



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Análisis de las estrategias de profilaxis del CMV en la población trasplantada renal del HUMV.

Analysis of CMV prophylaxis strategies in the HUMV kidney transplant population.

Autor/a: Laura García García

**Director/es: Juan Carlos Ruiz San Millán
Rosalía Valero San Cecilio**

Santander, Junio 2021

ÍNDICE

RESUMEN	3
SIGLAS Y ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Mecanismo de infección	6
1.2 Patogénesis	7
1.3 Vías de transmisión	7
1.4 Cuadro clínico	7
1.5 Profilaxis	8
1.5.1. Estrategias de prevención y profilaxis del CMV en trasplantados renales en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).	8
1.6 Diagnóstico:	9
1.7 Tratamiento.....	10
1.8 Importancia de las infecciones en los pacientes inmunosuprimidos	10
1.8.1 Situaciones asociadas a inmunosupresión:	10
1.8.2 Inmunosupresión en trasplantados de órganos sólidos	11
1.8.3 Infecciones asociadas a la inmunosupresión	12
1.9 Importancia del CMV en los trasplantados renales.....	13
1.9.1 Estudio serológico del donante y del receptor	13
1.9.2 Infección por CMV en el trasplantado renal	15
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS	16
3.1 Primer objetivo:	16
3.2 Segundo objetivo:	16
4. RESULTADOS	18
4.1 Primer objetivo. Revisión bibliográfica	18
4.2 Segundo objetivo:	24
4.2.1 Descripción general de la población.....	24
4.2.2 Eficacia profilaxis.....	27
4.2.3 Viremia	29
4.2.4 Rechazo y función renal.....	32
4.2.5 Comparación entre pacientes que desarrollaron infección/enfermedad y los que no.....	33
5. DISCUSIÓN	35
6. CONCLUSIONES	36
7. BIBLIOGRAFÍA	37
AGRADECIMIENTOS	41

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Estrategia de profilaxis en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla según estado serológico del paciente. D: Donante, R: Receptor.	9
Tabla 2: Pruebas serológicas de uso frecuente para el cribado de donantes y receptor antes del trasplante. (15).....	14
Tabla 3: Ajuste de dosis de Ganciclovir y Valganciclovir a función renal (utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault). Fuente: (3).....	23
Tabla 4: Datos basales de donante, receptor y del trasplante.	25
Tabla 5: Comparación de grupos en función del riesgo de infección por CMV.	26
Tabla 6: Comparación de grupos en función del riesgo de infección por CMV.	28
Tabla 7: Comparación de presencia de infección o enfermedad por CMV en pacientes de riesgo intermedio según pauta de profilaxis.	28
Tabla 8: Evolución injerto renal.....	33
Tabla 9: Comparación de datos entre los pacientes que desarrollaron infección/enfermedad y los que no.....	33
Tabla 10: Comparación de la evolución del injerto renal entre pacientes que desarrollaron infección/enfermedad y los que no.....	34
Figura 1: Estructura del citomegalovirus. Adaptado de Crough T et al. Clin Microbiol Rev. 2009 Jan;22(1):76-98	6
Figura 2: Cronología de las infecciones más comunes en trasplantados renales. Fuente: (13).....	13
Figura 3: Diagrama de flujo de los pacientes. Dd: Donante desconocido.	24
Figura 4: Análisis de supervivencia del desarrollo de infección/enfermedad por CMV en función del riesgo.	29
Figura 5: Carga viral en la población general	29
Figura 6: Carga viral en la población de pacientes clasificados según riesgo de infección por CMV.	30
Figura 7: Valor medio de carga viral en los pacientes con infección/enfermedad por CMV en función del grupo de riesgo.	31
Figura 8: Comparación de la carga viral máxima alcanzada en función del desarrollo de infección o enfermedad en los pacientes de bajo riesgo. CMV: citomegalovirus.	31
Figura 9: Comparación de la carga viral máxima alcanzada en función del desarrollo de infección o enfermedad en los pacientes de riesgo intermedio. CMV: citomegalovirus.	32
Figura 10: Comparación de la carga viral máxima alcanzada en función del desarrollo de infección o enfermedad en los pacientes de alto riesgo. CMV: citomegalovirus.	32

RESUMEN

La infección por CMV es una patología grave para el trasplantado renal. Aquellos pacientes que desarrollan enfermedad por CMV tienen más riesgo de rechazo del injerto y una menor supervivencia. Por ello, los hospitales tienen protocolos para prevenir y tratar la infección y enfermedad por CMV en trasplantados renales. En este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica para conocer qué estrategias de profilaxis son las más habituales. Además, se ha analizado el protocolo de profilaxis de infección por CMV en trasplantados renales del Servicio de Nefrología del HUMV y se ha comparado con las estrategias más extendidas. Según los resultados analizados, existe un consenso nacional e internacional que establece una pauta de profilaxis estándar a seguir. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la profilaxis realizada en el HUMV y los protocolos analizados en la literatura. La profilaxis utilizada en el HUMV no tiene una eficacia inferior a la profilaxis universal.

Palabras clave: CMV, profilaxis, trasplante renal.

ABSTRACT

CMV infection is a serious complication for kidney transplant recipients. Patients who develop CMV disease have a higher risk of graft rejection and lower survival. Therefore, hospitals have protocols to prevent and treat CMV infection and disease in kidney transplant recipients. In this study, a literature review was carried out to find out which prophylaxis strategies are followed in hospitals around the world. In addition, the protocol for CMV infection prophylaxis in kidney transplant recipients in the HUMV Nephrology Department was analysed and compared with the strategies followed in other hospitals. According to the results analysed, there is a national and international consensus that establishes a standard prophylaxis guideline to be followed. Furthermore, no statistically significant differences were found between the prophylaxis carried out at HUMV and the rest of the hospitals analysed worldwide. The prophylaxis protocol used at HUMV is not less effective than universal prophylaxis.

Key words: CMV, prophylaxis, renal transplantation.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Las abreviaturas se han reseñado por orden alfabético:

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ARNm: ARN mensajero.

ASII: Asistolia tipo II.

ASIII: Asistolia tipo III.

CAPD: Diálisis peritoneal continua ambulatoria.

CMV: Citomegalovirus.

CsA: Ciclosporina A.

CV: Carga viral.

DM: Diabetes mellitus.

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada.

FDA: Food and Drug Administration.

FG: Filtrado glomerular.

FK-506: Tacrólimus.

h: Hora.

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

HTA: Hipertensión arterial.

IL-1: Interleuquina 1.

IL-2: Interleuquina 2.

IL-4: Interleuquina 4.

IL-5: Interleuquina 5.

IL-6: Interleuquina 6.

iv: Intravenoso.

kg: Kilogramo.

LBA: Lavado broncoalveolar.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

ME: Muerte encefálica.

MMF: Micofenolato de mofetilo.

mg: Miligramo.

min: Minuto.

ml: Mililitro.

mm: Milímetro.

OR: Odds Ratio.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

Tx: Trasplante renal.

VHS-5: Herpes virus simple tipo 5.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

vo: Vía oral.

1. INTRODUCCIÓN

El Citomegalovirus (CMV) o herpes virus 5 (VHS-5) taxonómicamente, es un virus perteneciente a la familia de los *Herpesviridae*, dentro de la cual pertenece a la subfamilia *Betaherpesvirinae* y al género *Cytomegalovirus* (1,2).

La estructura del virión se compone de dentro a fuera de: nucleocápside, compuesta por ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena lineal contenido en el interior de una cápside proteica formada por 162 capsómeros dispuestos en una matriz icosapentahédrica, una capa proteica denominada tegumento, que contiene fosfoproteínas, y una envoltura lipídica en la que se insertan glicoproteínas virales (gB y gH) que actúan como mediadores de la entrada del virus a la célula hospedadora (1,2) (Figura 1).

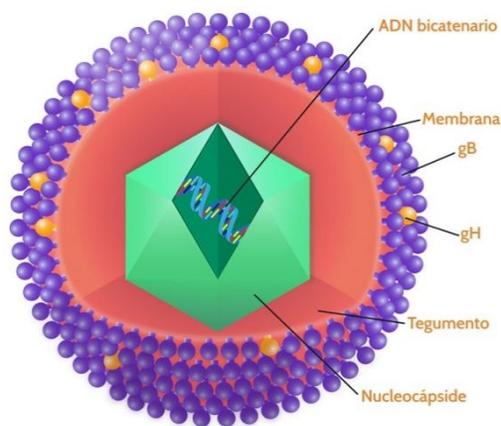


Figura 1: Estructura del citomegalovirus. Adaptado de Crough T et al. Clin Microbiol Rev. 2009 Jan;22(1):76-98

1.1 Mecanismo de infección

En el mecanismo de infección por CMV se pueden distinguir dos etapas (1,2):

1. **Entrada del virus:** El virus se adhiere a la superficie celular a través de la interacción de glicoproteínas virales (gB y gC) con receptores de la célula diana. Tras ello, se produce la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática celular quedando así la nucleocápside liberada en el citoplasma celular. La nucleocápside viaja hasta en núcleo celular donde se liberará el ADN viral.
2. **Expresión genómica:** se produce en una cascada de 3 fases (2):
 - a. Expresión de genes α , que conducen al virus al ciclo lítico, con actividad fundamentalmente reguladora de la replicación y transcripción de los genes de la segunda fase.
 - b. Codificación de proteínas β con función enzimática reguladora de la replicación de ADN.
 - c. Codificación de proteínas estructurales del virión.

Una vez producido el ADN viral, éste se empaqueta en una cápside preformada que contiene la proteasa viral, posteriormente abandona el núcleo de la célula y se dirige al retículo endoplásmico, donde adquiere una membrana.

1.2 Patogénesis

La penetración del CMV en el organismo humano se produce a través de varias vías: placenta, fluidos del cérvix, saliva, sangre, leche materna, semen, ojos y heridas en epitelio nasal, bucal o incluso la piel. Una vez el virus ha penetrado, se disemina a través de la sangre, produciendo una viremia (1,2).

En la infección primaria, el virus se acantona en el lugar donde produce más clínica. Parte de estos virus, llega a las terminales nerviosas sensoriales periféricas para, mediante transporte retrógrado a través del axón, llegar a los ganglios sensoriales e infectar el Sistema Nervioso Central donde permanece de forma latente (1,2).

1.3 Vías de transmisión

Se distinguen las siguientes vías de transmisión (1,2):

1. **Infección congénita:** Se produce por transmisión intrauterina o transplacentaria, bien por primoinfección materna, o por reinfecciones y reactivaciones en gestantes seropositivas.
2. **Infección perinatal:** La transmisión ocurre por contacto con secreciones genitales de la madre durante el parto o a través de la lactancia.
3. **Infección posnatal:** Por contacto con secreciones corporales (saliva, semen, fluidos vaginales)
4. **Transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos sólidos y precursores hepatopoyéticos:** El CMV puede estar presente en la sangre de donantes sanos, en estado latente en monocitos y reactivarse al transfundirse a otro paciente. Por su parte, en el trasplante de órgano sólido se puede presentar primoinfección (en receptor seronegativo) e infecciones recurrentes, bien por reinfección con otra cepa del donante o de otra persona infectada o por reactivación del virus latente en el receptor, siendo esta última la situación más frecuente y la primoinfección la de mayor riesgo de enfermedad por CMV, por el contrario, en el trasplante de precursores hematopoyéticos existe un menor riesgo de infección en el receptor si el donante es seropositivo, ya que transfiere cierta inmunidad al receptor de médula ósea con depleción de células T.

1.4 Cuadro clínico

En personas inmunocompetentes generalmente la infección primaria por CMV suele cursar de forma asintomática, no obstante, la mononucleosis es el

principal síndrome asociado a esta entidad, siendo los principales signos y síntomas que lo constituyen: fiebre, elevación discreta de transaminasas y linfocitosis con linfocitos atípicos (2).

En pacientes inmunodeprimidos, la gravedad de la infección se encuentra directamente relacionada con el grado de inmunosupresión. La forma más frecuente de presentación es en forma de cuadro febril autolimitado, que en caso de asociarse a leucopenia y viremia se denomina síndrome pro CMV. El espectro de patologías graves (neumonitis, retinitis, encefalopatía, hepatitis...) varía en función del tiempo de paciente (2).

1.5 Profilaxis

Se distinguen dos estrategias básicas para prevenir la enfermedad por CMV utilizadas fundamentalmente en pacientes inmunosuprimidos (1,2):

Profilaxis universal: Consiste en la administración de un tratamiento antiviral a todos los pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad por CMV de forma precoz y durante un periodo de tiempo determinado.

