



## Trabajo de investigación

# Prevalencia de anticuerpos IgG *versus* HVH-8 e incidencia en una cohorte de donadores y receptores de trasplante renal

Josefina Alberú,\* Ian C Bostock,\* Ayax Salazar-Nando,\*  
Alberto Huante-Pérez,† Daniel León-García,† Mónica Viveros-Rogel,†  
Luis Fuentes-Romero,† Edna González-Díaz,† 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

En el escenario de trasplante renal, la seroprevalencia documentada de herpes virus humano 8 (HVH-8) a nivel internacional, al momento del trasplante, ha sido de 6.4 y 8%. **Objetivo:** Investigar la prevalencia pretrasplante y la incidencia postrasplante de anticuerpos IgG *versus* HVH-8 en un grupo de donantes/receptores de trasplante renal. **Material y métodos:** Se documentaron variables demográficas para donadores y receptores (72 parejas), al igual de qué tipo y tiempo en terapia dialítica, historia de transfusiones, esquema de inmunosupresión y terapia de inducción. Se recolectaron muestras de suero pretrasplante y postrasplante (48 pacientes, > 1 año); se analizó la presencia de anticuerpos IgG *versus* HVH-8 mediante el ensayo de ELISA. **Resultados:** Donantes: seroprevalencia de anticuerpos *versus* HVH-8 = 0% (edad promedio 35.7, 20-61 años; M:F, 1:1). Receptores: seroprevalencia de anticuerpos *versus* HVH-8 (1/72) = 1.38%, IC 95%: 0.0 - 4.07 [edad promedio 31.5, 16-59 años; M:F 2:1; 98.6% donador vivo; diálisis peritoneal continua ambulatoria 50%, promedio de 15 meses (2-42; hemodiálisis 28%), promedio de nueve meses (1-30); ambas modalidades dialíticas 11%, trasplante anticipado 11%, antecedente de hemotransfusión 47%]. Incidencia postrasplante: anticuerpos *versus* HVH-8 0%; 48 pacientes (tiempo postrasplante 30.7 + 17 meses; antecedente de hemotransfusión 73%; injerto funcional 100%; triple terapia inmunosupresora 87.5%; inducción con anti-CD25 4.1%). **Conclusiones:** La seroprevalencia de HVH-8 en donantes y receptores

## ABSTRACT

*In the scenario of renal transplantation, the documented seroprevalence of human herpesvirus type 8 (HHV-8) detailed in international studies at transplantation is 6.4 to 8%. **Objective:** To investigate the pretransplant prevalence and postransplant incidence of IgG antibodies versus HHV-8 in a group of renal transplant donors/recipients. **Materials and methods:** For 72 donor/recipient couples: demographic characteristics, time and type of dialysis, history of blood transfusions, immunosuppression regimen and induction therapy were documented. Pretransplant and postransplant (> 1 year, 48 receptors) serum samples were collected from donors and recipients, analyzing the presence of IgG antibodies versus HHV-8 by ELISA. **Results:** Donors: antibodies versus HHV-8 seroprevalence 0% (mean age 35.7, 20-61 years; M:F, 1:1). Recipients: antibodies versus HHV-8 seroprevalence 1/72 = 1.38%, IC 95%: 0.0 - 4.07 (mean age 31.5, 16-59 years; M:F, 2:1; 98.6% living donor; peritoneal dialysis 50%, mean 15 months [2-42]; hemodialysis 28%, mean 9 months [1-30]; dual dialysis therapy 11%, anticipated transplant 11%, blood transfusions 47%). Postransplant incidence: antibodies versus HHV-8 0%; 48 recipients (time postransplant 30.7 + 17 months; blood transfusions 73%; functional graft 100%; triple immunosuppression 87.5%; induction with anti-CD25 4.1%). **Conclusions:** The HVH-8 seroprevalence in renal donors and recipients (pre-*

(pretrasplante y postrasplante) de trasplante renal documentada en este estudio es sensiblemente inferior a la reportada en estudios similares a nivel internacional.

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

## INTRODUCCIÓN

El herpes virus humano 8 (HVH-8), también conocido como herpes virus asociado a sarcoma de Kaposi (SK), fue descubierto en 1994.<sup>1</sup> El virus ha sido detectado en todas las formas de sarcoma de Kaposi, incluyendo el asociado a trasplantes.<sup>2</sup>

Los estudios seroepidemiológicos conducidos en la población general de varios países del mundo, han mostrado una extensa variabilidad geográfica en prevalencia de HVH-8. Es mucho menos común en Norteamérica y Europa del Norte, en comparación con Grecia e Italia, y se encuentra ampliamente diseminado en varias zonas de África (Figura 1).<sup>3</sup>

