

112308



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"  
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL**

**ANTIGENEMIA TRANSITORIA EN RECEPTORES DE  
TRASPLANTE RENAL DE RIESGO INTERMEDIO SIN  
PROFILAXIS ANTIVIRAL ES UN EVENTO FRECUENTE  
Y NO SE ASOCIA CON EL DESARROLLO DE  
ENFERMEDAD POR CMV O CON EFECTOS  
ADVERSOS A CORTO PLAZO EN EL INJERTO.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA  
P R E S E N T A E L:  
DR. HÉCTOR JOSÉ MAYORGA MADRIGAL**

**TUTOR Y TITULAR DEL CURSO:  
DR. RICARDO CORREA ROTTER**



MÉXICO, D.F.

2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

**FIRMAS**

ALUMNO

Dr. Héctor José Mayorga Madrigal

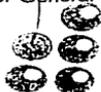
**TUTOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA**

Dr. Ricardo Correa Rotter  
Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

**CO-TUTOR**

Dra. Josefina Alberú Gómez  
Jefe del Departamento de Trasplantes

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez  
Subdirector General de Enseñanza



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A Claudia por su estoica paciencia y su gran perseverancia, por su constante motivación y porque me hizo ver que en la vida no se puede todo a la vez. Paso a paso, uno a uno, todo llega con paciencia, hasta la felicidad. Sin palabras... Nos salvamos.**

**A Emma Madrigal quien no en todo momento ha estado conmigo sino en los momentos realmente importantes.**

**A R. Javier Mayorga quien es la vena del árbol que me acerca al tronco y así a la raíz que todo lo nutre, al único intercesor cercano a la derecha del padre, a quien le debo una carta y todos los días la hago para su orgullo.**

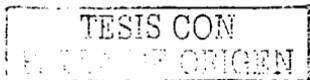
**A Javier, Cuauhtemoc, Manuel y Evangelina**

**A Ivan, Andrea, Renato Citlali y Sebastián**

**A mis compañeros quienes fueron cada uno, una parte del motor que me impulsó al fin de la meta.**

**A mis maestros por su invaluable y constante apoyo.**

**A todos los que me quieren: *Este trabajo es de todos***



## INDICE

Resumen.....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
Epidemiología y patogénesis:.....	6
Factores de riesgo para infección y enfermedad por CMV:.....	7
Manifestaciones clínicas:.....	8
Infección.....	8
Métodos diagnósticos:.....	9
Marcadores tempranos de enfermedad por CMV:.....	10
Tratamiento.....	11
Profilaxis.....	12
Terapia preventiva:.....	15
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	16
<b>HIPÓTESIS</b> .....	17
<b>OBJETIVOS</b> .....	18
<b>MÉTODOS Y MATERIALES</b> .....	19
Población.....	19
Sitio.....	19
Criterios de inclusión:.....	19
Criterios de exclusión:.....	19
Diseño.....	20
Variables.....	20
Definición de resultados:.....	21
<b>FINANCIAMIENTO</b> .....	21
<b>ASPECTOS ÉTICOS:</b> .....	21
<b>RESULTADOS</b> .....	23
Discusión.....	28
Conclusiones.....	31
Referencias.....	32

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la incidencia de infección/enfermedad por citomegalovirus (CMV) en un grupo de pacientes de "riesgo intermedio" para desarrollo de enfermedad por CMV [receptor IgG positivo/donador IgG positivo o negativo (R+/D +o-)] y su impacto en la función del injerto a corto plazo en ausencia de profilaxis para CMV.

**Métodos:** Estudio prospectivo, de noviembre 2001 a diciembre 2002. Se incluyeron 41 pacientes adultos receptores de trasplante renal (RTR) IgG +/CMV pre-trasplante, y seguidos por al menos 6 meses. En el periodo pre-trasplante se realizó determinación de anticuerpos IgG/CMV de donadores y receptores mediante ELISA. Para todos los RTR incluidos, se llevó a cabo determinación de antigenemia pp65 en leucocitos de sangre periférica; el ensayo, fue realizado cada 2 semanas durante los primeros 3 meses post-trasplante y después mensualmente hasta el sexto mes post-trasplante. Si resultaba positivo (una célula positiva para antígenos/150x10<sup>3</sup>), la antigenemia se realizaba semanalmente hasta que el ensayo negativizara. Los pacientes RTR no recibieron profilaxis para CMV. Se administró Ganciclovir IV solo como terapia diferida ante el desarrollo de enfermedad por CMV. La infección por CMV fue definida en el momento de la confirmación de positividad para la prueba de antigenemia. La enfermedad por CMV fue definida como la presencia de al menos un síntoma relacionado o alguna anormalidad de laboratorio (fiebre, leucopenia, trombocitopenia, neumonía, hepatitis, gastroenteritis) con la confirmación de infección por CMV. Todos los RTR recibieron triple o cuádruple terapia inmunosupresora sin inducción con terapia antilinfocítica (TAL). Los episodios de rechazo agudo (RA) que se sospecharon clínicamente, fueron confirmados por biopsia. Variables: Fecha del trasplante, edad del RTR, género, tipo de donador, estado serológico pre-trasplante para CMV en el donador y el receptor, tiempo transcurrido a la primera antigenemia positiva, número de células positivas, y tiempo de duración de antigenemia positiva hasta su negativización. Se realizó evaluación clínica y se interrogó acerca de posibles síntomas relacionados a CMV en todas las visitas. Se obtuvieron los siguientes estudios de laboratorio en todas las visitas durante el seguimiento: citología hemática, creatinina sérica, pruebas de función hepática, y urianálisis.