Terapia anticipatoria: cuyo principio básico es la monitorización de la replicación viral a intervalos regulares con el objetivo de detectar viremias asintomáticas, momento en el que se administraría el tratamiento antiviral para prevenir la progresión de la infección.

En cuanto a la profilaxis universal, el último consenso (3) estableció las recomendaciones para la profilaxis del CMV para los trasplantados renales, siendo esta:

- En pacientes con riesgo alto (D+R-): 6 meses de ganciclovir iv. o valganciclovir vo.
- En pacientes con riesgo intermedio (D+R+ o D-R+): 3 meses de valganciclovir vo.
- En pacientes con bajo riesgo (D-R-): Se recomienda monitorizar la carga viral así como estudiar posibles síntomas clínicos.

Respecto a la dosis, ésta siempre debe depender del filtrado glomerular (FG) del paciente. Por ello, es importante monitorizar los cambios de filtrado a lo largo del tiempo, que presumiblemente, irán mejorando. Se recomienda comenzar con valganciclovir 900 mg/12h o con ganciclovir 5mg/kg/12h.

1.5.1. Estrategias de prevención y profilaxis del CMV en trasplantados renales en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

La indicación y duración de la profilaxis de CMV en trasplantados renales en el HUMV se establece conforme al riesgo de desarrollo de infección el cual se define en función del resultado serológico para IgG de CMV tanto en el donante como en el receptor tal como se indica en la Tabla 1:

Riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
IgG CMV donante/receptor	D-/R-	D+/R+ D-/R+ D?/R+	D+/R-
Profilaxis	Únicamente si transfusión sanguínea de donante CMV+	Únicamente en caso de inducción con timoglobulina	Siempre
Duración	3 meses	1 mes	3 meses

Tabla 1: Estrategia de profilaxis en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla según estado serológico del paciente. *D: Donante, R: Receptor.*

1.6 Diagnóstico:

Las muestras clínicas más habituales para el diagnóstico de infección por CMV son: suero (para detectar anticuerpos), sangre completa (para el estudio de la inmunidad celular y técnicas de detección directa), orina, saliva, plasma, lavado broncoalveolar (LBA), líquido cefalorraquídeo (LCR) y muestra de tejido.

Como en todos los virus, el diagnóstico puede ser directo (detectar el antígeno) o indirecto (detectar anticuerpos anti-CMV). (1,2).

Directo

- **Cultivo:** el CMV se replica de forma eficiente en fibroblastos humanos. La línea celular más utilizada son fibroblastos de pulmón embrionario. El crecimiento en cultivo es lento y se requiere al menos 21 días para dar un resultado negativo.
- **Técnica de Shell-vial (SV):** permite un diagnóstico en 18-48h. Consiste en inocular la muestra por centrifugación sobre una monocapa de fibroblastos. Tras 18-48h, se realiza un análisis de inmunofluorescencia sobre la monocapa con anticuerpos monoclonales frente al antígeno de fase inmediata precoz p72.
- **Prueba de antigenemia:** se utilizan anticuerpos monoclonales para detectar la proteína viral del tegumento pp65, que es el antígeno viral mayoritario presente en leucocitos de sangre periférica durante la infección por CMV.
- **Diagnóstico molecular:** la PCR es la técnica molecular más empleada. Concretamente, la PCR en tiempo real. Permite cuantificar la cantidad de ADN de CMV presente en muestras clínicas.
- **Observación al microscopio:** el marcador histológico por excelencia de la infección por CMV es la célula citomegálica, que es una célula grande (15-25 mm de diámetro) que posee un cuerpo de inclusión intranuclear basófilo en forma de "ojo de búho". Estas células se pueden encontrar en el epitelio de cualquier tejido infectado e incluso en orina.

Indirecto

Se realiza un estudio serológico para detectar anticuerpos específicos IgG e IgM frente a CMV. Se utiliza principalmente para diagnosticar la infección primaria sintomática y para determinar el estado serológico de donantes y receptores de órganos. Hay que tener en cuenta que la determinación positiva de IgM en la muestra muchas veces da lugar a falsos positivos. Lo mejor es determinar la seroconversión de anticuerpos IgG (1,2).

Existen diversas técnicas serológicas para detectar CMV: reacción de fijación de complemento, aglutinación con partículas de látex, inmunofluorescencia indirecta, ELISA e inmunocromatografía (2).

1.7 Tratamiento

La Federación de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprueba 4 medicamentos para el tratamiento de la infección por CMV (1): ganciclovir, valganciclovir, cidofovir y foscarnet.

El ganciclovir es fosforilado y activado por una proteína quinasa codificada por el CMV. Inhibe la ADN polimerasa viral y provoca la terminación del ADN. Posee una baja biodisponibilidad, y por ello requiere dosis altas dando lugar a efectos secundarios. Se utiliza para infecciones graves por CMV y en pacientes inmunodeprimidos. El valganciclovir es un profármaco que se convierte en ganciclovir en el hígado; tiene mejor biodisponibilidad que el ganciclovir. El cidofovir es un análogo de nucleósido de citidina fosforilado que no requiere una enzima viral para su activación, pero debido a su toxicidad renal, habitualmente no se emplea en la práctica clínica. Foscarnet es una molécula simple que inhibe la ADN polimerasa viral imitando la porción de pirofosfato de los nucleótidos trifosfatos (1, 4)

1.8 Importancia de las infecciones en los pacientes inmunosuprimidos

1.8.1 Situaciones asociadas a inmunosupresión:

Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad en los pacientes que se encuentran inmunocomprometidos. Esto se debe a que su estado inmunológico es incapaz de producir una respuesta de defensa ante el ataque de agentes extraños (5).

Este estado de inmunocompromiso puede deberse al padecimiento de alguna enfermedad, al efecto de algún tratamiento, o a la presencia de alguna inmunodeficiencia bien por un trastorno congénito o bien por un trastorno adquirido en los mecanismos inmunológicos de defensa (6).

En función del tipo de inmunocompromiso de cada individuo, tanto la frecuencia como el tipo de agente que produce la infección será diferente (5).

Los dos principales defectos que pueden existir en el sistema inmunológico son la neutropenia y la linfopenia con ausencia de inmunidad humoral (5). En el primer caso, habrá una disminución del número de neutrófilos, que son las células encargadas de combatir bacterias extracelulares sin cápsula así como a hongos filamentosos y levaduriformes (5). Esta situación, impide que exista fagocitosis como mecanismo de defensa. En cuanto a la ausencia de inmunidad humoral, habrá un mayor riesgo de infección por microorganismos capsulados como son: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *Cryptococcus neoformans* (5).

1.8.2 Inmunosupresión en trasplantados de órganos sólidos

Los pacientes trasplantados de un órgano sólido presentan un riesgo aumentado de padecer una infección. Esto depende de 5 motivos fundamentalmente (6):

1. El estado de inmunosupresión originado por la enfermedad de base padecida por el paciente.
2. El acto quirúrgico del trasplante, que supone una agresión al organismo.
3. Las posibles infecciones transmitidas por el injerto.
4. Cronología o tiempo que ha pasado desde la realización del trasplante.
5. Uso de fármacos inmunosupresores para evitar el desarrollo de rechazo del injerto.

Dentro de la terapia inmunosupresora podemos distinguir (7-10):

- Terapia de inducción: Se emplea como prevención del rechazo del injerto en las primeras semanas así como para tratar el rechazo agudo en caso de producirse. Dentro de este grupo distinguimos:
 - Corticoides: Poseen una acción antiinflamatoria crónica. Inhiben la síntesis de interleucinas (IL-1, IL-6), interferón gamma y el factor de necrosis tumoral.
 - Globulinas anti-linfocíticas como Timoglobulina ® y Grafalon ®: Producen una depleción linfocitaria tras reaccionar con las proteínas de la membrana del linfocito.
 - Anticuerpos monoclonales:
 - AntiCD25 como Daclizumab y Basiliximab: Un anticuerpo que está dirigido contra la cadena del receptor de IL-2 en la superficie de los linfocitos T que están activados. De esta forma, se impide un paso crucial en la respuesta inmunitaria.
 - AntiCD20 (Rituximab): Este anticuerpo va dirigido contra el antígeno CD20 del linfocito B de forma que produce una inhibición de la proliferación linfocitaria e induce su apoptosis.
 - AntiCD52 (Alemtuzumab): El antígeno CD52 está presente tanto en los linfocitos T como en los B así como en los monocitos y macrófagos en menor proporción. Por ello, va a producir una depleción linfocitaria profunda.
 - AntiCD3.
 - Belatacept: Bloquea CD86 y CD80 en las células presentadoras de antígenos.

- Eculizumab: Anticuerpo dirigido contra la fracción terminal C5 del complemento.
- Terapia de mantenimiento: Constituido por fármacos de uso crónico entre los que se encuentran:
 - Inhibidores de calcineurina:
 - Ciclosporina A (CsA): Inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina y por ello se inhibirá la síntesis de citocinas como IL-2, IL-4, interferón gamma y factor de nefrosis tumoral beta.
 - Tacrólimus (FK-506): Es un macrólido que bloquea la actividad fosfatasa de la calcineurina produciendo la inhibición de la síntesis de citocinas como IL-2, IL-4 e IL-5. También inhibe la activación de los linfocitos B y T.
 - Inhibidores de mTOR, Sirólimus (rapamicina) y Everólimus: Son macrólidos que actúan inhibiendo señales específicas dirigidas hacia las citocinas, de forma que impide la respuesta a la IL-2. Everólimus es un derivado de la rapamicina con mejores características farmacocinéticas: mayor biodisponibilidad oral y una semivida de eliminación más corta.
 - Inhibición de la mitosis o proliferación celular:
 - Azatiopina: Es un análogo de la mercaptopurina. Inhibe la síntesis de purinas y por ello se inhibe la mitosis de los linfocitos T.
 - Micofenolato de mofetilo (MMF): Produce una inhibición de la síntesis de las purinas, expresión de moléculas de adhesión y proliferación de los linfocitos T y B.

La pauta de mantenimiento más empleada es: inhibidor de calcineurina + micofenolato + prednisona a dosis bajas, si bien es cierto que no existe un consenso y lo más eficaz es individualizar el tratamiento según el paciente y sus comorbilidades.

1.8.3 Infecciones asociadas a la inmunosupresión

Todos estos fármacos empleados, que tienen como objetivo suprimir el sistema inmune del paciente para evitar el rechazo del injerto, tienen como consecuencia un aumento del riesgo de sufrir infecciones y neoplasias (7).

Las infecciones se producen fundamentalmente por patógenos oportunistas. Los patógenos oportunistas son microbios inocuos en condiciones normales pero que pueden causar enfermedades si las defensas inmunitarias del organismo están disminuidas (11).

Estas infecciones pueden ser (6,12):

- Bacterianas: *Listeria monocytogenes* y *Nocardia*.
- Fúngicas: *Pneumocistis jirovecii*, *criptococo*, *cándida* y *aspergillus*.
- Protozoos: *Toxoplasma* y *criptosporidium* e *isospora*.
- Virales: CMV, virus de Epstein-Barr y poliomavirus JC.

Y las fuentes de infección del paciente trasplantado pueden ser:

- Patógenos adquiridos en la comunidad.
- Infecciones nosocomiales (en el ámbito hospitalario)
- El órgano recibido por infección del donante.
- Reactivación de infecciones latentes en el receptor.

Teniendo en cuenta que el paciente comenzará a recibir la medicación inmunosupresora en el momento del trasplante, el primer mes post-trasplante no va a estar muy inmunodeprimido. Por ello, este primer mes van a predominar las infecciones nosocomiales, como en cualquier paciente hospitalizado o que ha sido intervenido quirúrgicamente. El segundo mes post-trasplante, el paciente ya está inmunodeprimido y por ello van a predominar las infecciones oportunistas como las mencionadas anteriormente. A partir del sexto mes, el paciente está menos inmunodeprimido porque se han reducido las dosis de los fármacos inmunosupresores y puede haber alguna infección oportunista. A medida que aumentamos el tiempo desde la realización del trasplante, el paciente va a ser más propenso a tener las mismas infecciones que otra persona, que son generalmente aquellas producidas por los patógenos adquiridos en la comunidad (6, 12, 13)(Figura 2).