En el escenario de trasplante renal, la seroprevalencia documentada de HVH-8 en receptores al momento del trasplante ha sido de 6.4 y 8%.<sup>4,5</sup> La transmisión del HVH-8 del donante al receptor ha sido demostrada.<sup>6</sup> La mayoría de los casos de sarcoma de Kaposi ocurren en individuos del Mediterráneo, judíos, árabes, caribeños y descendientes de africanos, hallazgo que probablemente corresponde a la distribución geográfica del HVH-8.<sup>7</sup> Los factores de riesgo independientes para sarcoma de Kaposi en esta población están constituidos por tener origen demográfico africano, en Me-

*transplant and postrasplant) documented in this study is significantly lower than the reported rate in other similar international studies.*

**Key words:** Human herpesvirus 8, seroprevalence, renal transplant, Kaposi sarcoma, Herpesvirus Kaposi sarcoma.

dio Oriente y tener infección por el HVH-8 en la etapa pretrasplante, así como el empleo de inducción con terapia a base de preparaciones antilinfocíticas.<sup>8</sup>

En América Latina existe información procedente de Brasil en población de receptores de trasplante; la prevalencia informada es de 12.7%.<sup>9</sup> En México, la seroprevalencia documentada en donadores de sangre sanos es de 0.65%;<sup>10</sup> sin embargo, carecíamos de esta información en población receptora de trasplante renal, motivo por el cual nos dimos a la tarea de investigar la seroprevalencia de HVH-8 en una cohorte de donadores y receptores para trasplante renal en el año 2001; los resultados fueron comunicados en el Congreso de la Sociedad Americana de Trasplantes del 2002.<sup>11</sup> Considerando que la información puede ser de utilidad para todos los grupos de trasplante nacionales dedicados a estas disciplinas, decidimos comunicar ahora el primero de dos estudios realizados en población mexicana receptora de trasplante renal, insuficientes renales crónicos y donantes vivos.

El propósito del estudio consistió en investigar la prevalencia pretrasplante de anticuerpos IgG versus HVH-8 en un grupo de donantes/receptores para trasplante renal, y documentar la incidencia serológica postrasplante para el grupo de receptores durante el

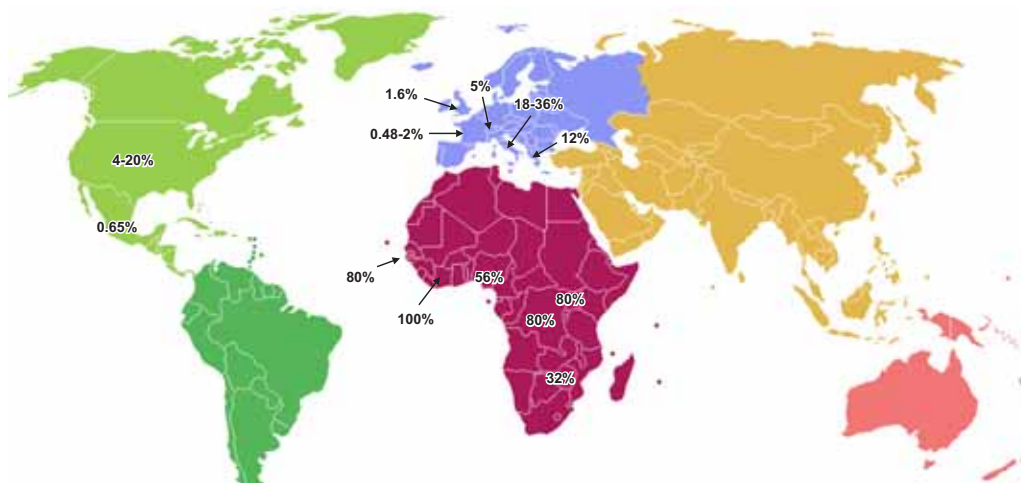


Figura 1.

Distribución geográfica de la prevalencia de HVH-8.

Suiza: (4); Francia: (5); EUA, Reino Unido, Grecia, Italia, África y Medio Oriente: (8,14); México: (10).

seguimiento, así como evaluar los posibles factores de riesgo asociados a seropositividad para HVH-8. En su momento, el estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Investigación Bioética en Humanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La información demográfica obtenida de los donantes consistió en edad, género y relación con el receptor. Para los receptores se recabaron los siguientes datos: edad, género, tipo y tiempo de permanencia en terapia sustitutiva dialítica, historia de transfusión, así como, esquema de inmunosupresión utilizado postrasplante, incluyendo el empleo de terapia de inducción.