**Resultados:** Fueron incluidos 41 pacientes adultos RTR IgG +/CMV, edad promedio de 31±2.04, 65.8% (27/41) masculinos, 85.3% (35/41) receptores de donador vivo. El tiempo promedio de seguimiento fue de 176±10 días. La incidencia global de antigenemia positiva para CMV fue de 34% (14/41). Sólo un paciente (2.4%) desarrolló enfermedad sintomática relacionada a CMV. El tiempo con antigenemia positiva fue de 65.5±18.8 días. No se encontraron diferencias entre los pacientes con antigenemia+ y antigenemia- en edad, género, tipo de donador, seguimiento y terapia inmunosupresora. La incidencia de episodios de rechazo agudo fue de 9.7% (4/41), 2 en el grupo con antigenemia+ y 2 en el grupo con antigenemia-. La función del injerto valorada mediante creatinina sérica no fue diferente durante el tiempo que duró el seguimiento (Tabla).

**Conclusión:** La incidencia de antigenemia para CMV en RTR con riesgo intermedio fue alta (34%), pero con una baja incidencia de enfermedad por CMV (2.4%) y no impacto en la función del injerto. La antigenemia transitoria para CMV sin consecuencias clínicas a corto plazo en la función del injerto o en el desarrollo de enfermedad por CMV es un evento frecuente en RTR con riesgo intermedio. Estos resultados cuestionan la actual estrategia que se usa de profilaxis universal para los RTR. Debido al relativamente corto periodo de seguimiento para este grupo de pacientes, puede ser necesario un periodo más largo de observación para determinar el impacto de la antigenemia para CMV en la función del injerto renal.

Meses	N	0	2	4	6
CMVAg-	27	1.21±0.05	1.28±0.06	1.23±0.05	1.23±0.05
CMVAg+	14	1.39±0.13	1.47±0.09	1.43±0.12	1.40±0.07
P		0.14	0.091	0.37	0.068

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN:

La infección por citomegalovirus (CMV) es ampliamente conocida como una complicación frecuente en el escenario del trasplante de órganos y los estados de inmunosupresión. La infección por CMV en los receptores de aloinjertos puede condicionar sintomatología y signología variada y se han informado su asociación con neumonitis, fiebre, hepatitis, síndrome de mononucleosis, anemia hemolítica, retinitis y encefalitis entre otros. La infección por CMV está presente en la mayor parte de la población adulta y mantiene su persistencia mucho tiempo. El sitio exacto de latencia del virus no se conoce pero es probable que los monocitos de sangre periférica constituyan el mayor reservorio del genoma de CMV. En el huésped inmunocompetente, el CMV actúa como espectador en tanto que en el huésped inmunocomprometido puede reactivarse del periodo de latencia, como es el caso de los receptores de trasplantes de órganos sólidos que son sometidos a inmunosupresión. (1,2).

### **Epidemiología y patogénesis:**

El CMV es un miembro de la familia de los beta herpes virus; la seroprevalencia es de 30 a 70% en países desarrollados y llega a ser de hasta 97% en países en desarrollo. El virus es frecuentemente transmitido en huéspedes normales a través de secreciones corporales como saliva y orina, sin embargo en los receptores de órganos sólidos pueden ocurrir tres patrones de infección (4):

- a) La infección primaria ocurre cuando un receptor seronegativo recibe células infectadas de un donador seropositivo seguido por reactivación

viral. La fuente más común de CMV en infección primaria es el órgano trasplantado aunque los productos derivados de la sangre tienen un importante impacto.

- b) La infección secundaria o reactivación de la infección ocurre cuando el virus endógeno es reactivado en un individuo CMV seropositivo después del trasplante.
- c) Superinfección o reinfección con una nueva cepa de CMV ocurre en receptores de trasplantes seropositivos quienes reciben órganos o productos derivados de la sangre de donadores seropositivos. Se puede determinar el origen de la cepa usando secuenciación de DNA.

#### **Factores de riesgo para infección y enfermedad por CMV:**

Es importante reconocer los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV y así poder instituir las medidas de tratamiento y profilaxis indicadas de manera individualizada. Múltiples factores de riesgo han sido asociados con enfermedad por CMV. El estado serológico de un donador seropositivo (D+) y receptor seronegativo (R-) y el uso de terapia antiinfecciosa (11) tienen el mayor impacto en el desarrollo de enfermedad después de el trasplante renal. Otros factores de riesgo para enfermedad por CMV incluyen el uso de altas dosis de mofetil-micofenolato (MMF), retrasplante, infección por herpes virus tipo 6, trasplante renal cadavérico y el tratamiento para rechazo agudo del injerto.

Los grupos de riesgo en función del estado serológico del donador y del receptor, pretrasplante son como sigue:

Riesgo bajo: incluye receptor y donador seronegativos (D-/R-).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Riesgo intermedio: incluye donador positivo y receptor positivo (D+/R+) o donador negativo y receptor positivo (D-/R+).

Riesgo alto: incluye a los pacientes donador positivo y receptor negativo (D+/R-).

**Manifestaciones clínicas:**

Se ha demostrado que el CMV tiene importantes propiedades inmunomoduladoras y esto conlleva como resultado un estado de mayor inmunosupresión con el consecuente riesgo para el desarrollo de enfermedades bacterianas, virales y por hongos (6).

La infección por CMV participa también activamente en el desarrollo de rechazo del aloinjerto. Estudios in vitro han probado que ante la exposición o infección por CMV los linfocitos presentan una reducción en su capacidad de respuesta a la estimulación antigénica. Adicionalmente, se ha observado que la infección esta implicada en el desarrollo de rechazo del injerto aparentemente por la regulación a la alza de la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad en el aloinjerto.