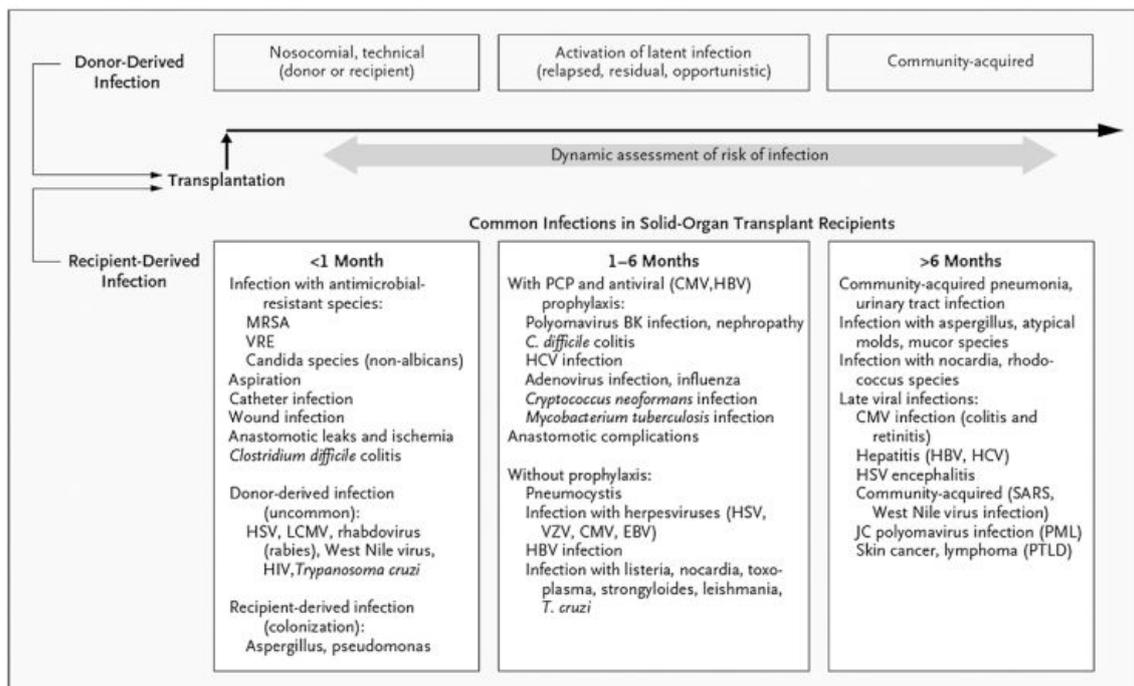


Figura 2: Cronología de las infecciones más comunes en trasplantados renales. Fuente: (13)

1.9 Importancia del CMV en los trasplantados renales

1.9.1 Estudio serológico del donante y del receptor

Con el fin de evitar complicaciones como las infecciones que puedan llevar al fracaso del injerto, se debe realizar un cribado tanto del donante como el receptor. En la gran mayoría de los casos, algunas infecciones como la del CMV está presente de forma latente en el donante y, por ello, puede

transmitirse al receptor. El cribado también permite observar qué infecciones latentes tiene el receptor y así, estar alerta ante una posible reactivación (13).

El cribado a los donantes cadáver se realiza en un corto periodo de tiempo ya que cuanto más rápido se produzca el trasplante más probabilidades de éxito del injerto habrá. Por ello, la capacidad de detectar algunas infecciones, como aquellas en estadio precoz o en periodo ventana, está reducida de forma que la sensibilidad de estas pruebas no es 100% (13-15).

Sin embargo, en el caso en el que el donante esté vivo, cabe la posibilidad de tratar una infección activa y retrasar el trasplante hasta que la infección se haya resuelto (14, 15).

Tabla 2: Pruebas serológicas de uso frecuente para el cribado de donantes y receptor antes del trasplante. (15)

Pruebas realizadas en donante y receptor

- Anticuerpo contra el virus de la inmunodeficiencia humana
- Anticuerpo contra el virus linfotrópico de células T humanas -I / II
- Anticuerpo IgG contra el herpes simple
- Anticuerpo IgG contra citomegalovirus
- Anticuerpos contra la hepatitis C
- Antígeno de superficie de la hepatitis B
- Anticuerpo del núcleo de la hepatitis B
- Anticuerpo de superficie de la hepatitis B
- Reagina plasmática rápida
- Anticuerpo contra el toxoplasma
- Anticuerpo contra el virus de Epstein-Barr
- Anticuerpo contra el virus de la varicela zóster

Otros Screening realizados

- Ensayo de liberación de interferón gamma para tuberculosis latente
- Serología de Strongyloides (para receptores de áreas endémicas)
- Serología de Coccidioides (para receptores de áreas endémicas)
- Serología para Trypanosoma cruzi (para donantes y receptores de áreas endémicas)
- Serologías para tétanos, difteria, sarampión, paperas y títulos neumocócicos como ayuda para la inmunización previa al trasplante (en algunos centros)

Pruebas opcionales

- Serología del virus del Nilo Occidental o prueba de amplificación de ácidos nucleicos
 - Serología virus herpes simple 8
 - Prueba de amplificación de ácidos nucleicos para virus hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana
-

El estudio serológico del CMV es fundamental para poder realizar un tratamiento adecuado e individualizado de profilaxis para conseguir el éxito del

injerto (16). Este estudio serológico permite clasificar a los pacientes según el riesgo (17).

Si la serología del donante o del receptor es negativa antes de realizar el trasplante, debe de ser repetida tras el procedimiento, siendo difícil la interpretación de ésta si alguno de ambos ha recibido alguna transfusión sanguínea o inmunoglobulinas vía intravenosa (18).

Aquellos con donante seropositivo poseen el riesgo más alto mientras que los D-/R+ poseen un riesgo moderado y los D+/R+ un riesgo bajo (17).

1.9.2 Infección por CMV en el trasplantado renal

La infección del trasplantado renal por CMV puede producirse por la reactivación de la infección latente del mismo debido a su estado de inmunosupresión o bien por la transmisión de la infección por parte del donante del injerto.

Suele producirse el primer año tras la finalización del tratamiento profiláctico y se manifiesta principalmente con fiebre y neutropenia (13).

Según un trabajo de revisión de historias clínicas publicado en la revista de la sociedad española de nefrología en 2016, la incidencia de infección por CMV en trasplantados renales es de un 34,7% y de enfermedad un 9.5% (19) La diferencia entre infección y enfermedad es que en ésta última la replicación del CMV se acompaña de síntomas atribuibles (18)

La infección por CMV en trasplantados renales puede dar lugar a dos tipos de efectos (13, 20):

- Efectos directos, los cuales van a producir el típico síndrome que produce el CMV que se manifiesta con fiebre, mialgias, debilidad, astenia, artralgias y mielosupresión o afectación de determinados órganos dando lugar a nefritis, hepatitis, encefalitis y otros cuadros (13).
- Efectos indirectos:
 - Afectación de la inmunidad del huésped: La infección por el CMV aumenta el riesgo de presentar otras infecciones oportunistas, ya sean bacterianas, víricas o fúngicas. También hay una relación entre la infección por CMV y un riesgo aumentado de sufrir un trastorno linfoproliferativo en relación con el virus del Epstein-Barr.
 - Afectación del órgano trasplantado: Puede producirse un daño en el injerto así como un rechazo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- Hipótesis:

Las pautas de profilaxis del CMV establecidas por el servicio de Nefrología del HUMV comparables en eficacia a las publicadas en la literatura.

- **Objetivos:**

Se plantean los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión sobre la experiencia actual publicada sobre la profilaxis del CMV en el trasplante renal, así como las pautas y los resultados.
2. Analizar la experiencia del HUMV en la profilaxis del CMV en trasplantados renales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Primer objetivo:

Para la localización de los documentos bibliográficos se utilizaron varias fuentes documentales. Para llevar a cabo la revisión narrativa, se realizó una búsqueda bibliográfica desde noviembre de 2020 hasta febrero 2021 en diferentes bases científicas como Pubmed, Web Of Science, Scopus, Cochrane y ScienceDirect utilizando los descriptores de salud DeCs: citomegalovirus , prophylaxis, infection, kidney transplantation e inmunosupresión. También se realizó una búsqueda en internet a través del buscador “Google” en la web de la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO), así como en su tratado electrónico actualizable de libre acceso (Nefrología al día). Se definieron diferentes estrategias de búsqueda utilizando Descriptores que están incluidos en tesauros de Ciencias de la Salud (MeSH-DeCS) combinándolos con el operador booleano: AND.

3.2 Segundo objetivo:

Para el segundo objetivo propuesto, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo sobre pacientes trasplantados renales en el Servicio de Nefrología del HUMV de Santander. Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para la selección de pacientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes trasplantados renales entre el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2019 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).
- Seguimiento mínimo de un año postrasplante.

Criterios de exclusión:

- Sujetos con pérdidas precoces del injerto (< 1 mes).

Variables analizadas:

Se registraron las siguientes variables:

- Datos del donante:
 - ✓ Edad.
 - ✓ Sexo.
 - ✓ Hipertensión arterial.
 - ✓ Diabetes Mellitus.
 - ✓ Tipo de donante (Vivo/Cadáver).
 - ✓ Causa de éxitus: Muerte encefálica (ME), asistolia tipo II (ASII) asistolia tipo III (ASIII).
 - ✓ IgG CMV: Negativo/Positivo/Desconocida.

- Datos del receptor
 - ✓ Sexo.
 - ✓ Edad.
 - ✓ Tratamiento renal sustitutivo previo al trasplante: enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (CAPD), trasplante renal (Tx).
 - ✓ Número de trasplantes previos.
 - ✓ IgG CMV en el momento del trasplante.
 - ✓ Riesgo de CMV establecido en función en del estado serológico de IgG para CMV de donante y receptor, definiéndose los siguientes grupos:
 - Grupo 1: Bajo riesgo para CMV: D-/R-.
 - Grupo 2: Riesgo intermedio para CMV.
 - Grupo 2.1: D+/R+.
 - Grupo 2.2: D-/R+.
 - Grupo 2.3: D?/R+.
 - Grupo 3: Alto riesgo para CMV: D+/R-.

La actitud a seguir en el grupo 2.3 es indiferente de la serología del donante, dado que el receptor es +, y, por ello, solo recibieron profilaxis aquellos pacientes que habían recibido Timoglobulina.

- Datos del trasplante y su evolución:
 - ✓ Tratamiento de inducción.
 - ✓ Tipo de inducción recibida (Timoglobulina/Basiliximab)
 - ✓ Función retrasada del injerto (definida como necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante)
 - ✓ Tratamiento profiláctico para CMV.
 - ✓ Tiempo de tratamiento profiláctico (meses) para CMV
 - ✓ Infección por CMV definida como positividad en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV en ausencia de síntomas
 - ✓ Tiempo postrasplante (días) de la ocurrencia de la infección por CMV.
 - ✓ Carga viral máxima alcanzada (CV).
 - ✓ Enfermedad por CMV definida como Positividad en la PCR para CMV con presencia de signos o síntomas
 - ✓ Situación actual del receptor (Vivo con injerto funcional/Éxitus/Vivo con pérdida del injerto y necesidad de reinicio de diálisis)

- ✓ Desarrollo de rechazo durante el primer año postrasplante y en su caso, tipo de rechazo (celular, humoral, mixto)
- ✓ Creatinina sérica a los 3, 6, 9 y 12 meses postrasplante renal.

Análisis estadístico:

La distribución de las variables continuas se determinó empleando los test de Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk. Los resultados fueron expresados como media y desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartílico (IQR) para las variables continuas y como número de casos y porcentaje en el caso de variables categóricas.

Para las comparaciones de las variables categóricas se empleó el test de Chi cuadrado, mientras que en el caso de variables continuas se utilizó el test de T de Student/U de Mann-Whitney cuando la comparación se llevó a cabo entre dos muestras independientes y ANOVA/Kruskall Wallis cuando se realizó entre tres muestras independientes en función de que su distribución fuese o no paramétrica.

Se evaluó mediante el análisis de supervivencia de Kaplan Meier el tiempo postrasplante transcurrido hasta el desarrollo de infección por CMV en función del riesgo determinado por la combinación de serología D/R y del tratamiento de inducción recibido. La comparación de tasas entre grupos se efectuó con el test log Rank. Se consideró estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05. Los análisis se hicieron con los programas SPSS versión 20 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.), y Graph Pad Prism v.6 (San Diego, CA).

4. RESULTADOS

4.1 Primer objetivo. Revisión bibliográfica

Antes de comenzar a hablar de las diferentes estrategias existentes, es importante recordar la diferencia entre prevención y profilaxis.

