgG (-) /D IgG (+), por lo que en este grupo, tal vez, valdrá la pena seguimiento semanal de DNAemia durante el periodo de 3 meses, así como disminuir el umbral de carga viral entre 5,000 y 10,000 UI/ml.

Pareciera que con la estrategia “vigilancia posterior a profilaxis”, reflejado en el periodo 1, hubo mayor desarrollo de enfermedad, también deberá considerarse que en este periodo se trasplantaron mas pacientes de riesgo alto, se usó mas timoglobulina que en el periodo 0, a pesar del uso de timoglobulina en 17 pacientes (61%), solo 5 pacientes (29%) desarrollaron afección, 3 pacientes (17.6%) desarrollaron afección de tipo síndrome viral (5.8%) y 2 desarrollaron enfermedad (11.8%), a diferencia de 7 pacientes IgG negativo para CMV (36%), 5 pacientes (71.4%) desarrollaron afección tipo síndrome viral , 3 pacientes (60%) y 2 pacientes (40%) enfermedad invasiva. Los pacientes de riesgo alto se benefician de esta estrategia.

## **X. CONCLUSIÓN**

No hubo diferencia en la frecuencia de CMV entre los dos periodos, aunque hubo un mayor porcentaje de enfermos en el periodo 1, pero no alcanzó significancia estadística con una  $p$  0.13.

## X. REFERENCIAS

1. Rubin R. Infection in the organ transplant recipient. En: Rubin Rh YL, editor. Clinical approach to infection in the compromised host. New York: Kluver Academic/Plenum Publishers; 2002. pp. 573-679.
2. Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM y cols. [Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (7): 424-37.
3. Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, Del Valle P y cols. Efficacy and Safety of Valgancyclovir as Preemptive Therapy for the Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipient. *Transplant Proc* 2005; 37 (9): 3766-7.
4. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990;12S754-S66
5. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin of North Am.* 2001;15(2):521–49, [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70158-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70158-6).
6. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of CMV infection and disease in renal transplant patients. *Transplantation* 2006; 82 (2 Supl.): S15-7.
7. Paya C, Razonable RR. Cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. En: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, editors. *Transplant Infections*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. pp. 298-325.
8. Dickinson bi, Gora-Harper ML, McCraney SA, Gosland M. Studies evaluating high-dose acyclovir, intravenous immune globulin, and cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prophylaxis against cytomegalovirus in kidney transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1996;30:1452-64

9. Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (1): 38-47.
10. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis* 1999; 1 Supl. 1: 8-12.
11. Legendre C, Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late-onset disease and indirect consequences. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (5): 732-40.
12. Nett P, Hese D, Fernández L, Sollinger H, Pirsch J. Association of cytomegalovirus disease and acute rejection with graft loss in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1036-41.
13. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Supl. 1: 3-7
14. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G, DoniaMaged A, Tardy JC, Bosshard S, et al. Cytomegalovirus infection: an etiological factor for rejection *Transplantation* 1993;55:851-7
15. McCarthy JM, Karim MA, Frueger H, Keown PA. The cost impact of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993;55:1277-82
16. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in

immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(2):262-274.

17. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):87-91.

18. Azevedo L, et al. cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics Review* 2015;70(7) 515-523

19. American Society of Transplantation (AST).Cytomegalovirus guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4 (Suppl. 10):51–8.

20. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant.* 2005;5(2): 218–27, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.2005.5.issue-2>.

21. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Difinitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(8):1094–7, <http://dx.doi.org/10.1086/cid.2002.34.issue-8>.

22. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunossuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transpl.* 2006; 6(2):262–74, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.2006.6.issue-2>.