También se ha asociado a la infección primaria por CMV con el desarrollo de trombosis de la arteria hepática en trasplantados de hígado y con estenosis de la arteria renal en trasplantados de riñón. Finalmente, el síndrome de mononucleosis puede tener un espectro amplio de manifestaciones en los pacientes trasplantados.

**Infección:**

Por definición infección y reactivación son sinónimos de replicación viral activa.

Para documentar infección por CMV es importante detectar la presencia de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CMV en cultivos de algún espécimen clínico o por inmunotinciones para la detección de antigenemia.

Clinicamente la infección por CMV puede ser sintomática o asintomática. Cuando los síntomas están presentes, pueden consistir desde fiebre, debilidad y artralgias frecuentemente asociado a con evidencia de laboratorio de citopenia (frecuentemente leucopenia) y a esto se le conoce habitualmente como síndrome viral. Otras formas de presentación son la enterocolitis, manifestada como diarrea, fiebre y dolor abdominal, así como la neumonitis la miocarditis e incluso manifestaciones de hepatitis que pueden ser difíciles de distinguir de otras infecciones hepáticas de origen viral. Clínicamente la infección sintomática por CMV (enfermedad) puede confundirse con rechazo agudo del injerto y los datos histológicos pueden ser parecidos. Usualmente la replicación viral ocurre entre el primero y el sexto mes del trasplante con un tiempo de inicio promedio de la infección en el día 28 post-trasplante. La incidencia de enfermedad por CMV varía de 8% a 50% y el riesgo mas bajo ocurre entre los pacientes sometidos a trasplante renal, en comparación con lo observado con otros tipos de aloinjerto.

#### **Métodos diagnósticos:**

Las pruebas serológicas se usan para confirmar la latencia viral en la población pre-trasplante. Positividad para IgG CMV es indicativo de inmunidad presente secundaria a contacto previo con el virus e IgM CMV es sugestivo de infección actual o reciente.

Los métodos de cultivo viral convencional ya no son muy usados hoy en día debido a que la obtención de resultados es sumamente tardada. La prueba de

"Shell Vial" se emplea ampliamente por ser más rápida. Finalmente, el uso de antigenemia con antígeno pp65 en leucocitos de sangre periférica es rápido, simple y adecuado en el diagnóstico de pacientes con enfermedad por CMV y para identificar a los pacientes en riesgo de enfermedad. Esta técnica usa anticuerpos monoclonales dirigidos contra la matriz proteica para detectar CMV en leucocitos de sangre periférica. El número de células que se tiñen refleja la carga viral. Esta prueba es un indicador importante de la gravedad de la enfermedad y ayuda en el seguimiento de la respuesta a las terapias antivirales.

Las técnicas moleculares tienen también un lugar importante en la evaluación del enfermo inmunosuprimido, como marcadores tempranos de la enfermedad (reacción en cadena de la polimerasa (PCR) reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR)) (12). El problema de la aplicación clínica de PCR es que si bien es capaz de detectar pequeñas cantidades de DNA viral, no puede distinguir entre virus latente de activo (bajo valor predictivo positivo) lo que no sucede con RT-PCR.

#### **Marcadores tempranos de enfermedad por CMV:**

En el presente, la prueba óptima para la predicción temprana de enfermedad por CMV no ha sido desarrollada y los cultivos de virus no tienen un alto valor para la predicción de la enfermedad. La antigenemia pp65 es más sensible para la detección temprana que el "Shell Vial" y cuando se compara pp65 con PCR, ambas técnicas parecen ser similares en función de sensibilidad y especificidad. En un estudio realizado en pacientes trasplantados de hígado y pulmón, se comparó la determinación de antigenemia pp65 con una prueba

TESIS CON  
PALETA DE CIRUGIA

cuantitativa de PCR y se pudo demostrar una correlación lineal entre los dos ensayos ( $R=0.843$ ,  $P=0.001$ ) mostrando que la PCR es rápida y alternativa a la antigenemia para predecir enfermedad por CMV y monitorizar la efectividad del tratamiento (3, 13).

#### **Tratamiento:**

Los agentes farmacológicos mas ampliamente estudiado para el tratamiento de la enfermedad por CMV son el aciclovir, el foscarnet y el ganciclovir, (5). El aciclovir requiere de altas concentraciones plasmáticas para lograr ser activo contra CMV sin embargo estas concentraciones son difíciles de lograr en la práctica clínica por lo que su uso es de poca utilidad en el caso de infección. En comparación con lo anterior, el valaciclovir que es una pro-droga de aciclovir, logra mayor biodisponibilidad por lo si tiene un lugar en el tratamiento profiláctico de la enfermedad. El ganciclovir es el tratamiento de primera elección para el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados; la dosis intravenosa de ganciclovir habitualmente empleada es de 5 mg/kg IV cada doce horas durante 2 a 3 semanas en el caso de enfermedad por CMV y tratamientos más prolongados pueden ser usados en neumonitis y retinitis por CMV. El tratamiento con ganciclovir, no erradica el virus por lo que los pacientes pueden tener recaídas y ser tributarios a re-tratamientos. A pesar de su mala absorción, el ganciclovir oral alcanza concentraciones adecuadas para evitar la replicación del virus. Los efectos adversos más comunes de este fármaco, son: neutropenia, nefrotoxicidad que es reversible cuando se elimina el fármaco y en algunos casos neurotoxicidad manifestada por temblor distal que en pacientes que reciben ciclosporina A

puede ser más intenso. En el caso del foscarnet, se cuenta con escasa experiencia en tratamiento de infecciones por CMV en pacientes con trasplante de órganos sólidos. En virtud de lo anterior, solo está indicado en caso de intolerancia o resistencia a ganciclovir. Cidofovir si bien es un agente antiviral con actividad demostrada contra CMV tampoco se ha estudiado ampliamente en pacientes trasplantados.