La prevención implica la monitorización de la presencia de CMV en sangre a intervalos regulares para detectar la replicación viral temprana.

En cambio, la profilaxis, consiste en la administración de medicamentos antivirales a todos los pacientes o a pacientes de riesgo, con el fin de evitar que se inicie un proceso infeccioso con las consecuencias que ello conlleva.

Keyzer, K. et al realizaron una revisión en la que analizaron la efectividad y la biodisponibilidad de los 3 fármacos principales utilizados para la profilaxis: valganciclovir, valacyclovir y ganciclovir (21). Según sus resultados, tomar ganciclovir oral redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de infección por CMV en trasplantados. Además, descubrieron que la profilaxis con aciclovir, resultó menos eficaz que con ganciclovir en pacientes D+/R- (21). Con respecto a la duración de la profilaxis, advirtieron que una duración de 3-6 meses parece el periodo más eficaz (21). Además, descubrieron que el principal problema de la profilaxis es la infección por CMV tardía, que puede

surgir después de interrumpir el tratamiento. Por ese motivo, prolongar la duración de la profilaxis hasta los 6 meses, para disminuir la infección por CMV tardía, parece una estrategia acertada (21).

En otra revisión sistemática realizada por Torres-Madriz, G. et al, comparan varios posibles fármacos empleados como profilaxis para evitar la infección por CMV en trasplantados renales (22). Por un lado, compararon la eficacia de valganciclovir oral contra ganciclovir iv en 321 pacientes, de los cuales un 70% había recibido un trasplante renal. En ambos grupos encontraron cargas virales similares entre los días 21-49 de tratamiento. Por otro lado, evaluaron la eficacia de valganciclovir 900 mg/c24h oral versus ganciclovir 1000mg/c8h oral para profilaxis de receptores CMV negativos que recibían órganos de pacientes CMV positivos (D+/R-) en 334 pacientes (22). Tras 6 y 12 meses de tratamiento, los resultados mostraron un éxito similar en la prevención de infección por CMV en ambos grupos (22). Para terminar, observaron que utilizar ganciclovir iv durante 28 días, reducía la incidencia de infección por CMV en los primeros 120 días (22). Con respecto a la duración del tratamiento profiláctico, descubrieron que aquellos pacientes que recibieron profilaxis durante 24 semanas tuvieron una incidencia 24% menor de infección por CMV (22). Con respecto a la dosis a recibir, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre utilizar ganciclovir 1000 mg o 450 mg (22).

Un ensayo clínico randomizado realizado por Asberg, A. et al, se analizó la diferencia de eficacia en el uso de valganciclovir oral versus ganciclovir iv para el tratamiento de enfermedad por CMV en pacientes trasplantados renales (23). Se trató a 321 pacientes, 164 con valganciclovir y 157 con ganciclovir. Se trató con valganciclovir 900 mg oral durante 28 días y ganciclovir 5mg/kg iv durante 21 días. Pasados los 21 días, se comprobó que hubo un 45,1% de erradicación de CMV en el grupo tratado con valganciclovir y de 48.4% en el grupo tratado con ganciclovir. Pasados 49 días, se comprobó que hubo un 67,1% de erradicación en el grupo valganciclovir y 70,1% en el grupo ganciclovir (23). El estudio concluye afirmando que, dado que las diferencias estadísticas no son significativas, valganciclovir oral y ganciclovir iv son igual de válidos para tratar la infección por CMV en pacientes trasplantados (23).

Len, O. et al, realizaron un estudio de cohortes en el que comparó la eficacia del valganciclovir o ganciclovir iv o la combinación de ambos para la profilaxis de infección por CMV en pacientes trasplantados de órgano sólido (24). Analizaron 376 historias clínicas de pacientes receptores de un órgano sólido. De estos pacientes, 170 fueron tratados con ganciclovir 5mg/kg/12h IV, 112 con valganciclovir oral 900mg/12h y 170 con una combinación de ambos. Se siguió a los pacientes durante 2 años y después, se midieron los resultados (24). Con respecto al tratamiento elegido, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en % de curación entre un grupo u otro; con valganciclovir oral la tasa de efectividad fue del 84,5% mientras que con la terapia combinada la tasa fue del 90%. En cuanto a la duración del tratamiento, hubo algunas diferencias significativas: ganciclovir IV fue administrado durante 15 días, valganciclovir oral durante 21 días y la terapia combinada durante 20 días. El estudio concluye que valganciclovir oral es igual de eficaz y válido para la infección por CMV y que, al no necesitar hospitalización para su administración, es una elección a considerar (24).

Rawal, B.B. et al, realizaron una revisión sistemática para comparar las estrategias de profilaxis y prevención para prevenir la infección por CMV en pacientes trasplantados renales (25). Analizaron 242 artículos, de los cuales 9 fueron estudios randomizados. Los análisis estadísticos revelaron que la profilaxis protege más de la infección por CMV que la terapia preventiva (25). En cuanto a la duración de la profilaxis, los resultados no son claros (25). La profilaxis estándar dura 3 meses. Sin embargo, concluyeron que una profilaxis de 6 meses de duración podía evitar una infección por CMV tardía (25). La revisión finaliza afirmando que la profilaxis es mejor elección que la terapia preventiva para evitar la infección por CMV durante el primer año de trasplante. La duración ideal de la profilaxis no está clara (25).

Fisman, J.A. et al, escribió en un artículo de revisión sobre la falta de consenso en cuanto a la duración de la profilaxis para prevenir la infección por CMV en pacientes trasplantados. Muchos hospitales aplican una pauta de 3-6 meses de duración utilizando valganciclovir, ganciclovir o valaciclovir (13). Pero hay que tener en cuenta que el uso de la terapia de inducción con anticuerpos antilinfocíticos depletivos para donantes seropositivos o receptores seropositivos aumenta el riesgo de reactivación del CMV y, por lo general, merece una profilaxis prolongada seguida de un seguimiento de la infección activa (13). Además, los pacientes que reciben ciclos más largos de ganciclovir o valganciclovir pueden sufrir una supresión de la médula por estos agentes. Algunos pacientes tratados por una infección activa por citomegalovirus pueden tener una recaída sin un periodo adicional de profilaxis después del tratamiento (13).

Kalil, A.C. et al, publicaron un metaanálisis sobre la eficacia de las estrategias de prevención de infección por CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos. Analizaron 17 ensayos en el que participaron un total de 1980 pacientes que se dividieron en 3 grupos: tratados con placebo, tratados con profilaxis universal y tratados con terapia de prevención (26). Según los resultados del estudio, la profilaxis universal es el método a elección para el correcto tratamiento de la infección por CMV. Reduce la aparición de enfermedad orgánica por CMV tras el trasplante y la reducción de otras infecciones oportunistas, además del rechazo de injerto y la muerte (26). Además, parece que el aciclovir oral a dosis elevadas debe seguir siendo uno de los fármacos de elección para la profilaxis universal en todos los receptores de órganos sólidos, incluido el riñón (26).

Rissling O. et al realizaron un estudio transversal para identificar problemas en la dosificación de la profilaxis para la infección por CMV en pacientes trasplantados renales. Para ello, analizaron la pauta de medicación de 635 pacientes. La duración media de la profilaxis era de 109 días. Advirtieron que un 70% de los pacientes tomaban menos dosis de la recomendada. Esto se producía porque la medicación no se ajustaba a su función renal cambiante (27). Además, a pesar de recibir menos dosis de profilaxis (450 mg frente a los 900 necesarios) esto no supuso un aumento de la frecuencia de infección. Es más, dosis más altas de profilaxis estuvieron asociadas a una mayor prevalencia de infección por CMV (27). El estudio concluyó que es preferible una menor dosis (450 mg) de profilaxis durante un periodo de tiempo no inferior a 3 meses (27).

Hay otros estudios que también concluyen una mayor eficacia en dosis bajas de profilaxis. Un metaanálisis realizado por Wang, X. et al, analizó 12 estudios realizados con valganciclovir 900 mg y 8 estudios con valganciclovir 450 mg; en total, 3074 pacientes. Los participantes de los estudios se clasificaban en 2 grupos: grupo control, que recibía placebo, y grupo experimental, que recibía las diferentes dosis de valganciclovir (28). Los resultados mostraron que, tanto utilizar la dosis de 450 mg como la de 900 mg es igual de válido para la profilaxis por infección por CMV en pacientes trasplantados (28).

Caskurlu, H. et al, publicaron un metaanálisis que comparó la profilaxis con la terapia de prevención para evitar la infección por CMV en pacientes trasplantados. Según sus resultados, la estrategia de profilaxis fue más eficaz que la estrategia de prevención la hora de evitar la infección por CMV (29). Sin embargo, el número de tratamientos necesarios para beneficiar (NNT) fue 16, lo que, afirmaron, pudiera desalentar el uso de la profilaxis contra el CMV (29). No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre profilaxis y terapia preventiva para las variables rechazo y pérdida del injerto (29).

Los trasplantes renales en pediatría, aunque menos habituales, también se realizan. Chatani, B. et al publicaron una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia de la profilaxis con ganciclovir o valganciclovir en trasplantados renales pediátricos con diferentes pautas de menos de 6 meses, 6 meses, 12 meses y más de 12 meses (30). Se identificó que no había diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infección por CMV cuando se comparan diferentes duraciones de profilaxis (30). Por tanto, no se pudo identificar una duración óptima de la profilaxis para los pacientes pediátricos con trasplante renal (30).

Una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Zhang, L.F. et al, comparó la eficacia de la profilaxis versus la terapia preventiva para evitar la infección por CMV en pacientes trasplantados renales (31). Se analizaron 35 artículos, 560 pacientes en total. Según los resultados, la profilaxis fue significativamente más efectiva que la terapia preventiva en reducir las infecciones por CMV en pacientes trasplantados. Por tanto, se concluyó que los protocolos preventivos son tan eficaces como la profilaxis para reducir el riesgo de enfermedad por CMV en los receptores de trasplantes renales, mientras que los protocolos profilácticos podrían reducir más eficazmente las tasas de recurrencia del CMV (31).

Basic-Jukic, N. et al realizaron un ensayo clínico randomizado para comparar la eficacia de diferentes formulaciones de valganciclovir contra las infecciones por CMV en pacientes trasplantados renales. Se evaluó a 66 pacientes, a los que se les administró la profilaxis durante 6 meses. El análisis estadístico reveló que no había diferencias significativas entre utilizar una formulación u otra (32).

Garbardi, S. et al, realizaron un ensayo clínico para evaluar la eficacia de valganciclovir 450 mg/día y 900 mg/día en pacientes trasplantados renales. Se evaluó a 237 participantes que se clasificaron en 2 grupos: 130 participantes tomaron valganciclovir 450 mg/día y 107 participantes tomaron valganciclovir 900 mg/día (33). Se realizó un seguimiento de un año y se evaluó la prevalencia de aparición de infección por CMV en esta población. Proporciones

similares de pacientes desarrollaron enfermedad por CMV; sin embargo, se reveló una enfermedad por CMV significativamente menor en el grupo de dosis bajas (33). Además, el grupo de dosis altas tuvo una media significativamente menor de recuentos de leucocitos en los meses 5 y 6 (33).

Hellemans, R. et al, evaluaron una estrategia dividida para prevenir la infección por CMV tras el trasplante de riñón. 40 pacientes D+/R- recibieron profilaxis con valganciclovir durante 200 días. 93 pacientes R+ fueron tratados de forma preventiva según la DNAemia por CMV. Los pacientes fueron seguidos hasta 1 año después del trasplante (34). En cuanto a los resultados, ningún paciente D+/R- desarrolló la enfermedad por CMV durante la profilaxis (mediana de 200 días), pero el 15% desarrolló la enfermedad después de la profilaxis o de forma tardía. En el grupo R+, el 40% recibió terapia antiviral durante una mediana de 21 días; el 5% desarrolló enfermedad por CMV de inicio temprano. Sólo el 5% desarrolló neutropenia (34). El ensayo concluye afirmando que la profilaxis conduce a un control aceptable del CMV en los pacientes de alto riesgo, pero conlleva un alto riesgo de neutropenia. El tratamiento preventivo es eficaz y limita la exposición al fármaco en los pacientes con menor riesgo de CMV (34).