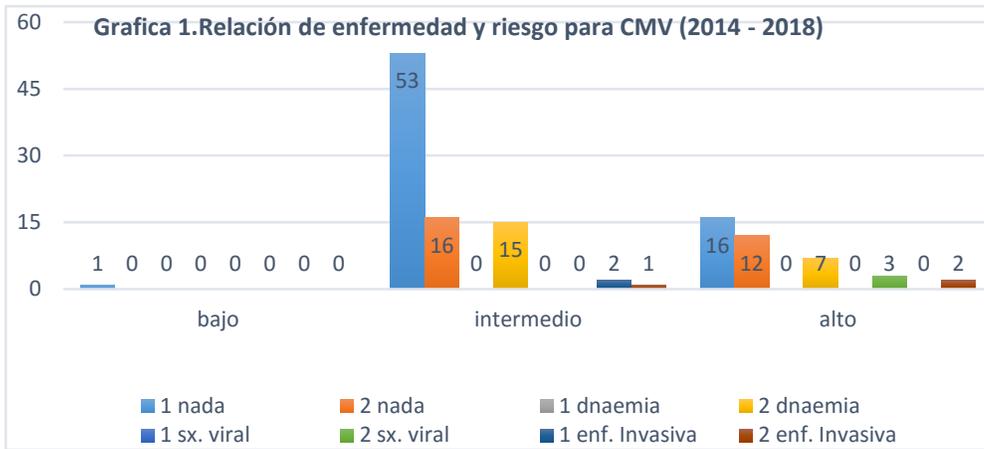
23. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82(2 Suppl): S15-7

24. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 70(8): 1166-74.
25. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant* 2003; 3(4): 445-51.
26. Martin M. Prophylactic cytomegalovirus management strategies. *Transplant proc* 1995;27 (supl 1): 23-7
27. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. Impact of cytomegalovirus serology on graft survival in living related kidney transplantation: implications for donor selection. *Surgery* 1997; 121(5): 3-8.
28. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3): 428-34.
29. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(4): 848-55
30. Griffiths PD. Chronic cytomegalovirus infection. *J Virol Methods* 1988; 21(1- 4): 79-86
31. Correa M, Correa M, Ossa J, Builes M, Arbeláez M. Prevalencia de infección por citomegalovirus en receptores y donantes de trasplante renal en Medellín para 1988-1989. *Acta Med Colomb* 1990; 15(4): 175-9

32. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schillitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo. *Clin Transplant*. 2007;21(2):149–58, <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.2007.21.issue-2>.
- 33 Humar A, Snyderman D and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S78–6.
- 34 Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:225-32.
35. Conti DJ, Isenberg A, Shen GK, Hahn A, Singh TP. Failure of ganciclovir prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in immunologic high-risk recipients. *Transplant Proc* 1998;30:1314-5
36. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(2): 296-303.
37. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005; 5(10): 2521-30
38. Hibberd PL, Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, Schooley RT, Isaacson D, Doran M, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992; 53(1): 68-72.
39. Oh CS, Stratta RJ, Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. Increased infections associated with the use of OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation. *Transplantation* 1988; 45(1): 68-73.

40. Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P, Muehlbacher F, Boesmueller C, Calne RY. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Am J Transplant* 2008; 8(7): 1480-5.