#### **Profilaxis:**

La profilaxis antiviral como medida general de prevención es empleada por algunos grupos en todos los pacientes trasplantados. En ausencia de tratamiento profiláctico con algún antiviral, la incidencia de infección por CMV después del trasplante de órganos sólidos va de 80% a 100% en pacientes D+/R- y 50% de este grupo de pacientes pueden desarrollar enfermedad por CMV. La incidencia de enfermedad por CMV en receptores positivos es de alrededor del 15% y se incrementa a más del 65% cuando se utiliza terapia antilinfocítica para rechazo.

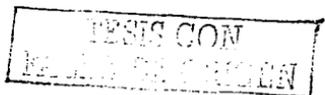
Una de las estrategias usadas para profilaxis es aparear al receptor y donador aunque esto no es práctico. También el uso de productos sanguíneos con filtrado de leucocitos ha disminuido el riesgo de transmisión a < del 1%. La vacunación no mostró disminuir la incidencia global de infección o enfermedad en los pacientes estudiados. La inmunización pasiva con globulina hiperinmune es 10 veces más cara que el ganciclovir aunque si previene la enfermedad en receptores de trasplante renal y hepático. Debido a su alto costo esta forma de terapia no se ha difundido y se han encausado las investigaciones por otros caminos en busca de otras modalidades terapéuticas menos costosas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los fármacos tradicionalmente usados para profilaxis de CMV son aciclovir, ganciclovir y valaciclovir ya sea solos o en combinación.

En un estudio controlado con placebo, realizado en pacientes con trasplante renal se les administraron 800 a 3200 mg de aciclovir por día de acuerdo a la función renal Vs. Placebo, desde 6 horas después del trasplante y hasta 12 semanas después del mismo. Solo 7.5% de los pacientes en el grupo de aciclovir desarrollaron enfermedad comparado con 29% del grupo placebo. El mayor beneficio se observó en los pacientes de alto riesgo, la incidencia de infección sintomática o asintomática fue reducida a 36% contra 61 % en el grupo placebo. La incidencia de enfermedad no fue significativamente diferente en el grupo de riesgo intermedio, al comparar la administración de aciclovir Vs. placebo (7). Por otra parte, es importante mencionar que otros estudios no han mostrado consistentemente este tipo de beneficio en este mismo grupo de pacientes (14).

El ganciclovir intravenoso como terapia profiláctica se ha usado con buenos resultados en trasplante cardíaco, hepático y pancreático, sin embargo, hay poca información de su uso en trasplante renal. El ganciclovir administrado por vía oral como terapia profiláctica, se evaluó inicialmente en trasplante hepático, demostrándose buenos resultados. En un estudio se investigó la utilidad del ganciclovir oral profiláctico continuo contra terapia diferida, definida ésta como el inicio de tratamiento antiviral únicamente ante la demostración de antigenemia o cultivo positivo, aun en ausencia de sintomatología de enfermedad por CMV. Al grupo de tratamiento continuo se le administró ganciclovir 1gr tres veces al día o 200 mg de aciclovir 2 veces al día por 12 semanas y ningún paciente en el grupo de ganciclovir comparado con 61% de



los pacientes en aciclovir desarrollaron enfermedad por CMV en las primeras 12 semanas; también se previno la viremia de manera significativa; en este estudio no especificaron los resultados en función del estado serológico del receptor (8).

Valaciclovir también se ha empleado como una alternativa de profilaxis para CMV en pacientes trasplantados, reduciendo la incidencia o retardando el inicio de la enfermedad por CMV. En un estudio se comparó la administración profiláctica de valaciclovir Vs. placebo en pacientes trasplantados. Entre el grupo de riesgo alto para CMV, la incidencia de enfermedad 90 días después del trasplante fue de 45% en el grupo placebo contra 3% en el grupo de tratamiento con valaciclovir y entre los pacientes de riesgo intermedio la incidencia fue de 6% y 0% respectivamente. La tasa de rechazo agudo no fue significativamente diferente para el grupo de riesgo intermedio entre el grupo tratado y el grupo placebo y si lo fue para los pacientes de riesgo alto (9). Este último estudio y el que comparó aciclovir Vs. ganciclovir, muestran que en los pacientes de riesgo intermedio la tasa de infección y enfermedad por CMV es baja tanto en el grupo tratado como en el no tratado y no hay diferencia en la incidencia de rechazo agudo, por tanto, en los pacientes de riesgo intermedio se sugiere que existe poca evidencia que apoye o que desacredite el empleo de profilaxis farmacológica contra CMV. Así mismo, pocos estudios han examinado el efecto de diferentes regímenes de tratamiento.

En receptores de trasplante hepático, la eficacia del tratamiento es menos en R+ que en R-/D+ o en pacientes que reciben terapia antilinfocítica. La variación geográfica en la susceptibilidad puede influenciar la decisión de administrar o no profilaxis contra CMV. Otros factores adicionales pueden jugar un papel

importante en la toma de éste tipo de decisiones, incluyendo los costos de la terapia y la evaluación del riesgo/beneficio en éste contexto. De esta manera la profilaxis en este grupo de pacientes está en función del paciente en lo individual y de la decisión del médico tratante (10).