Raval, A.D. et al, realizaron una revisión sistemática sobre las diferentes estrategias existentes en la prevención de infección por CMV en pacientes trasplantados renales. Se revisaron ensayos clínicos randomizados y metaanálisis (35). Los resultados revelaron que el ganciclovir oral protegía más de la infección por CMV que el aciclovir. Además, hubo una reducción significativa del riesgo de infección por CMV si la profilaxis a 900 mg duraba 200 días frente a 120 días (35). En el resto de situaciones, no hubo diferencias significativas (35).

Khurana, M. et al, realizaron un ensayo clínico para evaluar los factores de riesgo para el fracaso de la profilaxis primaria con (val)ganciclovir contra la infección y la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplantes de órganos sólidos (36). Evaluaron a 578 trasplantados de órganos sólidos, 311 de los cuales eran renales. Los resultados mostraron que los receptores que reciben dosis inferiores a las recomendadas por los fabricantes (ajustadas a la tasa de filtrado glomerular) tienen un mayor riesgo de que la profilaxis contra el CMV se interrumpa, especialmente si los receptores tenían un desajuste de IgG D+/R- para el CMV (36). Además, Los receptores con una falta de coincidencia D+/R- de la IgG del CMV tenían un riesgo significativamente mayor de interrupción de la profilaxis. Por tanto, los receptores que reciben dosis profilácticas por debajo de las recomendadas por los fabricantes tienen más riesgo de experimentar una interrupción de la profilaxis (36). Esto sugiere que los regímenes profilácticos de dosis bajas no son óptimos (36).

En la actualidad, en España, existe un consenso, descrito por Amenábar, J.J. et al, sobre las estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por CMV en trasplantados renales que es aplicado por la mayoría de los hospitales de España, realizado por el llamado grupo Prometeo (37). Según este consenso, el tratamiento de profilaxis debería ser: valganciclovir 900mg/12 horas ajustado al filtrado glomerular del paciente (37). Además, en pacientes adultos con enfermedad por CMV grave y en pacientes pediátricos, administrar inicialmente ganciclovir IV 5mg/kg/12 horas, ajustado al filtrado glomerular. En

cuanto a la duración del tratamiento, se establece una duración mínima del tratamiento de tres semanas y prolongar el tratamiento hasta reducir la replicación viral < 500 copias/ml. Una vez finalizado el tratamiento, controlar la replicación viral cada semana en dos ocasiones o iniciar profilaxis secundaria durante 1-3 meses (37). En pacientes con infección activa asintomática, tratar con valganciclovir 450-900 mg/12 horas, ajustado a filtrado glomerular, con la misma duración y controles anteriores (37).

A nivel internacional, también existe un consenso sobre el manejo del CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos, el cual fue recogido por Kotton, C.N. et al (3). En concreto, para trasplantados renales D+/R- cuyo riesgo es alto, se recomiendan 6 meses de profilaxis y un mínimo de 3 meses. Para aquellos trasplantados con riesgo intermedio (D+R+ o D-R+) se recomienda realizar una profilaxis con valganciclovir durante 3 meses. Y, en cuanto a aquellos trasplantados con bajo riesgo (D-R-) se recomienda realizar únicamente una monitorización de la carga viral. Además, debido al efecto tóxico del tratamiento, no se recomienda realizar una profilaxis secundaria tras el tratamiento original. En cuanto al fármaco de elección, tanto valganciclovir oral como ganciclovir IV demuestran efectos similares de protección (3). La presentación oral del valganciclovir ofrece la ventaja de no tener que hospitalizar al paciente para su profilaxis. En cuanto a la dosis, ésta siempre debe depender del filtrado glomerular del paciente. Por ello, es importante monitorizar los cambios de filtrado a lo largo del tiempo, que presumiblemente, irán mejorando (3). Se recomienda comenzar con valganciclovir 900 mg/12h o con ganciclovir 5mg/kg/12h. El valganciclovir es más recomendado para pacientes con una función renal normal y con una infección por CMV moderada. La duración del tratamiento debería ser individualizada, mediante el análisis de carga viral de CMV en sangre (3).

CrCl ml/min	Dosis de tratamiento	Dosis de mantenimiento/prevención
Ganciclovir intravenoso		
≥ 70	5,0 mg/Kg/12h	5,0 mg/Kg/12h
50-69	2,5 mg/Kg/12h	2,5 mg/Kg/24h
25-49	2,5 mg/Kg/24h	1,25 mg/Kg/24h
10-24	1,25 mg/Kg/24h	0,625 mg/Kg/24h
< 10	1,25 mg/Kg 3 veces por semana postdiálisis	0,625 mg/Kg 3 veces por semana postdiálisis
Valganciclovir		
≥ 60	900 mg/12h	900 mg/24h
40-59	450 mg/12h	450 mg/24h
25-39	450 mg/24h	450 mg/48h
10-24	450mg/48h	450 mg dos veces/semana
<10	200 mg 3 veces/semana postdiálisis	100 mg 3 veces/semana postdiálisis

Tabla 3: Ajuste de dosis de Ganciclovir y Valganciclovir a función renal (utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault). Fuente: (3)

4.2 Segundo objetivo:

Durante el período de tiempo señalado se realizaron un total de 231 trasplantes renales en el HUMV. De ellos, 219 cumplieron los criterios de inclusión/exclusión propuestos y fueron incluidos en el estudio, 2 pacientes fueron excluidos por pérdida precoz del injerto.

La distribución de pacientes en función del riesgo de desarrollo de infección por CMV determinada por la combinación de serología D/R fue la siguiente:

- Grupo 1 (D-/R-): 8 pacientes (el 3,7%)
- Grupo 2: 174 pacientes (el 80,2%)
 - Grupo 2.1 (D+/R+): 124 pacientes (el 57,1% del total)
 - Grupo 2.2 (D-/R+): 30 pacientes (el 13,8% del total)
 - Grupo 2.3 (D?/R+): 20 pacientes (el 9,2% del total)
- Grupo 3 (D+R-): 35 pacientes (el 16,1%)

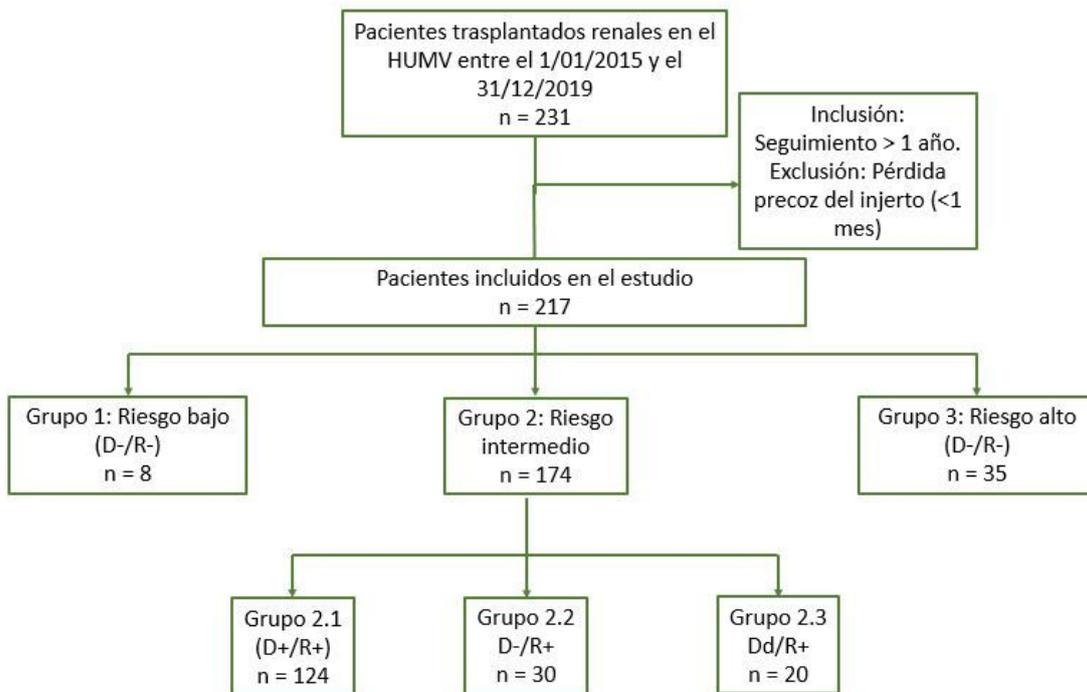


Figura 3: Diagrama de flujo de los pacientes. Dd: Donante desconocido.

4.2.1 Descripción general de la población

De los 217 pacientes incluidos en el estudio, 150 (69,1%) eran de sexo masculino siendo la edad media en el momento de realización de trasplante renal de $52,5 \pm 13,6$ años, la etiología más frecuente de la enfermedad renal fue glomerulonefritis (34,6%) seguida de la nefropatía diabética (19,8%). Respecto al tratamiento renal sustitutivo previo al trasplante, la modalidad más frecuente fue la hemodiálisis, realizada por el 60,8% de los pacientes analizados, seguida de diálisis peritoneal y ERCA en situación de prediálisis con un 33% cada una

respectivamente. La mayor parte de los pacientes fue sometido a su primer trasplante renal, tan solo el 27,2% había sido sometido a trasplante renal previamente.

Más de la mitad de los donantes (61,8%) eran de sexo varón, con una edad media de $57,3 \pm 10,7$ años. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los donantes fue reducida, presentando antecedente de hipertensión arterial o diabetes mellitus un 25,3 y 11,5% respectivamente.

El 64,4% murieron por muerte encefálica y el 27,4% restante asistolia tipo III.

Del total de la cohorte analizada, 200 (92,2%) fueron sometidos a trasplante renal aislado y 17 a trasplante combinado, 14 (6,5%) páncreas-riñón y 3 (1,4%) trasplante hepato-renal, precisando tratamiento de inducción con timoglobulina o basiliximab el 64,9% (Tabla 4).

Tabla 4: Datos basales de donante, receptor y del trasplante.

	n (%)	Media \pm DE
Datos del donante		
Edad		$57,3 \pm 10,7$
Sexo varón	134 (61,8%)	
Hipertensión arterial	55 (25,3%)	
Diabetes Mellitus	25 (11,5%)	
Tipo de donante		
Vivo	9 (4,1%)	
Cadáver	208 (95,9%)	
Muerte encefálica	134 (64,4%)	
Asistolia tipo II	17 (8,2%)	
Asistolia tipo III	57 (27,4%)	
IgG CMV		
Negativo	38 (17,5%)	
Positivo	159 (73,3%)	
Desconocido	20 (9,2%)	
Datos del receptor		
Edad		$52,5 \pm 13,6$
Sexo	150 (69,1%)	
Enfermedad renal de base		
Glomerulonefritis	75 (34,6%)	
Nefropatía diabética	43 (19,8%)	
Otra	35 (16,1%)	
Poliquistosis	26 (12,0%)	
Vascular	20 (9,2%)	
Intersticial	18 (8,3%)	
Tratamiento renal sustitutivo previo		
ERCA	33 (15,2%)	
Hemodiálisis	132 (60,8%)	
Diálisis peritoneal	33 (15,2%)	
Trasplante	19 (8,8%)	
Número de trasplantes previos		
0	158 (72,8%)	
1	45 (20,7%)	
2	10 (4,6%)	
3	4 (1,8%)	

IgG de CMV	
Negativo	43 (19,8%)
Positivo	174 (80,2%)
Datos del trasplante	
Trasplante combinado	
No	200 (92,2%)
Páncreas-riñón	14 (6,5%)
Hígado-riñón	3 (1,4%)
Inducción	
No	76 (35,0%)
Timoglobulina	91 (41,9%)
Basiliximab	50 (23,0%)
Función retrasada del injerto	56 (25,8%)

DE: desviación estándar, ERCA: Enfermedad renal crónica, CMV: Citomegalovirus

La comparación de las características basales en función del grupo de riesgo mostró una edad ligeramente inferior tanto en los donantes como en los receptores de riesgo bajo ($46,75 \pm 15,9/50,5 \pm 12,2$) con respecto a los pacientes de riesgo intermedio ($52,4 \pm 14,0/54,9 \pm 11,9$) y alto ($52,3 \pm 12,9/52,2 \pm 12,9$) siendo el sexo masculino el predominante en todos ellos.

En los pacientes de riesgo bajo, la etiología más frecuente de la enfermedad renal fue la nefropatía diabética, ocupando ésta por el contrario el segundo lugar entre las principales etiologías en los pacientes de riesgo intermedio y alto.

Tan sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en el tipo de donante, objetivándose un descenso en el número de donantes en asistolia tipo II e incremento de donantes en asistolia tipo III en los grupos de riesgo intermedio y alto con respecto a los pacientes de riesgo bajo permaneciendo el porcentaje de donantes en muerte encefálica aproximadamente estable entre un 55,0 y 66,3% (Tabla 5).