## XI.ANEXOS



**Tabla 1. Características generales de la población**

	Total (n=129)	Periodo 0 (n=73)	Periodo 1 (n=56)	Valor p
<b>*Variables clínicas</b>				
Hombres	74 (57.4)	41 (56.2)	33 (58.9)	0.75
Edad (años)	27 (23 - 39)	29 (22 - 44)	27 (24 - 37)	0.76
IMC (kg/m2)	23.7 (20.8 - 26.7)	23.7 (20.8 - 27.8)	23.6 (21.1 - 25.3)	0.34
Etiología				0.96
no determinada	93 (72.1)	53 (72.6)	40 (71.4)	
DM/HAS	14 (10.9)	7 (9.6)	7 (12.5)	
GMN	15 (11.6)	9 (12.3)	6 (10.7)	
otras	7 (5.4)	4 (5.5)	3 (5.4)	
Terapia sustitutiva renal				0.19
Anticipado	9 (7)	4 (5.5)	5 (8.9)	
Hemodiálisis	72 (55.8)	37 (50.7)	35 (62.5)	
Diálisis peritoneal	48 (37.2)	32 (43.8)	16 (28.6)	
Tiempo en terapia sustitutiva (meses)	20.5 (9 - 45)	20 (9 - 38)	22 (9 - 56)	0.34
<b>*Características del donador</b>				
Donador fallecido	47 (36.4)	23 (31.5)	24 (42.9)	0.18
Kdpi	0.5 +- 0.2	0.6 +- 0.3	0.5 +- 0.3	0.13
Tiempo de isquemia fría (minutos)	1020 (900 - 1140)	1080 (900 - 1260)	1010 (912.5 - 1140)	0.46
PRA 1	1 (0 - 3)	1 (0 - 3)	2 (0 - 4)	0.39
PRA 2	2 (0 - 6)	1 (0 - 4)	2 (0 - 7)	0.41
<b>*Terapia inmunológica</b>				
Timoglobulina	30 (23.3)	13 (17.8)	17 (30.4)	0.09
Desensibilización	4 (3.1)	3 (4.1)	1 (1.8)	0.42
fk/mmf/pdn	126 (98.4)	70 (55.6)	56 (44.4)	ns
fk a 3 meses	8.5 (6.8 - 10.9)	8 (6.6 - 10.9)	8.8 (7.9 - 10.8)	0.11
mmf a 3 meses	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	ns
<b>*Riesgo por infección por cmv</b>				
bajo	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	
intermedio	87 (67.4)	55 (75.3)	32 (57.1)	0.02
alto	41 (31.8)	17 (23.3)	24 (42.9)	0.01
tg (+) / R igg (+)	27 (20.9)	13 (17.8)	14 (25)	
Tg (-) / R igg (-) / D igg (+)	11 (8.5)	4 (5.5)	7 (12.5)	
Tg (+) / R igg (-) / D igg (+)	3 (2.3)	0 (0)	3 (5.4)	

**Tabla 2. Desarrollo de infección - enfermedad y riesgos para citomegalovirus.**

categoria	riesgo		total	Periodo 0	periodo 1	p
nada			98 (76)	70 (95.9)	28 (50)	0.13
	riesgo bajo			1 (1.4)	0 (0)	
	riesgo intermedio			53 (75.7)	16 (57.1)	
	riesgo alto			16 (22.9)	12 (42.9)	
		tg (+) / R igg (+)		12 (75)	9 (75)	
		Tg (-) / R igg (-) / D igg (+)		4 (25)	3 (25)	
		Tg (+) / R igg (-) / D igg (+)		0 (0)	0 (0)	
DNAemia			22 (17)	na	22 (39.2)	
	riesgo bajo				0 (0)	
	riesgo intermedio				15 (68.2)	
	riesgo alto				7 (31.8)	
		tg (+) / R igg (+)			5 (71.4)	
		Tg (-) / R igg (-) / D igg (+)			2 (28.6)	
		Tg (+) / R igg (-) / D igg (+)			0 (0)	
Síndrome viral			3 (2.3)	na	3 (5.4)	
	riesgo bajo				0 (0)	
	riesgo intermedio				0 (0)	
	riesgo alto				3 (100)	
		tg (+) / R igg (+)			0 (0)	
		Tg (-) / R igg (-) / D igg (+)			2 (66.7)	
		Tg (+) / R igg (-) / D igg (+)			1 (33.3)	
Enfermedad invasiva			6 (4.7)	3 (4.1)	3 (5.4)	
	riesgo bajo			0 (0)	0 (0)	
	riesgo intermedio			2 (66.7)	1 (33.3)	
	riesgo alto			1 (33.3)	2 (66.7)	
		tg (+) / R igg (+)		1 (100)	0 (0)	
		Tg (-) / R igg (-) / D igg (+)		0 (0)	0 (0)	
		Tg (+) / R igg (-) / D igg (+)		0 (0)	2 (100)	