**Terapia preventiva:**

Los pacientes que han recibido terapia antilinfocítica (15) y aquellos que pertenecen al grupo de alto riesgo para CMV, pueden ser sujetos a un corto periodo de tratamiento con ganciclovir. Otra forma de terapia preventiva es la realización de vigilancia habitualmente con antigenemia pp65 e intervenir en base a los resultados de este ensayo antes de que los síntomas aparezcan. El uso de ganciclovir por 21 días en pacientes con antigenemia positiva ha probado abortar la progresión de la enfermedad en trasplante renal. Un curso corto de terapia preventiva parece ser menos costosa que el tratamiento profiláctico aunque hay pocos estudios comparativos en este respecto y no hay un consenso si la profilaxis es mejor que la terapia preventiva o lo inverso (16).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## JUSTIFICACIÓN

Los receptores de trasplante renal (RTR) seropositivos para citomegalovirus (CMV) antes del trasplante, tienen un riesgo intermedio para el desarrollo de enfermedad por CMV a menos que reciban terapia antilinfocítica (TAL), sin embargo, la profilaxis antiviral en este grupo de pacientes, es una estrategia que se utiliza de manera frecuente. No hay aún un consenso en relación a lo efectivo que pueda resultar la terapia profiláctica en los pacientes de riesgo intermedio para infección/enfermedad por CMV y no se conoce el impacto de la terapia diferida en la función renal en este tipo de pacientes en nuestra población.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), para los receptores de trasplante renal (RTR) en riesgo intermedio para CMV, la conducta ha sido el uso de tratamiento diferido después de la aparición de síntomas.

La propuesta de administración de profilaxis en pacientes de riesgo intermedio, pretende evitar los efectos indirectos (v.gr. daño vascular, predisposición a rechazo) derivados de la replicación del virus, aun en ausencia de síntomas clínicos, sin embargo, se tendrá que valorar la relación costo-beneficio de la administración de antivirales a esta población.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## HIPÓTESIS:

Los pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado o cadavérico con serología para CMV + de donador + o - (definidos previamente como pacientes de riesgo intermedio) tienen muy poco riesgo de desarrollar infección / enfermedad por CMV en ausencia de profilaxis. En forma similar, el riesgo de deterioro de la función renal en ausencia de profilaxis en este grupo de pacientes es bajo.

## **OBJETIVOS:**

Evaluar la incidencia de infección / enfermedad por CMV en un grupo de pacientes de los llamados de "riesgo intermedio " para enfermedad por CMV [donador IgG positivo o negativo / receptor IgG positivo (D +o- /R +)] y su impacto en la función del injerto a corto plazo en la ausencia de profilaxis para CMV.

Conocer la incidencia de positividad de antigenemia (pp65) y su comportamiento, en receptores de trasplante renal de riesgo intermedio.

Determinar la frecuencia de desarrollo de síntomas o alteraciones de laboratorio sugestivas de enfermedad.

Analizar la asociación de antigenemia y rechazo agudo.

Documentar el impacto de la reactivación viral en la evolución de la función renal.

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

## MÉTODOS Y MATERIALES

### **Población:**

Se incluyeron en el estudio todos los receptores de trasplante renal de riesgo intermedio para CMV (según definición previa), a quienes se les realizó trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido de noviembre del 2001 a diciembre del 2002.

### **Sitio:**

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral y Trasplantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado o donador cadavérico, definidos como de riesgo intermedio para el desarrollo de enfermedad por CMV, de mas de 18 años de edad, que hubiesen sido trasplantados en el periodo comprendido desde noviembre del 2001 a diciembre del 2002 y que tuvieran al menos seis meses de seguimiento.

### **Criterios de exclusión:**

Todos los pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado o donador cadavérico de riesgo alto o bajo para infección por CMV (de acuerdo a

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

definición previa) y los pacientes que siendo de riesgo intermedio no hubiesen completado al menos seis meses de seguimiento.

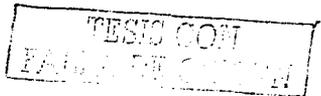
**Diseño:**

Estudio prospectivo, de noviembre del 2001 a diciembre del 2002.

En el periodo pretrasplante se realizó la determinación por ELISA de anticuerpos IgG/CMV de donadores y receptores. Para todos los receptores de trasplante renal incluidos, se llevó a cabo la vigilancia de antígenos en leucocitos de sangre periférica y esto fue valorado mediante anticuerpos monoclonales contra pp65. El ensayo, fue realizado cada 2 semanas durante los primeros 3 meses post-trasplante y después mensualmente por 6 meses. En caso de que se positivizara (una célula positiva para antígenos/ $150 \times 10^3$ ), la antigenemia se realizaba semanalmente hasta que esta fuera negativa. Los receptores de trasplante renal no recibieron profilaxis para CMV. Se administró ganciclovir IV solo como terapia diferida ante el desarrollo de enfermedad por CMV. Todos los receptores de trasplante renal recibieron triple o cuádruple terapia inmunosupresora sin inducción con terapia antileucocítica. Los episodios de rechazo agudo (RA) que se sospecharon clínicamente fueron confirmados por biopsia.

**Variables:**

Las variables que se recabaron de todos los pacientes fueron: día del trasplante, edad del receptor, género, tipo de donador, estado serológico para CMV en el donador y el receptor, tiempo hasta la primera antigenemia positiva,



número de células positivas e intervalo de las antigenemias. Se realizó evaluación clínica y se interrogó acerca de posibles síntomas relacionados a CMV en todas las visitas. Se obtuvieron los siguientes estudios de laboratorio en todas las visitas durante el seguimiento: citología hemática, creatinina sérica, pruebas de función hepática y urianálisis.

#### **Definición de resultados:**

**Infección por CMV:** El momento de la confirmación de positividad para la prueba de antigenemia pp65.

**Enfermedad por CMV:** La presencia de al menos un síntoma relacionado o alguna anormalidad de laboratorio (fiebre, leucopenia, trombocitopenia, neumonía, hepatitis, gastroenteritis) con la confirmación de infección por CMV.