Tabla 5: Comparación de grupos en función del riesgo de infección por CMV.

	Bajo (n=8)	Intermedio (n=174)	Alto (n=35)	p
Datos del Donante				
Edad	46,75 ± 15,9	52,4 ± 14,0	52,3 ± 12,9	0,532
Sexo varón	5 (62,5%)	107 (61,5%)	22 (62,9%)	0,988
HTA	3 (37,5%)	43 (24,7%)	9 (25,7%)	0,718
DM	1 (12,5%)	20 (11,5%)	4 (11,4%)	0,996
Tipo Donante				0,029
Vivo	---	8 (4,6%)	1 (2,9%)	
Cadáver	8 (100,0%)	166 (95,4%)	34 (97,1%)	
Muerte encefálica	5 (62,5%)	110 (66,3%)	19 (55,9%)	
Asistolia tipo II	3 (37,5%)	12 (7,2%)	2 (5,9%)	
Asistolia tipo III	---	44 (26,5%)	13 (38,2)	
Datos del Receptor				
Edad receptor	50,5 ± 12,2	54,9 ± 11,9	52,2 ± 12,9	0,316
Sexo				

Enfermedad renal de base				0,427
Vascular	---	17 (9,8%)	3 (8,6%)	
Poliquistosis	1 (12,5%)	22 (12,6%)	3 (8,6%)	
Glomerulonefritis	1 (12,5%)	64 (36,8%)	10 (28,6%)	
Nefropatía diabética	3 (37,5%)	35 (20,1%)	5 (14,3%)	
Intersticial	1 (12,5%)	13 (6,5%)	4 (11,4%)	
Otra	2 (25,0%)	23 (13,2%)	10 (28,6%)	
Tratamiento renal sustitutivo previo al trasplante				0,274
ERCA	3 (37,55)	26 (14,9%)	4 (11,4%)	
Hemodiálisis	4 (50,0%)	108 (62,1%)	20 (57,1%)	
Diálisis peritoneal	1 (12,5%)	23 (13,2%)	9 (25,7%)	
Trasplante	---	17 (9,8%)	2 (5,7%)	
Nº de trasplantes previos				0,823
0	7 (87,5%)	123 (70,7%)	28 (80,0%)	
1	1 (12,5%)	38 (21,8%)	6 (17,1%)	
2	---	9 (5,2%)	1 (2,9%)	
3	---	4 (2,3%)	---	
Datos del trasplante				
Trasplante combinado				0,172
No	8 (1000%)	161 (92,5%)	31 (88,6%)	
Páncreas-riñón	---	12 (6,9%)	2 (5,7%)	
Hígado-riñón	---	1 (0,6%)	2 (5,7%)	
Inducción				0,686
No	2 (25,0%)	60 (34,5%)	14 (40,0%)	
Timoglobulina	5 (62,5%)	80 (46,0%)	6 (17,1%)	
Basiliximab	1 (12,5%)	34 (18,5%)	15 (42,9%)	
Función retrasada injerto	2 (25,0%)	48 (27,6%)	6 (17,1%)	0,435

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada

4.2.2 Eficacia profilaxis

El 59,9% de los pacientes recibieron profilaxis para CMV con valganciclovir ajustado a función renal conforme a los protocolos establecidos en el Servicio de Nefrología del HUMV, desarrollando a pesar de ello el 13,8% de la cohorte analizada infección por CMV sin signos ni síntomas acompañantes y el 13,8% enfermedad.

Durante el periodo de tiempo analizado se objetivó replicación viral en 2/8 (25,0%) en los pacientes de bajo riesgo, 53/174 (30,5%) en los pacientes de riesgo intermedio y 15/35 (42,9%) en los pacientes de alto riesgo, Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados en el número de casos de enfermedad por CMV (más frecuente en los pacientes de alto riesgo) $p=0,045$, pero no en el número de casos con infección (replicación viral sin síntomas o signos acompañantes (Tabla 6).

Tabla 6: Comparación de grupos en función del riesgo de infección por CMV.

	Bajo (n=8)	Intermedio (n=174)	Alto (n=35)	p
Profilaxis CMV	5 (62,5%)	88 (50,6%)	35 (100,0%)	<0,001
Infección CMV	---	24 (13,8%)	6 (13,1%)	0,343
Enfermedad CMV	2 (25,0%)	19 (10,9%)	9 (25,7%)	0,045

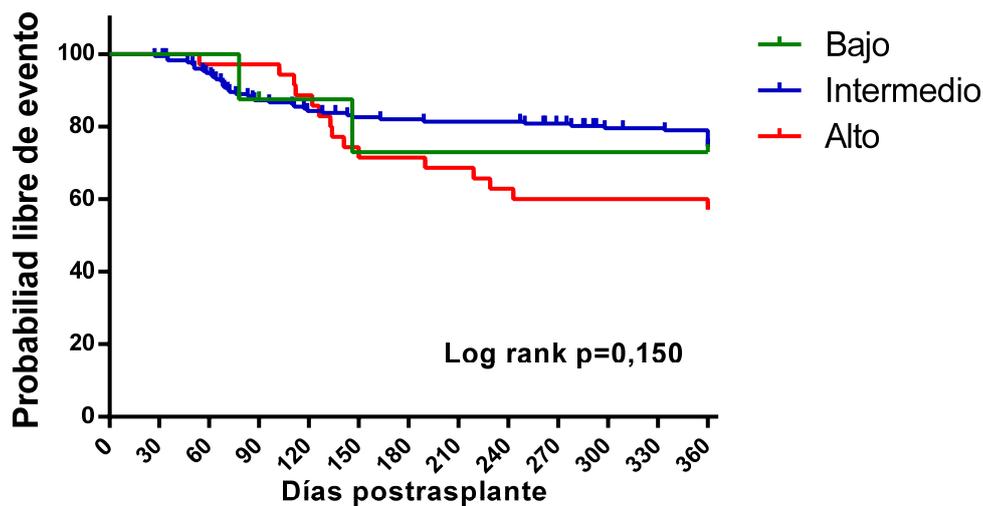
CMV: citomegalovirus

Los pacientes con riesgo intermedio fueron 174. Se quiso comprobar si había diferencias estadísticamente significativas entre aplicar profilaxis o no y el riesgo de desarrollar infección por CMV o enfermedad por CMV. De los 86 pacientes que no recibieron profilaxis, 11 desarrollaron infección por CMV y 11 enfermedad. De los 84 pacientes que sí recibieron profilaxis, 13 desarrollaron infección por CMV y 8 enfermedad por CMV. La diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa. Los pacientes que no recibieron profilaxis no tuvieron un riesgo significativo distinto (Tabla 7).

Tabla 7: Comparación de presencia de infección o enfermedad por CMV en pacientes de riesgo intermedio según pauta de profilaxis.

	Profilaxis no (n=86)	Profilaxis sí (n=88)	p
Infección por CMV	11 (14,7%)	13 (16,3%)	0,827
Enfermedad por CMV	11 (12,8%)	8 (9,1%)	0,474
Rechazo durante el primer año			0,006
No	76 (88,4%)	59 (67,0%)	
Celular	2 (2,3%)	8 (9,1%)	
Humoral	4 (4,7%)	15 (17,0%)	
Mixto	4 (4,7%)	6 (6,8%)	
Cr 3 meses	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	0,656
Cr 6 meses	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,890
Cr 9 meses	1,2 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,812
Cr 12 meses	1,5 ± 0,1	1,7 ± 0,2	0,901
Situación actual			0,181
Injerto funcionante	71 (82,6%)	70 (79,55)	
Éxito con injerto funcionante	12 (14,0%)	9 (10,2%)	
Pérdida del injerto y reinicio de diálisis	3 (2,5%)	9 (10,2%)	

La curva de Kaplan-Meier, que muestra el tiempo hasta el desarrollo de infección/enfermedad por CMV durante el primer año postrasplante, no mostró diferencias significativas en función del grupo de riesgo (p=0,150) (Figura 4).



Número de pacientes libres de infección/enfermedad por CMV												
Días	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Bajo	9	9	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Intermedio	173	163	150	145	141	140	139	139	134	127	126	124
Alto	35	34	34	31	25	25	24	22	21	21	21	20

Figura 4: Análisis de supervivencia del desarrollo de infección/enfermedad por CMV en función del riesgo.

4.2.3 Viremia

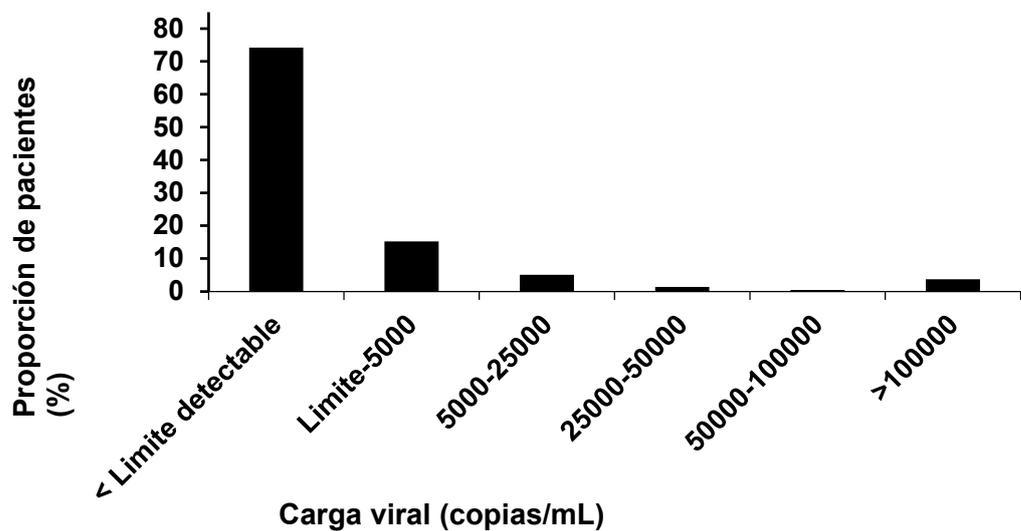


Figura 5: Carga viral en la población general

El análisis de la población global mostró carga virales <5000 copias/ml en la mayoría de los pacientes que presentaron replicación viral confirmada (Figura 5)

El valor de la mediana de carga viral observado en los pacientes que desarrollaron infección/enfermedad por CMV fue de 352.000 (302.000-402.000), 1.135 (443,75-6.092,25) y 15.605,0 (237,35-211.750,0) para los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de desarrollo de infección por CMV respectivamente. Se observó un mayor porcentaje de pacientes con cargas virales muy elevadas (>100000) en los grupos de riesgo bajo y alto (Figura 6)

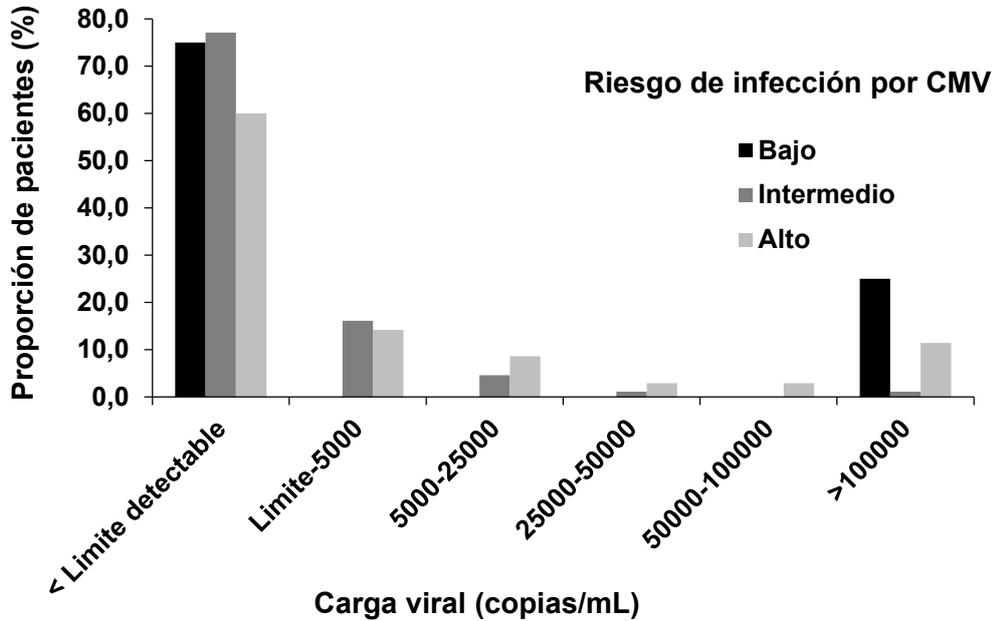


Figura 6: Carga viral en la población de pacientes clasificados según riesgo de infección por CMV.

