



Trabajo de investigación

Factores de riesgo para seropositividad para herpes virus humano 8 en pacientes insuficientes renales crónicos en lista de espera para trasplante y en receptores de trasplante renal

Ian C Bostock,* Josefina Alberú,* Ayax Salazar-Nando,*
Alberto Huante-Pérez,† M Cervantes,† Daniel León-García,†
Víctor Figueroa-Granados,* Bernardo Gabilondo,*
Luis Eduardo Morales-Buenrostro,* Mario Vilatobá Chapa,* Luis E Soto-Ramírez†

* Departamento de Trasplantes.

† Virología Molecular, Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México.

RESUMEN

La prevalencia de anticuerpos dirigidos contra herpes virus humano 8 tiene una extensa variabilidad en la población general y en pacientes receptores de trasplante renal en la etapa pre y post-TR y se encuentra asociado al desarrollo de sarcoma de Kaposi. En México, la seroprevalencia de herpes virus humano 8 en 307 donadores de sangre sanos fue 0.65%. **Objetivo:** Investigar: 1) la seroprevalencia de herpes virus humano 8, y 2) los factores de riesgo asociados a seropositividad en: a) insuficiencia renal crónica en 156 pacientes seleccionados de manera aleatoria de la lista de espera para trasplante cadavérico y b) 118 receptores de trasplante renal con injerto funcional en diferentes etapas de seguimiento postrasplante renal. **Métodos:** Los datos demográficos de los receptores de trasplante renal se obtuvieron de los expedientes clínicos; para los pacientes con insuficiencia renal crónica, los datos se obtuvieron por entrevista directa. Se tomaron muestras de suero de todos los pacientes y se analizó la presencia de anticuerpos IgG mediante el kit comercial ELISA. **Datos:** Insuficiencia renal crónica: edad media 36 ± 13 años, 50% masculino, tiempo en diálisis 43 ± 47 meses (20.5% hemodiálisis, 56% DPCA, 18.6% ambas, cinco ninguna), antecedente de transfusión sanguínea 78%, trasplante renal previo 9%. Receptores de trasplante renal: edad media 30 ± 11 años, 55% masculino, tiempo medio de seguimiento pos-TR 111 ± 70 meses, tiempo en diálisis pre-TR 22 ± 21.8 meses (37% hemodiálisis, 35.6% DPCA, 23% ambas, 4% ninguna), TS 79%, triple esquema de inmunosupresión 76%. **Resultados:** Se detectaron IgG antiherpes virus hu-

ABSTRACT

*The prevalence of human herpes virus-8 antibodies has a great geographic variability in the general population and in pre- and post-kidney transplant recipients, and is associated with the development of Kaposi's sarcoma. In Mexico, human herpes virus-8 seroprevalence in 307 blood donors was 0.65%. **Aim:** To investigate: 1) human herpes virus-8 seroprevalence, and 2) associated risk factors for seropositivity, in a) 156 chronic renal failure patients (pts) randomly selected from a waiting list for cadaveric transplantation, and b) 118 kidney transplant recipients with functioning grafts at diverse post-Kidney transplant follow up. **Methods:** Demographic data were obtained for kidney transplant recipients from clinical files and by a self-administered questionnaire for sexual practices; in chronic renal failure pts, data were obtained by direct interview. Serum samples from all pts were tested for IgG antibodies using an ELISA commercial kit. **Data analyzed:** chronic renal failure group: mean age 36 ± 13 years, 50% male, overall mean time on dialysis 43 ± 47 mos (20.5% hemodialysis, 56% CAPD, 18.6% both, 5 none), blood transfusion history (BT) 78%, previous kidney transplant 9%. Kidney transplant recipients group: mean age 30 ± 11 years, 55% male, mean time post-kidney transplant follow up 111 ± 70 mos, pre-kidney transplant overall time on dialysis 22 ± 21.8 mos (37% hemodialysis, 35.6% CAPD, 23% both, 4% none), blood transfusion 79%, triple drug immunosuppressive therapy 76%. **Results:** human herpes vi-*