**Rechazo agudo:** La presencia de aumento del valor de creatinina sérica mayor de 0.5 mg/dl por arriba del valor basal en ausencia de alguna causa evidente que condicionara disminución de la función renal aguda (p ej. hipovolemia, infección de vías urinarias etc.) y confirmación por biopsia renal percutánea.

#### **FINANCIAMIENTO:**

No hubo aportaciones económicas externas.

#### **ASPECTOS ÉTICOS:**

El estudio de antigenemia pp65 es un procedimiento de laboratorio que se realiza en forma rutinaria a todos los pacientes sometidos a trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por lo

TESIS CON  
FALLA DE CIEGEN

que no fue necesario el uso de consentimiento informado. Otros procedimientos del estudio constituyen prácticas clínicas habituales y necesarias para el seguimiento y manejo de los pacientes con trasplante renal de donador vivo o de origen cadavérico.

TESIS CON  
FALLA DE CENSA

## RESULTADOS:

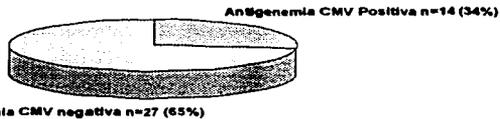
Fueron incluidos 41 pacientes adultos receptores de trasplante renal con serología pretrasplante para CMV IgG + e IgM- ; la edad promedio fue de  $31 \pm 2.04$  años y, 65.8% (27/41) fueron del género masculino. 85.3% (35/41) fueron receptores de donador vivo. El tiempo promedio de seguimiento fue de  $176 \pm 10$  días (Tabla 1).

**Tabla 1. Datos Demográficos (N=41)**

Género masculino n (%)	27 (65.8)
Edad (Promedio $\pm$ DE) (Intervalo)	$33.1 \pm 2.04$ (18-69)
Donador vivo n (%)	35 (85.3)
Tiempo de seguimiento (Días $\pm$ DE)	$176.04 \pm 10.6$

La incidencia global de antigenemia para CMV fue de 34% (14/41). Solo un paciente (2.4%) desarrolló enfermedad sintomática relacionada a CMV. El tiempo con antigenemia positiva fue de  $65.5 \pm 18.8$  días (Figura 1, Tabla 2 y Figura 2).

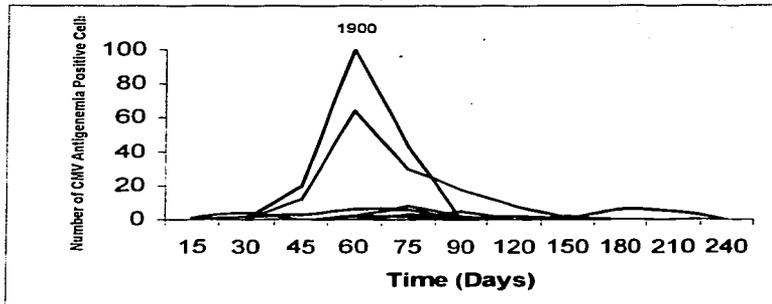
**Figura 1: Incidencia global de antigenemia para CMV**



Antigenemia CMV pp65	
n	41
Síntomas n(%)	1 (2.4%)
Tiempo entre RT y antigenemia positiva (Días $\pm$ DE)	51.1 $\pm$ 6.1
Células positivas para CMV (n - intervalo)	1 a 1900
Tiempo con prueba positiva (Días $\pm$ DE)	65.5 $\pm$ 18.8

**Tabla 2: Síntomas, tiempo de antigenemia + y, número de células**

**Figura 2. Variación de la antigenemia de acuerdo al tiempo en RTR con replicación por CMV.**



Para el análisis, dividimos a los pacientes en dos grupos: aquellos que desarrollaron antigenemia + y aquellos que no la desarrollaron. No encontramos diferencias entre el grupo de pacientes con antigenemia + vs. el grupo con antigenemia - en: edad, género, tipo de donador, seguimiento y terapia inmunosupresora (Tabla 3).

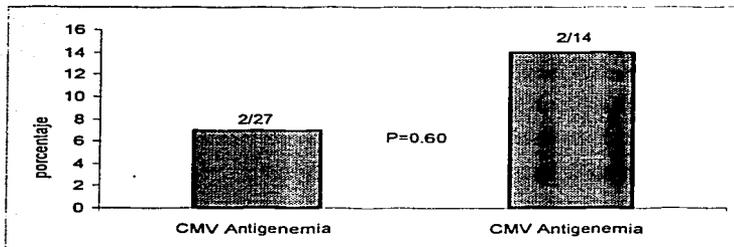
Tabla 3: Diferencias entre pacientes con antigenemia + -

	Antigenemia - CMV	Antigenemia + CMV
n (%)	27 (65)	14 (34)
Edad (años $\pm$ DE)	34.3 $\pm$ 2.5	32.9 $\pm$ 3.6
Género Masculino n (%)	19 (70)	9 (64)
Donador vivo n (%)	24 (88)	11 (78)
Tiempo de seguimiento (Días $\pm$ DE)	163.3 $\pm$ 12.9	187.3 $\pm$ 16.2
Rechazo agudo n (%)	2 (7)	2 (14)
Ac. Anti-IL2 n (%)	11 (40.7)	8 (57.1)
Tacrolimus n (%)	11 (40.7)	3 (21.1)
MMF n (%)	0	1 (7)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

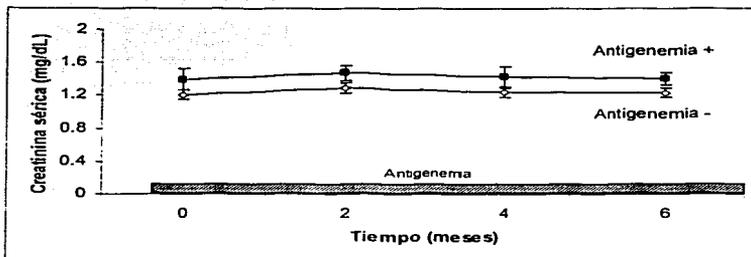
La incidencia de episodios de rechazo agudo fue de 9.7% (4/41), dos en el grupo con antigenemia+ y 2 en el grupo con antigenemia (Figura 3).