Sin embargo, tan solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor medio de carga viral máxima entre los grupos de riesgo bajo e intermedio ($p=0,025$), No se observaron diferencias entre los grupos de riesgo bajo/intermedio y alto $p=0,080$ y $p=0,069$ respectivamente) (Figura 7).

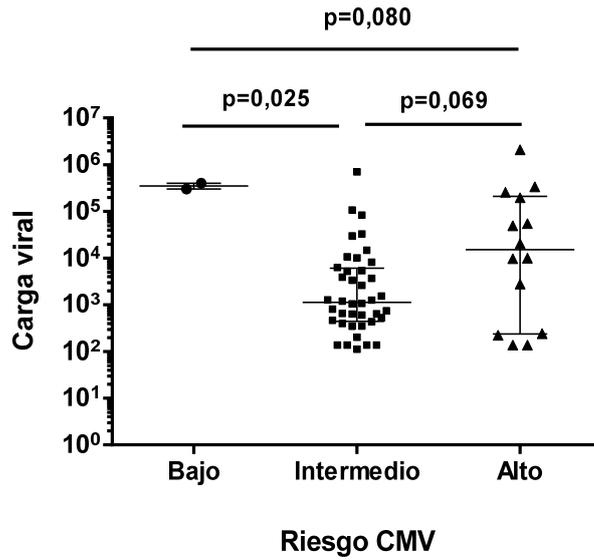


Figura 7: Valor medio de carga viral en los pacientes con infección/enfermedad por CMV en función del grupo de riesgo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tres grupos de riesgos analizados en la carga viral máxima de CMV alcanzada en función del desarrollo de infección sin síntomas ni signos de CMV o el desarrollo de enfermedad (Figuras 8-10).

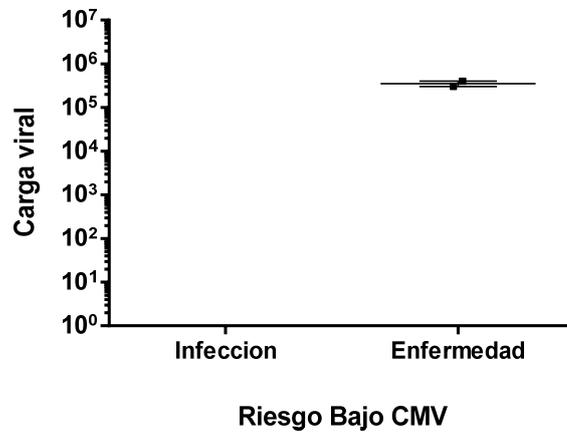


Figura 8: Comparación de la carga viral máxima alcanzada en función del desarrollo de infección o enfermedad en los pacientes de bajo riesgo. CMV: citomegalovirus.

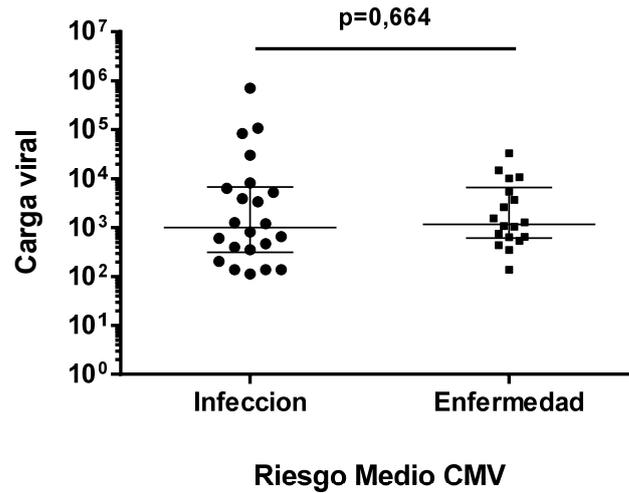


Figura 9: Comparación de la carga viral máxima alcanzada en función del desarrollo de infección o enfermedad en los pacientes de riesgo intermedio. CMV: citomegalovirus.

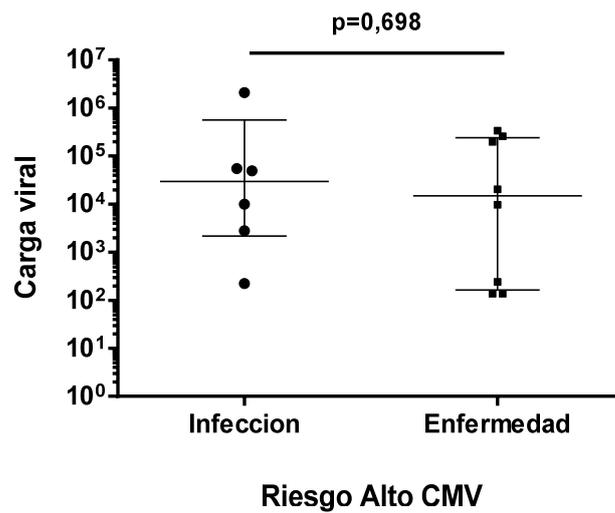


Figura 10: Comparación de la carga viral máxima alcanzada en función del desarrollo de infección o enfermedad en los pacientes de alto riesgo. CMV: citomegalovirus.

4.2.4 Rechazo y función renal

Durante el primer año postrasplante un total de 36 pacientes (16,6%) presentaron rechazo agudo del injerto renal: 14 (6,5%) celular, 12 (5,5%) rechazo humoral y 10 (4,6%) rechazo mixto, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de rechazo en función del grupo de riesgo ($p=0,339$).

Respecto a la función renal, se observó un ligero incremento en las cifras de creatinina sérica a lo largo del primer año postrasplante en los grupos de riesgo bajo e intermedio, permaneciendo éstas estables en el grupo de alto riesgo. No

obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados (Tabla 8).

Tabla 8: Evolución del injerto renal.

	Bajo (n=8)	Intermedio (n=174)	Alto (n=35)	p
Rechazo durante el primer año				0,339
No	7 (87,5%)	135 (77,6%)	30 (85,7%)	
Celular	---	10 (5,7%)	4 (11,4%)	
Humoral	1 (12,5%)	10 (10,9%)	1 (2,9%)	
Mixto	---	10 (5,7%)	---	
Cr 3 meses	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,5	0,116
Cr 6 meses	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,4	0,713
Cr 9 meses	1,4 ± 0,2	1,6 ± 1,2	1,5 ± 0,4	0,825
Cr 12 meses	1,5 ± 0,6	1,6 ± 1,2	1,4 ± 0,4	0,098
Situación actual	2 (25%)	34 (19,5%)	14 (40,0%)	0,300
Injerto funcionante	6 (75,0%)	141 (81,0%)	32 (91,4%)	
Exitus con injerto funcionante	2 (25,0%)	21 (12,1%)	3 (8,6%)	
Pérdida del injerto y reinicio de diálisis	---	12 (6,9%)	---	

Cr: creatinina

4.2.5 Comparación entre pacientes que desarrollaron infección/enfermedad y los que no

La comparación de las características basales de los individuos en función de haber desarrollado infección/enfermedad o no, mostró una edad ligeramente inferior tanto en los donantes de aquellos que estuvieron libres de CMV ($48,6 \pm 15,7$ frente a $58,6 \pm 10,9$), siendo esta estadísticamente muy significativa ($p < 0,01$), y en los receptores ($53,4 \pm 11,7$ frente a $55,2 \pm 11,7$), siendo el sexo masculino el predominante en todos ellos. A pesar de que el tipo de donante mostró una diferencia estadísticamente significativa entre desarrollar infección/enfermedad por CMV o no, cabe recalcar que sólo se realizaron 9 donaciones de pacientes vivos frente a 208 de cadáver. Además, los pacientes que recibieron profilaxis mostraron un riesgo significativamente menor de sufrir enfermedad por CMV (Tabla 9).

Tabla 9: Comparación de datos entre los pacientes que desarrollaron infección/enfermedad y los que no

	No infección ni enfermedad (n=157)	Infección/enfermedad (n=60)	p
Datos del donante			
Edad	48,6 ± 15,7	58,6 ± 10,9	<0,001
Sexo varón	95 (60,5%)	39 (65,0%)	0,640
Hipertensión arterial	34 (21,7%)	21 (35,0%)	0,055
Diabetes Mellitus	16 (10,2%)	9 (15,0%)	0,345
Tipo de donante			0,013
Vivo	9 (5,7%)	---	
Cadáver			
Muerte encefálica	101 (64,3%)	33 (55,0%)	

Asistolia tipo II	14 (8,9%)	3 (5,0%)	
Asistolia tipo III	33 (21,0%)	24 (40,0%)	
IgG CMV			0,170
Negativo	32 (20,4%)	6 (10,0%)	
Positivo	110 (70,1%)	49 (81,7%)	
Desconocido	15 (9,6%)	5 (8,3%)	
Datos del receptor			
Edad	53,4 ± 11,7	55,2 ± 11,7	0,166
Sexo varón	107 (68,2%)	43 (71,7%)	
Enfermedad renal de base			0,650
Vascular	14 (8,9%)	6 (10,0%)	
Poliquistosis	22 (14,0%)	3 (6,7%)	
Glomerulonefritis	51 (32,5%)	24 (40,0%)	
Nefropatía diabética	32 (20,4%)	11 (18,3%)	
Intersticial	14 (8,9%)	4 (6,7%)	
Otra	24 (15,3%)	11 (18,3%)	
Tratamiento renal sustitutivo previo			0,516
ERCA	23 (14,6%)	10 (16,7%)	
Hemodiálisis	100 (63,7%)	32 (53,3%)	
Diálisis peritoneal	21 (13,4%)	12 (20,0%)	
Trasplante	13 (8,3%)	6 (10,0%)	
Número de trasplantes previos			0,955
0	113 (72,0%)	45 (75,0%)	
1	34 (21,7%)	11 (18,3%)	
2	7 (4,5%)	3 (5,0%)	
3	3 (1,9%)	1 (1,7%)	
IgG de CMV			0,059
Negativo	26 (16,5%)	17 (28,3%)	
Positivo	131 (83,4%)	43 (71,7%)	
Datos del trasplante			
Trasplante combinado			0,279
No	145 (92,4%)	55 (91,7%)	
Páncreas-riñón	11 (7,0%)	3 (5,0%)	
Hígado-riñón	1 (0,6%)	2 (3,3%)	
Inducción			0,004
No	60 (38,2%)	16 (26,7%)	
Timoglobulina	70 (44,6%)	21 (35,0%)	
Basiliximab	27 (17,2%)	23 (38,3%)	
Función retrasada del injerto	41 (26,1%)	15 (25,0%)	1,000

DE: desviación estándar, ERCA: Enfermedad renal crónica, CMV: Citomegalovirus

Tabla 10: Comparación de la evolución del injerto renal entre pacientes que desarrollaron infección/enfermedad y los que no.

	No infección ni enfermedad	Infección o enfermedad	p
Rechazo durante el primer año			0,331
No	128 (81,5%)	44 (73,3%)	
Celular	8 (5,1%)	6 (10,0%)	
Humoral	13 (8,3%)	8 (13,3%)	
Mixto	8 (5,1%)	2 (3,3%)	

Cr 3 meses	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,5	<0,001
Cr 6 meses	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,016
Cr 9 meses	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,9	0,74
Cr 12 meses	1,2 ± 0,7	1,4 ± 0,7	0,002
Situación actual			0,042
Injerto funcionante	134 (85,4%)	45 (75,0%)	
Exitus con injerto funcionante	18 (11,5%)	8 (13,3%)	
Pérdida del injerto y reinicio de diálisis	5 (3,2%)	7 (11,7%)	

Cr: creatinina

5. DISCUSIÓN

La infección por CMV en los pacientes trasplantados renales, es un problema grave que puede comprometer el estado del injerto e incluso la vida del paciente. Por ello, tanto donantes como receptores, son sometidos a análisis y controles para buscar la presencia de este virus y son incluidos en programas para la prevención y profilaxis del CMV. De este modo, se pretende que todo paciente que reciba un trasplante renal, independientemente del riesgo previo que tuviera, no sufra enfermedad por CMV o, al menos, sea tratado rápidamente para evitar que el CMV pueda comprometer su injerto o su vida.

Pese a haber demostrado la importancia de la terapia de profilaxis de CMV en estos pacientes, la comunidad científica parece no haber llegado a un acuerdo sobre el modelo estándar de profilaxis que debería seguir todo paciente receptor. Ni en el fármaco de elección, ni en la dosis, ni en la duración de la misma.

Keyzer et al concluyeron que la profilaxis debería ser de, al menos, 6 meses. De esta manera, se podría evitar la aparición de CMV tardío (21). Rawall et al, sin embargo, no obtuvieron resultados claros sobre cuánto debe durar la profilaxis (25). En este sentido, hubo otros autores que tampoco obtuvieron resultados concluyentes (30). Hay otros, sin embargo, que defienden una terapia de profilaxis universal de 6 meses (26,35).

Con respecto al fármaco de elección para utilizar en la terapia profiláctica, también hay controversia. Valganciclovir oral y ganciclovir IV se erigen como los 2 fármacos estándar de uso habitual en esta terapia, pero parece que se emplean de manera indistinta. En varios artículos analizados anteriormente, llegaron a la conclusión de que no había diferencias estadísticamente significativas entre usar un fármaco u otro y que, por tanto, todo parecía indicar que ambos fármacos eran igual de válidos (22-24).

Paralelamente a esto, también se encuentran resultados dispares en la elección de una dosis adecuada de medicamento. Torres et al no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dosis (22). Wang et al,

tampoco (28). Otros estudios, sin embargo, concluyeron que menor dosis durante más tiempo, protegía mejor frente a la infección por CMV (27,33).

Existe un consenso nacional y un consenso a nivel internacional que tratan de aunar criterios y establecer una pauta estándar (3,37). Ambos defienden que la profilaxis debe realizarse con Valganciclovir durante al menos 6 meses para pacientes de riesgo alto y 3 meses para pacientes de riesgo intermedio.

Actualmente, el HUMV utiliza Valganciclovir oral, dosis ajustada a función renal, durante 3 meses en aquellos pacientes de alto riesgo y de 1 mes en los de riesgo intermedio que hayan recibido inducción con timoglobulina, como terapia de profilaxis estándar. Además, se realiza terapia preventiva, que consiste en un seguimiento estrecho para la detección precoz de la replicación viral e iniciar tratamiento precozmente. El protocolo aplicado en HUMV tiene una duración menor a lo establecido en las recomendaciones actuales, pero Este se justifica por la intención de balancear los riesgos de la replicación viral con los de la profilaxis prolongada, teniendo en cuenta que el Valganciclovir tiene una mielotoxicidad considerable y es responsable de leucopenias intensas que obligan muchas veces a la suspensión del tratamiento.

Sin embargo, es necesario analizar en detalle la efectividad de los protocolos utilizados y compararlos con las pautas más largas para poder hacer una mejor valoración de los riesgos. En el HUMV, de los pacientes de alto riesgo, algo más de un 40% hizo infección o enfermedad tras finalizar la profilaxis. De los pacientes de riesgo intermedio, aproximadamente un 25%. De los pacientes de bajo riesgo, un 25%. En un ensayo clínico similar, realizaron una profilaxis de 100 días y otra de 200 días en pacientes de alto riesgo. Cuando realizaron 200 días de profilaxis, obtuvieron una tasa de enfermedad por CMV del 16,1% (38). Cuando realizaron 100 días de profilaxis, obtuvieron una tasa de enfermedad por CMV de 36,8%, una cifra muy similar a la del HUMV con 90 días de profilaxis.

6. CONCLUSIONES

- No existe acuerdo universal respecto a la profilaxis del CMV en trasplantados renales. Sin embargo, lo más aceptado es utilizar Valganciclovir 900 mg vía oral 6 meses en pacientes D+/R- (riesgo alto), 3 meses en pacientes con riesgo intermedio (D+R+ o D-R+) y monitorización de la carga viral en pacientes con bajo riesgo (D-R-).
- Los resultados obtenidos en el HUMV, el que se aplica una profilaxis de menor duración con respecto a la recomendada por el último consenso internacional, son comparables con los resultados obtenidos en otros estudios en los que la profilaxis se mantiene más tiempo.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Murray, PR. Microbiología Médica. 8ª edición. Barcelona: Elsevier; 2017.
- (2) S. Sanbonmatsu Gámez et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32(Supl 1):15-22.
- (3) Kotton, C.N; Kumar, D; Caliendo, A.M; Huprikar, S; Chou, S; Danziger-Isakov, L. et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation 2018;102:900-931.
- (4) Griffiths, P; Baraniak, I; Reeves, M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. J Pathol. 2015; 235: 288-297.
- (5) Cuéllar, L.E. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. Rev Med Hered. 2013; 24: 156-161.
- (6) Farreras, P; Rozman, C. Medicina interna. 17ª edición. Barcelona. Elsevier; 2012.
- (7) Alberú, J; Mancilla, E. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. Rev. Invest. Clín [revista en internet] 2005 [acceso el 23 de diciembre de 2020]; 57(2). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003483762005000200015
- (8) Oppenheimer, F; Pascual, J; Pallardó, L. Guía de inmunosupresión en el trasplante renal [monografía en internet]. Madrid; 2020 [acceso el 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-241>
- (9) American Journal Of Transplantation. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [monografía en internet]. 2009 [acceso el 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: doi 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
- (10) Fernández, G; Valentín, M; Cruzado, J.M. Objetivos y metodología de las recomendaciones de la S.E.N.-ONT sobre trasplante renal de donante vivo [monografía en internet]. Madrid; 2021 [acceso el 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10685
- (11) Real Academia Nacional de Medicina (RANM). Diccionario de términos médicos. 1ª edición. España. Panamericana; 2011.
- (12) Karuthu, S; Blumberg, E. Common infections in kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7: 2058-2070. Disponible en: DOI 10.2215/CJN.04410512.
- (13) Fisman, J.A. Infection in solid-organ transplant N Engl J Med. 2007; 357:260

- (14) Len, O; Pahissa, A. Infecciones transmitidas por el donante. *Enferm Infecc Microbio Clin.* 2007; 25(3).
- (15) Fischer, S.A; Avery, R.K. Screening of donor and recipient. *American Journal Of Transplantation* 2009; 9: 7-18.
- (16) Kotton C.N; Kumar D.; Caliendo A.M et all. The third international consensus guidelines on the management of citomegalovirus in solid-organ transplantation. *Trasplantation [revista en internet]* 2018 [acceso el 24 de diciembre de 2020] 102 (6). Disponible en: DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.
- (17) Keyzer, K; Van Laecke, S; Peeters, P; Vanholder, R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation; a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2001; 58(1): 118-126.
- (18) Kotton, C; Deepali, K; Caliendo. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2018; 102: 900-931.
- (19) López-Oliva, M.O; Flores, J; Madero, R; Escuin, F; Santana, M.J; Bellón, T et al. La infección por citomegalovirus postrasplante renal y pérdida de injerto a largo plazo. *Nefrología.* 2017; 37(5): 515-525.
- (20) Castón, J.J; Zurbano, F. Efectos indirectos de la infección por citomegalovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2011; 29 (Supl 6): 6-10.
- (21) De Keyzer, K; Van Laecke, S; Peeters, P; Vanholder, R; Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 58 (1): 118-126.
- (22) Torres-Madriz, G; Boucher, H.W; Perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clinical infectious diseases.* 2008; 47:702-11.
- (23) Asberg, A; Humar, A; Rollag, H; Jardine, A.G; Mouas, H; Percovitz, M.D. et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* 2007; 2106-2113.
- (24) Len, O; Gavalda, J; Aguado, J.M; Borrell, N; Cervera, C; Cisneros, J.M et al. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2008. Jan 1;46(1): 20-7. DOI: 10.1086/523590.
- (25) Rawal, B.B; Shadrou, S; Abubacker, F; Ghahramani, N; A systematic Review and meta-analysis of prophylactic versus pre-emptive strategies for preventing cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Int J Org Transplant Med.* 2012; Vol. 3(1)

- (26) Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005;143:870-880.
- (27) Rissling, O; Naik, M; Brakemeier, S; Schmidt, D; Staeck, O; Hohberger, A. et al. High frequency of valganciclovir underdosing for cytomegalovirus prophylaxis after renal transplantation. *Clin Kidney J.* 2018 Aug;11(4):564-573. DOI: 10.1093/ckj/sfx145.
- (28) Wang, X; Yang, H; Zhang, X; Cui, X; Wang, S; Liu, L; Effectiveness of valganciclovir 900mg versus 450mg for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2017. 20, 168 – 183.
- (29) Caskurlu, H; Karadag, F.Y; Arslan, F; Cag, Yasemin; Vahaboglu, H; Comparison of universal prophylaxis and preemptive approach for cytomegalovirus associated outcome measures in renal transplant patients: A meta-analysis of available data. *Transp Infect Dis.* 2019; 21:e13016.
- (30) Chatani, B; Glaberson, W; Nemeth, Z; Tamariz, L; González, I.A; GVC/VCVG prophylaxis against CMV DNAemia in pediatric renal transplant patients: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Transplantation.* 2019; 23:e13514.
- (31) Zhang, L.F; Wang, Y.T; Tian, J.H; Yang, K.H, Wang, J.Q; Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Infect Dis.* 2011; 13: 622-632.
- (32) Basic-Jukic, N; Furic-Cunko, V; Hudolin, T; Zimak, Z; Kirincich, J; Kastelan, Z; A comparison of different valganciclovir formulations in the universal 6-month prophylaxis against CMV infection in renal transplant recipients: a randomized single-centre study. *Sec. of Med. Sci., XL 3,* 2019.
- (33) Gabardi, S; Asipenko, N; Fleming, J; Lor, K; McDevitt-Potter, L; Mohammed, A. et al. Evaluation of low versus high dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high risk renal transplant recipients. *Transplantation.* 2015 Jul; 99(7):1499-505.
- (34) Hellemans, R; Wijtvliet, V; Bergs, K; Philipse, E; Vleut, R; Massart, A. et al. A split strategy to prevent cytomegalovirus after kidney transplantation using prophylaxis in serological high risk patients and a preemptive strategy in intermediate risk patients: combining the best of two options? *Transp Infect Dis.* 2020 Sep 16; e13467. DOI: 10.1111/tid.13467.
- (35) Raval, A.D; Kistler, K; Tang, Yuexin; Murata, Y; Snyderman, D.R; Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. *Transplant Rev (Orlando).* 2021 Jan; 35(1): 100587.
- (36) Khurana, M. P; Lodding, I.P; Mocroft, A; Sorensen, S; Perch, M; Rasmussen, A; Risk factors for failure of primary (val)ganciclovir prophylaxis

against cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Open forum Infect Dis.* 2019 May 8;6(6):ofz215. DOI: 10.1093/ofid/ofz215.

(37) Amenábar, J.J; Ariceta, G; Beneyto, I; Bernis, C; Calvo, N; Crespo, J.F. et al. Estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal. Análisis de la evidencia y recomendaciones de consenso del grupo Prometeo. *Nefrología Sup Ext* 2012;3(1):21-7.

(38) Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, Abramowicz D, Jardine AG, Voulgari AT, Ives J, Hauser IA, Peeters P. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010 May;10(5):1228-37. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20353469.

AGRADECIMIENTOS

A todo el servicio de Nefrología del HUMV por haberme acogido tan bien durante mi rotatorio de prácticas clínicas. En especial al Dr. Emilio Rodrigo por su gran implicación docente.

A mi tutor, el Dr. Juan Carlos Ruiz San Millán, por haberme dirigido y supervisado en la elaboración de este trabajo. Siempre atento y dispuesto a ayudar. Y a mi co-tutora la Dra. Rosalía Valero San Cecilio por todo su apoyo durante estos meses.

A Óscar García por su infinita paciencia, su escucha y su apoyo.

A la Dra. Lara Belmar, por su gran ayuda en el campo de la estadística. Sin ella no hubiera sido posible este trabajo.

A mis padres y a mi hermano, por su apoyo y acompañamiento en cada paso que doy.

A Noelia, por haber confiado siempre en mí y haberme apoyado tanto, aunque fuese a distancia.

A Alberto, con quien comparto mis días. Gracias por apoyarme y cuidarme cuando más lo necesito.

A mi abuelo (†), a quién le hice una promesa que estoy a punto de cumplir. Espero que estés orgulloso de mí.

Por último, a mis futuros pacientes, porque todo el esfuerzo de estos largos años es por y para ellos.