



## Trabajo de investigación

## Encuesta Nacional sobre profilaxis de citomegalovirus en el trasplante de órganos

Marisol Manríquez-Reyes,\* Gustavo Martínez-Mier,  
Sandro F Ávila-Pardo,\* Marco T Méndez-López,\*  
Jesús D Hernández-Jiménez,<sup>†</sup> Liliana S Hernández-Navarrete<sup>§</sup>

\* Nefrología y Trasplantes de Veracruz.

<sup>†</sup> Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

<sup>§</sup> Universidad Anáhuac México Norte.

## RESUMEN

**Introducción:** El citomegalovirus es un herpes virus que causa infecciones en 30-80% de los pacientes con trasplante de órganos. Existen categorías de riesgo en los pacientes sometidos a un trasplante con respecto al citomegalovirus. Dos estrategias se utilizan para la prevención de citomegalovirus: profilaxis universal y terapia anticipada. El objetivo de este estudio fue conocer, mediante una encuesta, la opinión sobre la profilaxis antiviral del citomegalovirus en la comunidad de trasplantes de nuestro país. **Métodos:** Encuesta aplicada durante el XVI Congreso de la Sociedad Nacional de Trasplantes (26-29 de septiembre de 2012) a profesionales de la salud en trasplante y miembros de la Sociedad Mexicana de Trasplantes. **Resultados:** Se recopilaron 83 encuestas. La edad promedio de los encuestados fue de 41 años; 54% fueron hombres, 42% por ciento de los encuestados tienen una especialidad quirúrgica relacionada al trasplante y 31% una especialidad clínica. El mayor número provino del Distrito Federal (21.7%) con presencia de 19 estados de la república. El 66.3% tienen experiencia con la enfermedad y un 59% cuenta con manual de procedimientos para ella. El trasplante más susceptible de citomegalovirus es de donante fallecido (63.9%) y el grupo de alto riesgo (D+/R-) es el más frecuentemente en sus centros. La profilaxis universal es más frecuente que la terapia anticipada y dentro de la profilaxis universal, es más preferido el esquema de 100 días con valganciclovir (37.3%). **Conclusiones:** Los ejercicios como esta encuesta revelan información importante a nivel nacional acerca de la infección/enfermedad por citomegalovirus. Se deberá revisar los esquemas de profilaxis de acuerdo a consensos internacionales actuales (200 días).

## ABSTRACT

**Introduction:** Cytomegalovirus is a herpes virus which causes infections in 30-80% of patients with a transplant organ. There are categories of risk in patients undergoing transplantation in relation to cytomegalovirus. Two strategies are used to prevent cytomegalovirus: universal prophylaxis and preemptive therapy. The aim of this study was to determine through a survey, the opinion of cytomegalovirus prophylaxis in the transplant community in our country. **Methods:** Survey applied during the XVI Congress of the National Society of Transplantation (26-29 September 2012) to health professionals in transplantation and members of Mexican Society of Transplantation. **Results:** We collected 83 surveys. The average age of respondents was 41 years, 54% were men. 42% percent of respondents have a surgical specialty related to transplantation and 31% a clinical specialty. The largest number came from the Distrito Federal (21.7%) with presence of 19 Mexican states. 66.3% had experience with the disease and 59% have a manual of procedures for it. The transplant more likely to suffer from cytomegalovirus was deceased donor transplants (63.9%) and the high-risk group (D+/R-) is the most frequently in their centers. The universal prophylaxis is more common than preemptive therapy and the preferred scheme is 100 days of valganciclovir (37.3%). **Conclusions:** Exercises like this survey reveal important information nationally about the infection/cytomegalovirus disease. Prophylaxis schemes should be reviewed according to current international consensus (200 days).

**Palabras clave:** Citomegalovirus, infección, profilaxis, trasplante de órganos, encuesta.

**Key words:** Cytomegalovirus, infection, prophylaxis, organ transplantation, survey.

## INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus de la familia de los herpes virus que causa infecciones en 30-80% de los pacientes con trasplante de órganos. Los efectos directos del CMV en los pacientes trasplantados son: la infección por CMV (evidencia de replicación de CMV independientemente de los síntomas) y la enfermedad por CMV que puede dividirse como un síndrome viral con fiebre, astenia, leucopenia y trombocitopenia o como una enfermedad invasiva de tejidos.<sup>1</sup> Los efectos indirectos del CMV incluyen el favorecer otras infecciones oportunistas, infecciones virales agregadas, rechazo y/o disfunción del órgano trasplantado y disminución de la sobrevida del injerto.<sup>1,2</sup>

Se conocen tres categorías de riesgo en los pacientes sometidos a un trasplante con respecto al CMV: Alto riesgo que incluye aquellos pacientes en que existe seropositividad (D+) en el donador y seronegatividad en el receptor (R-); riesgo intermedio que incluye a los receptores seropositivos (R+) sin importar la exposición del donador (D+/D-) y los de riesgo bajo en el cual tanto el donante como el receptor nunca han tenido exposición al virus (D-/R-). Además, se encuentran en un mayor riesgo de contraer CMV aquellos pacientes tratados con inducción con anticuerpos policlonales, plasmaferesis, anti CD-20 y aquellos sometidos a tratamiento anti rechazo, lo cual demuestra que el esquema de inmunosupresión y el estatus inmunológico del paciente también puede influir en la aparición de CMV.<sup>2,3</sup>

A pesar de los avances significativos en el manejo postrasplante del CMV este sigue siendo una de las complicaciones más comunes que afectan a los receptores de trasplante de órganos, con importante morbilidad y mortalidad ocasional. Las estrategias de prevención de CMV han producido reducciones significativas en la enfermedad y la mortalidad relacionada con el CMV. Dos estrategias principales se utilizan comúnmente para la prevención de CMV: profilaxis universal y terapia anticipada.<sup>3</sup>

La profilaxis universal implica la administración de medicamentos antivirales a todos los pacientes o a un subconjunto de pacientes en riesgo. Los antivirales son generalmente iniciados en el período pos trasplante inmediato o muy temprano (10 días postrasplante) y se continúan durante un periodo limitado de tiempo, a menudo en el rango de 3 a 6 meses. Se han evaluado varios antivirales para la profilaxis universal, incluyendo aciclovir, valaciclovir, ganciclovir oral, ganciclovir intravenoso (IV) y valganciclovir.<sup>4-6</sup> La terapia anticipada se basa en el monitoreo de laboratorio a intervalos

regulares para detectar tempranamente replicación viral asintomática. Una vez que la replicación viral se detecta y antes del desarrollo de los síntomas, se inicia tratamiento antiviral para prevenir la progresión de la enfermedad.<sup>2,3</sup>

En la mayoría de centros de trasplante se favorece el uso de profilaxis universal, cada centro de trasplante debe, individualmente, evaluar los riesgos y beneficios de cada estrategia, basándose en: i) la frecuencia de la enfermedad por CMV, ii) la capacidad para monitorear los receptores, iii) el costo de medicamentos antivirales, iv) la frecuencia de enfermedad tardía por CMV, v) las tasas de fracaso con terapia anticipada y de otras infecciones oportunistas y vi) la pérdida de injerto, rechazo y muerte. El objetivo de este estudio fue conocer, mediante una encuesta, diseñada y aplicada por nuestro grupo, la postura u opinión sobre la profilaxis antiviral del CMV en la comunidad de trasplantes de nuestro país.

## MÉTODOS

Se elaboró una encuesta aplicada durante el XVI Congreso de la Sociedad Nacional de Trasplantes (26-29 de septiembre de 2012) a los asistentes del congreso que fueran: profesionales de la salud en trasplante y miembros de la sociedad mexicana de trasplantes (*Anexo 1*).

**Recolección de datos.** La encuesta fue de 13 preguntas que incluyó datos demográficos del encuestado (sexo, edad, especialidad relacionada con el trasplante, centro de trasplante y estado de la república donde se encuentra el mismo), además de datos relacionados a los procedimientos de profilaxis, prevención y seguimiento de citomegalovirus (CMV), experiencia en la infección/enfermedad por CMV y tipo de profilaxis utilizada.

**Análisis estadístico.** Los resultados se presentan en porcentajes y los datos fueron analizados mediante software SPSS versión 17.0.

## RESULTADOS

Se recopilaron 83 encuestas. La edad promedio de los encuestados fue de 41 años (rango 24-70). La mayoría de los encuestados (54%) fueron hombres. El 42% de los encuestados tienen una especialidad quirúrgica relacionada al trasplante, un 31% una especialidad clínica relacionada al trasplante, un 20% otra especialidad y el resto no contestó. El mayor número de encuestados provienen del Distrito Federal (21.7%) seguido de

Jalisco (20.5%), Nuevo León (12%), y Coahuila (8.4%) con una presencia total de 19 estados de la república (Aguascalientes, Baja California Sur, Colima, Durango, Guanajuato, Hidalgo, Estado de México, Michoacán, Puebla, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas, Veracruz, Yucatán y Zacatecas). Un 7.2% no precisó el estado de la república donde su centro de trasplante se encuentra.

Respecto a la experiencia que tienen los profesionales de la salud en cuanto a la presentación y manejo del CMV, el 66.3% tienen experiencia con la enfermedad y un 59% cuenta con un manual de procedimientos para esta enfermedad en su centro. En la opinión de los encuestados, el trasplante con más susceptibilidad de sufrir infección/enfermedad por CMV es el trasplante de donante fallecido (63.9%). Los encuestados opinan que el grupo de alto riesgo (D+/R-) es el que más frecuentemente se observa en sus centros, solo ligeramente superior al grupo de riesgo intermedio (*Cuadro 1*).

El *cuadro 2* muestra la prevención utilizada por los profesionales de salud del país de trasplante contra CMV, siendo la profilaxis universal más frecuente que la terapia anticipada. Dentro de los esquemas de profilaxis universal, es más preferido el de 100 días. El medicamento más utilizado para esta profilaxis es el valganciclovir (37.3%) seguido de una combinación de ganciclovir/valganciclovir (32.5%), y de ganciclovir en una menor proporción (10.7%). Finalmente, concuerda que el 12% no utiliza terapia alguna con el 13% de terapia anticipada mencionada en el *cuadro 2*.

**Cuadro 1. Grupos de riesgo en citomegalovirus.**

| Riesgo                    | Porcentaje |
|---------------------------|------------|
| Alto riesgo (D+/R-)       | 36.1       |
| Riesgo intermedio (D+/R+) | 24.1       |
| (D-/R+)                   | 13.3       |
| Riesgo bajo (D-/R-)       | 9.6        |
| No contestó               | 16.9       |

**Cuadro 2. Profilaxis utilizada para citomegalovirus.**

| Tipo                          | Porcentaje |
|-------------------------------|------------|
| Profilaxis universal 100 días | 43.4       |
| Profilaxis universal 200 días | 32.5       |
| Terapia anticipada            | 13.3       |
| No contestó                   | 10.8       |

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta encuesta reflejan que la mayoría de los profesionales de salud en materia de trasplante en México tienen un manual de procedimientos relacionado a la infección/enfermedad por CMV. Además, la mayoría favorece la profilaxis universal sobre la terapia anticipada con el uso de valganciclovir; sin embargo; la duración de la profilaxis puede ser aun un motivo de consenso.

El hecho de que la mayoría de los encuestados tenga experiencia con el manejo de CMV y que más de la mitad de los encuestados tenga un manual de procedimientos para el CMV, nos sugiere la importancia que esta enfermedad tiene a nivel nacional en muchos centros de trasplante. Como refuerzo a esta problemática, tenemos reportes en algunos centros de trasplante como Nuevo León donde su incidencia de infección por CMV es de 17%<sup>7</sup> y estados como San Luis Potosí, donde la enfermedad pulmonar causada por CMV es la segunda infección más frecuente dentro de su casuística.<sup>8</sup>

Para evitar la presencia de infección por CMV se debe reconocer los grupos que se encuentran en riesgo de adquirirla mediante un status serológico tanto del donador como del receptor. Se han descrito grupos de riesgo divididos en alto, bajo y riesgo intermedio<sup>2,3</sup> y en la cual la distribución de los pacientes es variada. En el Hospital General del Centro Médico Nacional «La Raza» de un total de 244 pacientes del cual se conoce el estatus serológico de CMV durante 2010-2011, el 21.3% (n = 52) fue considerado de alto riesgo (D+/R-) y el 76.2% (n = 186) fue de riesgo intermedio (R+ con D+/D-) (datos personales cortesía Dr. Mariano Hernández Domínguez), similar a los reportes de nuestros centros de trasplante en nuestro estado, donde la mayoría de nuestros pacientes son de riesgo intermedio seguido del alto riesgo.<sup>9,10</sup> Los resultados de la encuesta muestran que los encuestados piensan que la mayoría de los pacientes tienen de riesgo alto a moderado, siendo ligeramente superior el primer grupo (alto riesgo). Estos resultados deben de ser tomados con cautela para el lector, el cual deberá de identificar dichos grupos de su población.

De acuerdo con el consenso internacional sobre el manejo de CMV en trasplantes de órganos sólidos, tanto la profilaxis universal como la terapia anticipada son opciones válidas y viables en la prevención de enfermedad por CMV (nivel de evidencia I); sin embargo, la mayoría de los participantes prefieren el uso de profilaxis sobre terapia anticipada en los receptores de alto

riesgo.<sup>2</sup> Los resultados de esta encuesta nos sugieren un pensamiento similar, dado que la mayoría de los encuestados prefieren la profilaxis universal sobre la terapia anticipada, en el entendido de que la encuesta también antepone que la población que los encuestados atienden tienen un riesgo que va de moderado a alto.

Finalmente, los resultados de nuestra encuesta no muestran una tendencia con respecto al número de días a otorgar en la profilaxis universal en contra del citomegalovirus (CMV), siendo aún 100 días el tiempo de duración más común de profilaxis. Aunque aún es materia de debate, el estudio PV 16,000 evidenció que, a pesar de una profilaxis efectiva de 100 días con valganciclovir, la viremia por CMV aún puede desarrollarse en un buen número de pacientes.<sup>4</sup> El estudio IMPACT ha demostrado que la extensión de profilaxis de 100 a 200 días con valganciclovir reduce significativamente la enfermedad por CMV en grupos de alto riesgo en receptores de trasplante renal, sin aumentar los efectos adversos a un año de seguimiento.<sup>5</sup> Este estudio ha sido llevado a dos años<sup>6</sup> en donde la enfermedad por CMV sigue siendo significativamente menor en los pacientes que utilizaron 200 días de profilaxis, además de una mejor sobrevida de paciente y una menor tasa de rechazo en el grupo de 200 días.<sup>6</sup> Estos resultados sugieren que habría que estandarizar en los centros de trasplante el número de días de profilaxis que otorgamos a nuestros pacientes.

El estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas, como pudieran ser el diseño de las preguntas, la habilidad en la aplicación de la misma y el posible error estadístico al no entrevistar a la totalidad de la población. No obstante, el número de encuestados corresponde a más de una tercera parte de los miembros de la Sociedad Mexicana de Trasplantes (datos obtenidos de la sociedad misma) y de acuerdo al Centro Nacional de Trasplantes los 19 estados representados en la encuesta representaron 2,196 trasplantes renales de 2,468 realizados en el país en el 2011<sup>11</sup> lo que podría otorgar confianza en los datos obtenidos en la encuesta. Además, siendo ésta la primer encuesta en nuestro país con respecto a esta infección/enfermedad postrasplante, esta información inicial nos otorga un primer panorama mexicano sobre la misma.

En conclusión, los resultados de este estudio nos obligan a seguir tomando muy en cuenta la profilaxis para evitar la enfermedad por CMV, además de identificar plenamente los grupos de riesgo para utilizar profilaxis universal en los que lo amerite. En vista de los resultados de nuevos estudios, deberíamos de considerar aumentar el tiempo de profilaxis de 100 a

200 días. Por último, los ejercicios como esta encuesta revelan información importante a nivel nacional con la cual no contamos.

## Referencias

1. Fishman JA, Emery V, Freeman R et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21: 149-58.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3: S1-155.
3. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. Transplantation Society International CMV Consensus Group. International Consensus Guidelines on the Management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779-95.
4. Paya C, Humar A, Dominguez E et al. Efficacy and safety of valganciclovir versus oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-20.
5. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1228-37.
6. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation* 2010; 90: 1427-31.
7. Arellano-Torres EM, Guerrero-González E, Sánchez-Ramírez H et al. Trasplante renal. Experiencia en el Hospital Universitario "José E. González", UANL, en Monterrey, México. *Rev Invest Clin* 2011; 63 (Supl. 1): 25-9.
8. González-Audiffred N, Alfaro-Abúndiz FG, Aranda-Verástegui F et al. Experiencia en trasplante renal, de 1999-2011, en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de San Luis Potosí. *Rev Invest Clin* 2011; 63 (Supl. 1): 38-43.
9. Martínez-Mier G, Méndez-López MT, Budar-Fernández LF et al. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican center. *Transplantation* 2006; 82: 1533-6.
10. Hernández-Jiménez JD, Hernández-Navarrete LS, Rodríguez-Fernández et al. Experiencia a largo plazo del programa de trasplante renal del Hospital Regional de Veracruz. *Rev Mex Tras* 2012; 1: 15-21.
11. [http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/reporte\\_anual\\_2011.pdf](http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/reporte_anual_2011.pdf)

## Correspondencia:

### Gustavo Martínez Mier

Corporativo San Gabriel  
Alacio Pérez Núm. 928, Consultorios 313 y 314,  
entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre,  
Fraccionamiento Zaragoza,  
91910, Veracruz, Veracruz  
Tel: +52(229) 932 7782  
Fax: +52(229) 923 2990  
Cel: (044) 229 929 5208  
E-mail: [martinez.gustavo@transplantver.com.mx](mailto:martinez.gustavo@transplantver.com.mx)  
[gmtzmier@hotmail.com](mailto:gmtzmier@hotmail.com)

Anexo 1.

ENCUESTA SOBRE CITOMEGALOVIRUS

Edad \_\_\_\_\_ Sexo M ☐ F ☐ Especialidad: \_\_\_\_\_  
Hospital: \_\_\_\_\_ Ciudad: \_\_\_\_\_

Instrucciones: lea detenidamente y conteste

1. ¿Cuenta con un procedimiento o instructivo detallado en su lugar de trabajo en manejo de pacientes con CMV?  
Sí ☐ No ☐
2. ¿Tiene experiencia con pacientes que han contraído CMV?  
Sí ☐ No ☐
3. ¿Podría indicar en qué tipo de trasplante se le ha presentado mayor prevalencia de CMV (enumerar del 1 al 3)?  
Donante vivo no relacionado ☐ Donante vivo relacionado ☐ Donante cadavérico ☐
4. ¿Qué estatus de CMV se le presenta con mayor porcentaje de ocurrencia en pacientes trasplantados? (Enumerar del 1 al 4)  
D+/R- ☐ D+/R+ ☐ D-/R+ ☐ D-/R- ☐
5. ¿Qué prueba utiliza para el diagnóstico de CMV en pacientes trasplantados?  
PCR-CMV ☐ Antigenemia ☐ PP65 ☐ ELISA ☐ Cultivo ☐  
Lugar donde se realiza la prueba:  
Hospital ☐ Subrogado ☐
6. ¿Qué tipo de tratamiento utiliza en el paciente con CMV?  
Profiláctico 100 días ☐ Profiláctico 200 días ☐ Terapia anticipada ☐
7. ¿Cuenta con tratamiento para CMV en su hospital?  
Valganciclovir ☐ Ganciclovir IV ☐ Ambos ☐ Ninguno ☐

www.medigraphic.org.mx

Muchas gracias por participar