Figura 3: Relación entre el estado de la antigenemia y la incidencia de rechazo



La función del injerto valorada mediante creatinina sérica no fue diferente durante el tiempo que duro el seguimiento (Figura 4 y Tabla 4).

Figura 4: Evolución de la creatinina durante los primeros seis meses de seguimiento



**Tabla 4:** Evolución de la creatinina sérica (mg/dL) de acuerdo al estado de antigenemia para CMV.

Meses	0	2	4	6
CMVAg-	1.21±0.05	1.28±0.06	1.23±0.05	1.23±0.05
CMVAg+	1.39±0.13	1.47±0.09	1.43±0.12	1.40±0.07
P	0.14	0.091	0.37	0.068

En el análisis univariado de factores de riesgo para antigenemia positiva se evaluó el género, edad mayor a 40 años, creatinina sérica mayor de 1.5 mg-dl, tipo de donador, serología del donador, uso de metilprednisolona o de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de episodios de rechazo agudo, y uso de mofetil-micofenolato y tacrolimus. Ninguna de estas variables fue factor de riesgo para positivización de antigenemia (Tabla 5).

Tabla 5

**Análisis univariado de factores de riesgo para antigenemia positiva**

	RR	IC 95%	p
Género masculino	1.03	0.9-3.3	0.6
Edad >40 años	1.00	0.2-2.9	0.7
CrS >1.5 mg/dL	0.3	0.0-1.09	0.2
Donador cadavérico	0.89	0.8-5.6	0.6
Donador con CMV +	8.1	0.3-49	0.89
Metilprednisolona	0.9	0.8-15	0.2
Anticuerpos monoclonales	2.9	0.2-14	0.2
Mofetil micofenolato	0.0	0-99	0.9
Tacrolimus	3.7	0.4-9	0.9

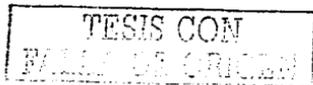
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Discusión:**

En un estudio en donde se analizó la función del injerto a seis meses en pacientes en quienes solo se tomó en cuenta la antigenemia se demostró que quienes habían sido positivos para esta prueba, aún sin tener enfermedad, mostraban una tendencia a la disminución en la función del injerto (17). Esto contrasta con los resultados que obtuvimos en nuestro estudio en donde en el curso de un seguimiento similar, no hubo diferencias en cuanto a la función renal entre los pacientes quienes desarrollaron antigenemia y quienes no lo hicieron.

En nuestro grupo de pacientes, la incidencia de antigenemia para CMV en receptores de trasplante renal con riesgo intermedio fue alta (34%). En otro estudio (20) en donde la infección se definió como el aislamiento del virus de algún sitio, la incidencia de infección fue de 51%, con mayor proporción en los pacientes seropositivos pretrasplante y donador seropositivo. La incidencia de infección en nuestro grupo es alta, en forma similar a lo que ocurre en otros estudios lo es también (20).

La incidencia de enfermedad por CMV fue baja (2.4%) comparada con otras series (22% en el estudio de Grundy) (20). En el estudio de Balfour (7), el porcentaje de pacientes D+, R+ con enfermedad fue de mayor de 35% y de casi 15% para R+ y D-. En nuestro estudio, definimos riesgo intermedio a los receptores positivos independientemente del estado serológico del donador,



aun así el porcentaje que desarrolló enfermedad fue muy bajo comparado con los estudios antes mencionados.

La razón de la baja incidencia de infección / enfermedad en nuestros pacientes en comparación con otras series podría estar en relación a la ausencia del uso de terapia antilinfocítica, sin embargo, esto no parecería ser la única explicación y podrían haber otros factores participantes tales como diferentes cepas a las descritas en la literatura.

La función del injerto, la incidencia de episodios de rechazo agudo, la tasa de pacientes con enfermedad y el costo del tratamiento en pacientes fundamentalmente de riesgo intermedio sometidos a terapia preventiva o diferida ha sido analizado previamente a corto y mediano plazo por Schnitzler y colaboradores; cuando el análisis se realizó a 16 meses de seguimiento no hubo diferencia en las variables analizadas. Esto cambió de manera significativa cuando el seguimiento fue mayor (3 años) a favor de la terapia preventiva en función de los costos totales de tratamiento pero no en el porcentaje de pacientes con rechazo agudo, valor de creatinina sérica y enfermedad (18).

La antigenemia transitoria para CMV sin repercusión en la función del injerto o en el desarrollo de enfermedad por CMV es un acontecimiento frecuente en receptores de trasplante renal con riesgo intermedio. Estos resultados cuestionan la actual estrategia empleada por algunos grupos que recomiendan el empleo de profilaxis antiviral universal en éste tipo de pacientes.

TESIS CON ESTA TESIS NO SE  
PUEDE OBTENER E LA BIBLIOTECA

En todo caso, la profilaxis universal podría estar indicada en pacientes con alto riesgo para el desarrollo de CMV (receptor negativo y donador positivo), ya que el riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV es aun mayor. Sin embargo, en pacientes con riesgo intermedio, el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV es bajo y el uso de profilaxis aumenta de manera importante y probablemente innecesaria el costo. Hay mínima evidencia a favor o contra de el tratamiento de los pacientes de riesgo intermedio debido a que muy pocos estudios han analizado el efecto de los diferentes tipos de tratamiento. En trasplante hepático, la eficacia del tratamiento es menor en pacientes de riesgo intermedio que en pacientes de riesgo alto para CMV (19). Debido al relativamente corto periodo de seguimiento para este grupo de pacientes, puede ser necesario un periodo mas largo de observación para determinar el impacto de la antigenemia para CMV en la función del injerto a más largo plazo.