**Prevalencia pretrasplante.** Muestras de suero colectadas el día previo a la realización del trasplante renal y criopreservadas a  $-20^{\circ}\text{C}$ , procedentes de 72 parejas de donantes y sus respectivos receptores; fueron analizadas mediante ensayo de ELISA comercial (Advanced Biotechnologies Inc., MD, USA) para detectar anticuerpos IgG versus HVH-8. Los procedimientos de trasplante renal de estos pacientes fueron realizados de mayo de 1995 a marzo de 2001. Cabe destacar que durante esta etapa, el total de trasplantes realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» fue de 174; sin embargo, solamente contábamos con muestras de las 72 parejas incluidas.

**Incidencia postrasplante.** Los criterios de exclusión para esta fase del estudio fueron: a) haber resultado seropositivo en la muestra pretrasplante: 1 paciente; b) tener  $<1$  año postrasplante renal: 9 pacientes; c) no acudir a la invitación para participar: 5 pacientes; d) vivir en otra entidad federativa de la República Mexicana distinta al Distrito Federal: 4 pacientes, y e) muerte: 5 pacientes. Las muestras de sangre obtenidas de los 48 pacientes receptores que participaron en esta etapa del estudio fueron obtenidas entre mayo y agosto de 2001, éstas fueron centrifugadas y los sueros criopreservados a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta que se contó con la totalidad de las muestras para ser analizados, utilizando el mismo ensayo de ELISA comercial (Advanced Biotechnologies Inc., MD, USA) para detectar anticuerpos IgG versus HVH-8.

## RESULTADOS

### Prevalencia pretrasplante

**Donantes.** La edad promedio del grupo de donantes fue de 35.7 años (de 20 a 61 años), con una relación

de género de 1:1; el 98.6% de ellos eran donantes vivos relacionados. La determinación de anticuerpos versus HVH-8 resultó negativa en todos, siendo la seroprevalencia, por ende, del 0% para este grupo.

**Receptores.** El grupo correspondiente de los 72 receptores renales tenían una edad promedio de 31.5 años (de 16 a 59 años); la relación masculino:femenino fue de 2:1. El tipo de terapia dialítica recibida consistió en diálisis peritoneal continua ambulatoria para el 50% de los pacientes durante un promedio de 15 meses (de 2 a 42 meses); hemodiálisis en el 28% por espacio de nueve meses en promedio (de 1 a 30 meses). Ambas modalidades dialíticas ocurrieron en el 11%; hubo trasplante anticipado en el 11%. El 47% de esta población de estudio tenía antecedentes de hemotransfusión. La determinación de anticuerpos versus HVH-8 resultó en seropositividad para solamente un paciente ( $1/72 = 1.38\%$ , IC 95%: 0.0 - 4.07). El caso correspondió a un paciente del sexo masculino, de 17 años de edad, sin historia de transfusión, diálisis ni inicio de vida sexual.

### Incidencia postrasplante

Los 48 pacientes que participaron para esta fase del estudio tenían un tiempo de evolución postrasplante de  $30.7 \pm 17$  meses al momento de la toma de la muestra de sangre para la determinación de anticuerpos versus HVH-8; el 73% de ellos tenía historia de hemotransfusión pretrasplante, transtrasplante o postrasplante. Todos tenían injerto funcional. El 87.5% de los pacientes se encontraba recibiendo triple terapia inmunosupresora y solamente dos habían recibido inducción con anti-CD25 (Cuadro 1). Ninguna de las muestras correspondientes a este grupo de pacientes resultó positiva versus anti-HVH8.

Cabe señalar que el único paciente que resultó seropositivo en la evaluación pretrasplante, perma-

Cuadro 1. Esquemas de inmunosupresión en la población estudiada (N = 48).

Esquemas de inmunosupresión	n	%
CSA+AZA+P	36	75.0
AZA+P	6	12.5
CSA+MMF+P	3	6.3
TAC+AZA+P	2	4.2
BASILIXIMAB+CSA+AZA+P	1	2.0

Abreviaturas: CSA = Ciclosporina A. AZA = Azatioprina. P = Prednisona. MMF = Micofenolato de mofetilo. TAC = Tacrolimus.

neció asintomático y sin evidencia de lesiones sugestivas de sarcoma de Kaposi a más de dos años de efectuado el trasplante.

## DISCUSIÓN

La seroprevalencia pretrasplante de HVH-8 documentada en el grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica, fue inferior a la prevalencia observada en grupos similares en otras partes del mundo; mientras que la cifra encontrada de 1.38% (IC 95%: 0.0 - 4.07), es semejante a la reportada previamente en donantes de sangre sanos en México (0.65%).

Resulta evidente que este estudio no permite determinar factores de riesgo para ser portador del virus, ya que solamente un paciente receptor de trasplante resultó seropositivo en la etapa pretrasplante. Así, esta baja prevalencia, comparada con lo informado en otros países en los cuales llega a alcanzar cifras tan elevadas como 80 a 100% (África), sugeriría que la cifra documentada en este estudio nacional en población de receptores de trasplante, es reflejo de la seroprevalencia para este virus en la población mexicana. De igual manera, la ausencia de infección *de novo* en la etapa postrasplante, sugeriría que no existe asociación con la inmunosupresión utilizada en esta población para la adquisición de HVH-8 cuando el donador no está infectado; por otra parte, los riesgos de transmisión en nuestro entorno parecerían ser muy bajos.

Cabe señalar que la incidencia de sarcoma de Kaposi en nuestra institución a lo largo de más de 40 años y con un número acumulado de pacientes receptores de trasplante renal de 1,003 (en quienes se ha efectuado un total de 1,058 trasplantes) hasta agosto de 2012, es solamente de dos casos (0.2%), que antecedieron por años el estudio aquí presentado. De estos dos casos, uno cursó con participación visceral (estómago y pulmones), además de múltiples lesiones cutáneas de predominio en miembros inferiores; el paciente falleció con injerto funcional en diciembre de 1992 (el trasplante de donante fallecido había sido efectuado en junio de 1990) a causa de neumonía de focos múltiples durante quimioterapia, toda vez que la sola reducción de la inmunosupresión había sido insuficiente para el control del padecimiento. El otro paciente había recibido trasplante renal de donante vivo en agosto de 1983 y desarrolló sarcoma de Kaposi en febrero de 1994; tenía historia de más de 100 parejas heterosexuales y era VIH negativo; las lesiones de sarcoma de Kaposi estuvieron presentes en piel; el paciente dejó el seguimiento. En diciembre de 1994

regresó a terapia sustitutiva; la inmunosupresión había sido discontinuada para control de SK. En ambos casos el diagnóstico histopatológico fue establecido y la participación de HVH-8 documentada.

En la serie reportada en 2005 sobre la casuística acumulada de cáncer en receptores de trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», cuya revisión abarcó de enero de 1972 a diciembre de 2000, analizando 499 trasplantes realizados en 483 pacientes, con un tiempo de seguimiento promedio de 7.28 años, 40 pacientes (8.3%) habían desarrollado 82 neoplasias malignas, dos de las cuales correspondieron a los casos de sarcoma de Kaposi previamente referidos.<sup>12</sup>

Un estudio multicéntrico francés que evaluó el impacto de la presencia pretrasplante de HVH-8 o su adquisición postrasplante en una cohorte de 4,969 receptores de trasplante renal, encontró que la presencia pretrasplante de HVH-8 [n = 161 (R+)] o su adquisición posterior [n = 64 (R-/D+)], se asoció a desarrollo de SK en 13% y 0.015% de los pacientes, respectivamente; sin embargo, la supervivencia del paciente e injerto no mostraron diferencias cuando se compararon con 4,744 pacientes negativos para HVH-8 pretrasplante y postrasplante, sugiriendo los autores que si bien los pacientes deben ser informados del riesgo adicional de desarrollo de sarcoma de Kaposi, no deben ser excluidos sistemáticamente de la posibilidad de trasplante.<sup>13,14</sup>

## CONCLUSIONES

En conclusión, la seroprevalencia de HVH-8 en donantes y receptores (pretrasplante y postrasplante) de trasplante renal documentada en este estudio en población mexicana, es sensiblemente inferior a la reportada en otros estudios realizados en poblaciones similares a nivel internacional.

## Referencias

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin M et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.
2. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1181-5.
3. Schalling M, Ekman M, Kaaya E et al. A role for a new herpes virus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1995; 1: 707-8.
4. 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.

5. Francès C, Mouquet C, Marcelin AG et al. Outcome of Kidney Transplant Recipients with Previous Human Herpesvirus-8 Infection. *Transplantation* 2000; 69: 1776-9.
6. Parravicini C, Olsen SJ, Capra M et al. Risk of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpes Virus Transmission From Donor Allografts Among Italian Posttransplant Kaposi's Sarcoma Patients. *Blood* 1997; 90: 2826-9.
7. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients-the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 17-22.
8. Farge D, Lebbe 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.
9. 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.
10. 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.
11. Salazar A, Huante A, León-García D et al. Anti-HHV8 prevalence and incidence in a donor/recipient cohort for kidney transplantation. *Am J Transpl* 2002; 3: 294.
12. Gómez-Roel X, León-Rodríguez E. Neoplasias malignas en receptores de trasplante renal. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 225-9.
13. Francès C, Marcelin AG, Legendre Ch et al. The impact of preexisting or acquired Kaposi Sarcoma herpesvirus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. *Am 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.

Tel: 54870900 ext. 2420

E-mail: Lesoto@hotmail.com