mano 8 en 6/156 (3.8%) y 4/118 (3.4%) en pacientes insuficiencia renal crónica y receptores de trasplante renal, respectivamente. No se detectaron factores de riesgo asociados significativamente a herpes virus humano 8 en el grupo de insuficiencia renal crónica. Sin embargo, en receptores de trasplante renal, el análisis multivariado demostró una asociación con hemodiálisis ($p = 0.03$), y una tendencia a la significancia con transfusión sanguínea ($p = 0.06$); inversamente, el análisis univariado demostró una tendencia para hemodiálisis ($p = 0.089$) y una asociación significativa para transfusión sanguínea ($p = 0.04$). **Conclusiones:** Pacientes con insuficiencia renal crónica, independientemente de haber recibido un trasplante renal, tienen un mayor riesgo de infección por herpes virus humano 8 (> 5 veces la prevalencia de los donadores sanos). La exposición a productos sanguíneos resultó ser un factor de riesgo para infección en receptores de trasplante renal; la ausencia de significancia estadística en el grupo de insuficiencia renal crónica podría estar relacionada con el bajo número de pacientes infectados que fue estudiado. Aunque los receptores de trasplante renal estudiados continúan libres de sarcoma de Kaposi, un seguimiento estrecho es imperativo.

Palabras clave: Herpes virus humano 8, seroprevalencia, trasplante renal, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi herpesvirus.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de diversos estudios seroepidemiológicos para determinar la prevalencia de herpes virus humano 8 (HVH-8) en la población general y en ciertos grupos de particular interés han demostrado una extensa variabilidad geográfica y cierta predominancia racial.¹⁻⁵ La seroprevalencia para HVH-8 en la población general en Estados Unidos y Europa va de un 4-20 y 2-5%, respectivamente, mientras que en varios países africanos oscila entre un 80-100%.¹⁻⁴ En México, se ha documentado una seroprevalencia del 0.65% en donadores de sangre sanos.⁵

En el escenario de trasplante renal, la seroprevalencia documentada de HVH-8 en receptores al momento del trasplante a nivel internacional ha sido de 6.4 y 8%.^{1,2} En Brasil, la prevalencia informada es de 12.7%.⁶

La trascendencia de la infección por HVH-8 en receptores de trasplante se debe a su reconocido papel para el desarrollo del sarcoma de Kaposi (SK). El riesgo de desarrollar SK es 500 veces mayor en receptores de trasplante renal en comparación con la población general y representa el 4% de los tumores desarrollados en la etapa postrasplante.⁷⁻⁹ El SK es una neoplasia multifocal de naturaleza angioproliferativa, secundaria a infección por HVH-8, el cual tiene un efecto estimulante sobre el crecimiento y supervivencia celular, angiogénesis, inflamación y modulación del sistema inmune

*rus-8 IgG antibodies were detected in 6/156 (3.8%) and in 4/118 (3.4%) chronic renal failure and kidney transplant recipients patients, respectively. There were no risk factors significantly associated with human herpes virus-8 antibodies in the chronic renal failure group. However, in kidney transplant recipients patients, multivariate analysis demonstrated hemodialysis to be a significant risk factor ($p = 0.03$), and a blood transfusion showed a trend towards statistical significance ($p = 0.06$); on the other hand, by univariate analysis a blood transfusion was a significant risk factor ($p = 0.04$), and hemodialysis showed a trend ($p = 0.089$). **Conclusions:** Chronic renal failure patients, regardless of having received a kidney transplant, had a high risk for human herpes virus-8 infection (> 5 times of the prevalence among healthy blood donors). The exposure to blood products was a risk factor for this infection in kidney transplant recipients; the lack of significance of this factor in chronic renal failure group could be related to the low number of infected pts studied. Although the kidney transplant recipients studied remain free of Kaposi's sarcoma, they should be closely monitored.*

Key words: Human herpes virus-8, seroprevalence, renal transplant, Kaposi sarcoma, herpesvirus Kaposi sarcoma.

para favorecer el crecimiento tumoral.¹⁰ Existen dos mecanismos de infección: contaminación por un donador seropositivo para HVH-8 o reactivación de la infección en un receptor seropositivo para HVH-8.^{11,12}

En México, en el año 2001, realizamos dos estudios independientes en poblaciones de pacientes insuficientes renales, receptores de trasplante renal y donantes de riñón, en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INCMNSZ). Este reporte corresponde al segundo de los estudios y tiene por objetivo investigar la seroprevalencia de HVH-8 y los factores de riesgo asociados a la seropositividad en pacientes en lista de espera para trasplante renal y en receptores de trasplante con tiempo de evolución variable postrasplante.

MÉTODOS

Los pacientes insuficientes renales crónicos (IRC) en lista de espera para trasplante renal inscritos en la lista de espera del INCMNSZ fueron seleccionados al azar para invitarlos a una entrevista directa efectuada por dos de los coautores de este estudio (AS y AH) en la cual se obtuvieron datos demográficos tales como: edad, sexo, fecha de inicio de terapia sustitutiva y modalidad dialítica empleada, tiempo de permanencia en cada modalidad, número de hemotransfusiones y trasplantes renales previos. En el caso de los pacien-

tes receptores de trasplante renal (RTR), se incluyeron solamente a pacientes con injerto funcional (tasa de filtrado glomerular > 30 mL/min) los datos fueron obtenidos del expediente clínico y éstos consistieron en edad, sexo, fecha del trasplante y esquema de inmunosupresión empleado.

Para la determinación de anticuerpos anti-HVH-8 se utilizó una muestra de suero de cada paciente. En el caso de los pacientes IRC en lista de espera se obtuvo una alícuota de suero de 0.5 mL a partir de la muestra de sangre obtenida para actualización de la muestra de la seroteca del Laboratorio de Histocompatibilidad (lo cual ocurre de manera bimensual) coincidiendo con la aplicación del cuestionario. Para los receptores de trasplante renal, solicitamos al Laboratorio Central del Instituto, el remanente de suero de los estudios de seguimiento de rutina de cada uno de los pacientes incluidos, una muestra por paciente, en el lapso de los tres meses que precedieron a la determinación de anticuerpos para HVH-8. Todos los sueros fueron criopreservados a -20°C hasta su procesamiento.

Los ensayos para determinación de anticuerpos anti-HVH-8 fueron realizados para todos las muestras de ambos grupos de pacientes, de manera simultánea, mediante ELISA (Advanced Biotechnologies Inc, MD, USA), en el Laboratorio de Virología Molecular del Departamento de Infectología del INCMNSZ.

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva documentado medias, desviación estándar y proporciones de las variables de importancia en cada grupo. Se llevó a cabo un análisis univariado y multivariado mediante regresión logística no condicional para determinar factores de riesgo mediante asociaciones estadísticamente significativas para seropositividad a HVH-8 en ambos grupos de estudio.

RESULTADOS

El grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en lista de espera estuvo constituido por 156 individuos, cuya edad promedio fue de 36 ± 13 años y la distribución por sexo M:F fue 1:1. El tiempo promedio en diálisis a la inclusión al estudio fue de 43 ± 37 meses; el 56% recibían diálisis peritoneal (DPCA), el 20.5% hemodiálisis; 18.5% habían recibido ambas modalidades dialíticas y 5% aún no iniciaban terapia sustitutiva; 78% tenían antecedente de hemotransfusiones y 9% habían tenido trasplante renal previo. Para el grupo de pacientes RTR, que incluyó a un total de 118 pacientes, la edad promedio fue de 30 ± 11 años, el 55% correspondió al sexo masculino. El tiempo promedio que habían permanecido en diálisis antes del trasplante fue de 22 ± 21.8 meses y la distribución por modalidad dialítica fue de 35.6% para DPCA, 37% para Hemodiálisis, 23% para ambas y 4% habían recibido trasplante renal anticipado a diálisis; 79% tenían antecedente de hemotransfusión; el tiempo promedio de seguimiento desde el trasplante hasta la inclusión de la muestra para el estudio fue de 111 ± 70 meses y el 76% recibían triple terapia inmunosupresora a base de ciclosporina + azatioprina + prednisona, los restantes recibían terapia dual a base de azatioprina y prednisona.

Resultados de datos de riesgo

Se encontró seropositividad para herpes virus humano 8 (HVH-8) en 6/156 (3.8%) pacientes IRC en lista de espera y en 4/118 (3.4%) RTR. No se encontraron factores de riesgo asociados de manera significativa con la positividad para HVH-8 en el grupo de pacien-

Cuadro 1. Análisis multivariado de posibles factores de riesgo para seropositividad a HVH-8 en población de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en terapia dialítica y en receptores de trasplante renal (RTR).

Variables	Grupo: RTR		Grupo: IRC	
	RM	p	RM	p
Edad	1.02	0.10	1.003	0.07
Género	1.09	0.82	1.050	0.90
Tiempo en hemodiálisis (años)	2.05	0.03	1.800	0.37
Diálisis peritoneal continua ambulatoria	1.60	0.47	1.002	0.56
Hemodiálisis + diálisis peritoneal continua ambulatoria	1.04	0.69	0.900	0.72
Trasplante renal previo	1.32	0.08	1.300	0.60
Inmunosupresión (triples esquema)	1.03	0.80	1.100	0.09
Antecedente de transfusión sanguínea	2.09	0.06	1.920	0.09

tes IRC; sin embargo, en los RTR, el análisis multivariado demostró que la Hemodiálisis fue un factor de riesgo significativo ($p = 0.03$) y el antecedente de hemotransfusión mostró tendencia ($p = 0.06$) para seropositividad a HVH-8 (Cuadro 1). Por otro lado, en el análisis univariado la historia de hemotransfusión fue factor de riesgo significativo ($p = 0.04$) mientras que el antecedente de hemodiálisis solamente mostró tendencia ($p = 0.089$).

Cabe destacar que hasta el momento del estudio ningún paciente había desarrollado lesiones sugestivas de sarcoma de Kaposi (SK).

En la figura 1 se detallan las diferentes seroprevalencias para HVH-8 reportadas en estudios previos y en el actual en donadores sanos, IRC, RTR y pacientes con VIH.⁵

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio muestran que la seroprevalencia a herpes virus humano 8 (HVH-8) en pacientes mexicanos con IRC en terapia sustitutiva resultó ser cinco veces mayor comparada con pacientes donadores de sangre nacionales en quienes la seroprevalencia es de 0.65%.⁵ Resulta interesante que esta seroprevalencia fue muy similar a la documentada en el grupo de receptores de trasplante renal. Esta similitud entre los grupos sugeriría que (cualesquiera que fueran) los factores de riesgo para el incremento en la infección por HVH-8 en estas poblaciones de pacientes, participarían desde la etapa pretrasplante. El principal factor considerado para incremento en el riesgo de infección en estos grupos de pacientes es la exposición a productos sanguíneos, ya sea mediante hemotransfusiones o por contacto con superficies potencialmente contaminadas tal como la exposición a hemodiálisis. Acorde a los resultados presentados en este estudio, el antecedente de hemodiálisis resultó ser un factor de riesgo para infección por HVH-8 en el grupo de RTR y el antecedente de hemotransfusión mostró únicamente tendencia en estos mismos pacientes. Sin embargo, ninguno de estos factores probó ser factor de riesgo en el grupo de pacientes con IRC, lo cual pudiera estar relacionado con el bajo número de pacientes infectados en este grupo de estudio. Resulta interesante señalar que la seroprevalencia para HVH-8 en pacientes con IRC en terapia sustitutiva aquí documentada, es superior (3.8%) a la detectada previamente en la etapa pretrasplante en 72 candidatos a trasplante renal (1.38%), debiendo destacar que este último grupo tuvo en promedio mucho menos tiempo

en diálisis pretrasplante y un porcentaje menor habían recibido hemotransfusiones (47 versus 78.5%) que los pacientes de los grupos de estudio aquí presentado.

En estudios prospectivos previamente reportados en la literatura se ha documentado el impacto de una infección preexistente o adquirida de HVH-8 en receptores de trasplante renal.^{7-9,12} En un estudio realizado por Francés y colaboradores, se clasificaron a pacientes receptores de trasplante renal en tres grupos basados en la seropositividad a HVH-8 pretrasplante: A (R+, $n = 161$), B (D+/R-, $n = 64$) y C (D-/R-, $n = 4,744$). La prevalencia global de HVH-8 fue de 1.1% en donadores y 3.2% en receptores. En el seguimiento prospectivo postrasplante, el 13% de los pacientes en el grupo A (R+) y el 4.6% del grupo B (D+/R-) desarrollaron sarcoma de Kaposi, patología que no ocurrió en pacientes del grupo C (D-/R-). Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de SK en dicho análisis fueron la edad y la raza negra.¹² La seroprevalencia a HVH-8, documentada en el grupo de pacientes RTR de nuestra serie (3.4%), es similar a la seroprevalencia pretrasplante del estudio francés previamente citado. No obstante desconocemos si la infección a HVH-8 en el grupo de RTR aquí presentado fue adquirida antes o después del trasplante, es menester señalar que el tiempo promedio de seguimiento postrasplante transcurrido hasta el momento del estudio había sido muy extenso (111 ± 70 meses) y en ningún caso había ocurrido desarrollo de SK. De cualquier manera, se deberá mantener vigilancia clínica estrecha al respecto, particularmente en el grupo de RTR que mostraron estar infectados con HVH-8.

En conclusión, la seroprevalencia documentada en este estudio a HVH-8 en pacientes IRC en terapia sustitutiva en lista de espera para trasplante y en RTR

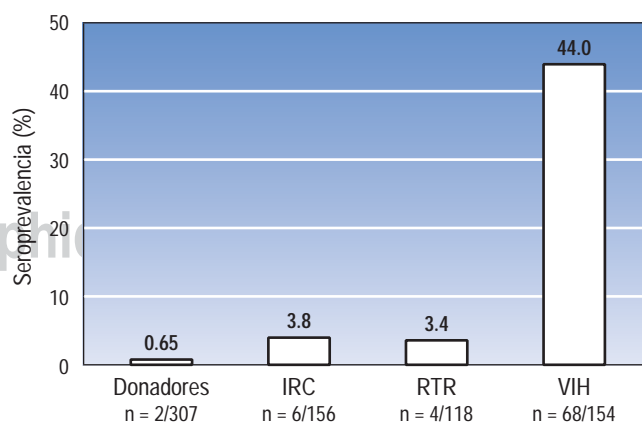


Figura 1. Seroprevalencia de HVH-8 en población mexicana.⁵

con tiempo variable de evolución postrasplante fue de 3.8 y 3.4%, respectivamente. Los factores de riesgo identificados en el grupo de RTR para seropositividad al virus fueron el antecedente de hemodiálisis mientras que el haber recibido hemotransfusiones mostró una tendencia a la significancia. No se identificaron factores de riesgo para infección por este virus en el grupo de pacientes con IRC. En ningún caso del grupo de RTR ha ocurrido desarrollo de SK tras un tiempo de seguimiento promedio postrasplante de 111 ± 70 meses al momento del estudio.

Referencias

1. Regamey N, Tamm M, Wernli M et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358-63.
2. Francès C, Mouquet C, Marcelin AG. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus 8 infection. *Transplantation* 2000; 69: 1776-9.
3. Farge D, Lebbé C, Marjanovic Z et al. Human herpes virus 8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Groupe Cooperatif de Transplantation d' Ile de France (GCIF)*. *Transplantation* 1999; 67: 1236-42.
4. Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996; 348: 858-61.
5. Soto-Ramírez LE, Salazar A, Figueroa-Granados V et al. Risk factors for human herpesvirus 8 (HHV-8) seropositivity in chronic renal failure patients on a waiting list for transplant and in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74 (suppl): Abstract 2955.
6. Gomes PS, Boschiroli AM, Machado PGP et al. Human herpesvirus 8 seroprevalence in kidney transplant patients in Brazil: Evaluation of ELISA and Immunofluorescence methods for antibody detection. *Transplantation* 2002; 74 (suppl): Abstract 2954.
7. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Reviews (Orlando)* 2012; 26: 261-79.
8. Berber I, Altaca G, Aydin C et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: predisposing factors and prognosis. *Transplant Proc* 2005; 37: 967-8.
9. Euvrard S, Kanitakis J. Skin cancers after liver transplantation: what to do? *J Hepatol* 2006; 44: 27-32.
10. Regamey N, Tamm M, Wernli M et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358-63.
11. Marcelin AG, Roque-Afonso AM, Hurtova M et al. Fatal disseminated Kaposi's sarcoma following human herpesvirus primary infections in liver-transplant recipients. *Liver Transpl* 2004; 10: 295-300.
12. Francès C, Marcelin AG, Legendre Ch et al. The impact of pre-existing or acquired Kaposi sarcoma herpes virus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. *American J Transplant* 2009; 9: 2580-6.

Correspondencia:

Dr. Luis Enrique Soto-Ramírez

Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán»
Departamento de Infectología
Vasco de Quiroga núm. 15,
14000, México, D.F., México.
Tel: 54870900, ext: 2420,
E-mail: lesoto@hotmail.com