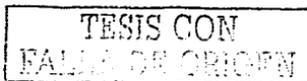
## Conclusiones

- 1) En este grupo de pacientes en su mayoría receptores de trasplante renal de donadores vivos quienes fueron seguidos por un periodo de por lo menos seis meses, el estado de infección por citomegalovirus no influyó en la función del injerto en éste periodo de tiempo.
- 2) La incidencia de infección y enfermedad por citomegalovirus es baja en nuestra población cuando se compara con otras series.
- 3) La incidencia de rechazo agudo del injerto, no parece estar influenciada por el estado de positividad de la antigenemia.
- 4) No se justifica el uso de profilaxis en pacientes de riesgo intermedio para citomegalovirus dada la baja tasa de enfermedad y el nulo efecto negativo de la infección en la función del injerto.
- 5) Es conveniente seguir a estos pacientes por un periodo mayor de tiempo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Referencias:

- 1.- Milan Fiala, John E. Payne, Thomas V. Berne. Epidemiology of Cytomegalovirus Infection after Transplantation and Immunosuppression. The Journal of Infectious Diseases. Vol 132, No. 4. October 1975.
2. - Rima Abu-Nader, Robin Patel. Current Management Strategies for the Treatment and Prevention of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. BioDrugs 2000 Mar; 13 (3): 159-175.
3. - Malcom Guiver, Andrew J.Fox. Evaluation of CMV Viral Load Using Taqman™ CMV Quantitative PCR and comparison With CMV Antigenemia In Heart And Lung Transplant Recipients. Transplantation Vol. 71, 1609-1615, No. 11, 2001.
4. - Kuypers Dirk RJ, Vanrenterghem Y. Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection in Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 3012-6
5. - Crumpacker CS. Ganciclovir. N Eng J Med 1996; 335 (10): 727-9
6. - Rook A. Interactions of Cytomegalovirus with the Human Immune System. Rev Infect Dis 1998; Suppl. 3: S460-7



7. - Henry H. Balfour, Jr, M.D., Beberly A. Chace, R.N., A Randomized, Placebo-Controlled Trial Of Oral Acyclovir For The Prevention Of Cytomegalovirus Disease In Recipients Of Renal Allografts. N Eng J Med Vol. 320 No. 21, May 25 1989 pp 1381-1387.
8. - Daniel C. Brennan, Kathy A. Garlock. Prophylactic Oral Ganciclovir Compared with Deferred Therapy For Control Of Cytomegalovirus In Renal Transplant Recipients. Transplantation Vol. 64, No. 12, Dec. 27, 1997.
9. - David Lowance, M.D., Hans-H. Neumayer, M.D. Valaciclovir For The Prevention Of Cytomegalovirus Disease After Renal Transplantation. N Eng. J Med. Vol. 340 No.19 May 13 1999.
10. - Sarbjit Vanita Jassal, Janet Mary Roscoe. Clinical Practice Guidelines: Prevention Of Cytomegalovirus Disease Alter Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol Vol 9: 1697-1708, 1998.
11. - Patricia L. Hibberd, Nina E. Tolkoff-Rubin. Symptomatic Cytomegalovirus Disease in the Cytomegalovirus Antibody Seropositive Renal Transplant Recipient Treated With OKT3. Transplantation Vol. 53, 68-72, No. 1, January 1992.
12. - Th. Löning, K. Stilo. Cytomegalovirus Detection in Kidney Transplant: Results Obtained From the Polymerase Chain Reaction. Clinical Nephrology Vol. 37, No. 2- 1992(78-83).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

13. - Kazunari Tanabe, Tadahiko Tokumoto. Comparative Study of Cytomegalovirus (CMV) Antigenemia Assay, Polymerase Chain Reaction, Serology, And Shell Vial Assay in the Early Diagnosis and Monitoring of CMV infection after Renal Transplantation. Transplantation Vol 64, 1721-1725 No.12 Dec 27, 1997.
14. - Josef Kletzmayr, Harald Kotzmann. Impact of High-Dose Oral Acyclovir Prophylaxis on Cytomegalovirus (CMV) Disease in CMV High-Risk Renal Transplant Recipients. Journal of the American Society of Nephrology Vol. 7, No.2, 1996.
15. - Patricia L. Hibberd, MD, PhD; Nina E. Tolkoff-Rubin, MD. Preemptive Ganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease in Cytomegalovirus Antibody-Positive Renal Transplant Recipients. Annals of Internal Medicine Vol. 123 No.1 July 1, 1995.
16. - Drew J. Winston. Prevention of Cytomegalovirus Disease in Transplant Recipients. The Lancet Vol. 346 Nov 25,
17. - R. Schröder, J. Mesko. Cytomegalovirus Antigenemia and Renal Function Post-Kidney-Transplantation. Transplantation Proceedings, 31, 3027-3028 (1999).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

18. - Mark A. Schnitzler, Troy G. Metheney. A 3- Year Follow-Up of Pre-Emptive vs Deferred Treatment of Cytomegalovirus Disease in Renal Transplantation. Clin Drug Invest 2000 May; 19(5)

19. - Drew J Winston, Diane Wirin. Randomized comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients.

20. - Jane E. Grundy, M. Super. Symptomatic Cytomegalovirus Infection in Seropositive Kidney Recipients: Reinfection With Donor Virus Rather Than Reactivation of Recipients Virus. The Lancet, July 16, 1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN