



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**ASOCIACIÓN DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS Y  
NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO EN PACIENTES CON  
TRASPLANTE RENAL Y RIESGO INTERMEDIO DE ENFERMEDAD POR  
CITOMEGALOVIRUS**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA: MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

LUCÍA JACINTA OSORNO SOLÍS

TUTOR DE TESIS:

RODOLFO RINCÓN PEDRERO

CIUDAD DE MÉXICO; MAYO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

Dr. Alfonso Gullías Herrero  
Subdirector de Servicios Médicos  
Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

Dr. Rodolfo Rincón Pedrero  
Jefe del Departamento de Educación Médica  
Tutor de Tesis  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## RESUMEN

La infección por citomegalovirus (CMV) continúa siendo el problema infeccioso más importante de los pacientes post trasplantados de órgano sólido.

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre la antigenemia pp65-CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con trasplante renal de riesgo intermedio para enfermedad por CMV.

**Diseño:** Observacional, de cohorte histórica.

**Lugar y período:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) de 2001-2012.

**Criterios de selección:** Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con registro en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, trasplantados renales en el período de 2001-2004, independientemente la causa de la enfermedad renal crónica, que cumplieron los criterios de riesgo intermedio para enfermedad por CMV. Se excluyeron los pacientes que perdieron seguimiento de la consulta. Se eliminaron aquellos pacientes con datos incompletos en el expediente médico.

**Material y método:** La información se recolectó del expediente clínico de cada paciente. Se empleó el paquete estadístico SPSS 23.0. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar. Se compararon las variables entre grupos a través de  $\chi^2$ . Se consideró una  $p$  significativa  $<0.05$ . Se calcularon curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

**Resultados:** Se estudiaron 99 pacientes (45.5% fueron mujeres), los cuales fueron trasplantados renales donador vivo relacionado (75.8%), donador vivo emocionalmente relacionado (7.7%) y donador cadavérico (16.5%). Se encontró infección por CMV en 30.3% de los pacientes, de los cuales únicamente 3% desarrolló enfermedad. El 54.5% de los pacientes desarrolló nefropatía crónica del injerto documentada por biopsia al término del seguimiento, con un tiempo de desarrollo promedio de 40 semanas. No se encontró asociación entre infección por CMV y desarrollo de nefropatía crónica del injerto ( $p=0.089$ ) o mortalidad ( $p=0.499$ ).

**Conclusiones:** No se encontró asociación significativa entre infección por CMV y desarrollo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con riesgo intermedio para enfermedad por CMV, trasplantados renales.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>Contenido</b>	<b>Pág</b>
Marco teórico .....	1
Planteamiento del problema .....	9
Justificación .....	10
Pregunta de investigación .....	11
Objetivos .....	12
Hipótesis .....	13
Material y método .....	14
Resultados .....	17
Discusión .....	25
Conclusiones .....	29
Referencias bibliográficas .....	30

## MARCO TEÓRICO

### DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados de órgano sólido es una de las causas más importantes de morbimortalidad y, en el injerto renal, se ha asociado a nefropatía crónica del injerto. En este estudio observacional, de cohorte histórica se planeó conocer si existe asociación de la infección por CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con riesgo intermedio para enfermedad por CMV.

### ANTECEDENTES

#### CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus humano (CMV) es un herpesvirus 5 que pertenece al orden herpesvirales, familia herpesviridae, subfamilia betaherpesviridae, género citomegalovirus y especie herpesvirus humano 5.<sup>1</sup>

Este virus es importante porque representa un patógeno oportunista común que persiste como infección latente en el huésped humano posterior a la infección primaria. Bajo ciertas circunstancias clínicas, el CMV puede reactivarse y dar como resultado diseminación viral asintomática o desarrollo de enfermedad. Este virus tiene la capacidad de evadir las funciones inmunológicas de defensa del huésped mediante varios mecanismos, sin embargo en el individuo inmunocompetente la infección es mantenida bajo control mediante los mecanismos de vigilancia inherentes a la respuesta inmune. Por lo anterior, la infección en huéspedes inmunocompetentes generalmente resulta en una enfermedad subclínica. En contraste, la infección por CMV en pacientes inmunocomprometidos puede presentarse desde un síndrome viral agudo hasta enfermedad invasiva tisular que incluye entidades patológicas serias que amenazan la vida como neumonitis, colitis, hepatitis, retinitis y encefalitis. Además, el CMV tiene efectos indirectos, entre los que se incluye su capacidad de condicionar inmunosupresión.<sup>2,3</sup>

La exposición al virus, indicada por la presencia de anticuerpos IgG contra CMV en el plasma, aumenta con la edad de la población y se encuentra presente en más de dos tercios de los donadores y receptores previo al trasplante. La importancia de lo anterior radica en que se calcula que la prevalencia de seropositividad para CMV varía alrededor del mundo entre 40 y 100%, con tasas más bajas de seropositividad en Europa, algunas partes de Norte América y Australia y tasas elevadas en África y Asia.<sup>4</sup>

El estatus serológico de CMV del donador y receptor son los factores más importantes para determinar el desarrollo de enfermedad por CMV severa en el receptor. Además, se ha demostrado que la seropositividad del receptor para CMV previo al trasplante es un factor de riesgo significativo para disminución de la supervivencia del injerto en el largo plazo.<sup>5</sup>

En un estudio retrospectivo realizado como parte de la Red Española de Infección en Trasplante (RESITRA) que incluyó 1,470 trasplantados renales se encontró por medio de un análisis multivariado que los factores de riesgo para desarrollo de enfermedad por CMV en estos pacientes fueron la edad mayor a 60 años, uso de ciclosporina, trasplante renal-pancreático, CMV Donador +/Receptor -, uso de globulina anti-timocito, episodios previos de rechazo agudo y disfunción crónica del injerto; siendo el estatus serológico del donador (D)/receptor (R) el más importante, con una razón de momios de 7.3 (IC 95%, 4.4-12,  $p=0.001$ ).<sup>6</sup> Sin embargo existe información limitada y controversial acerca del riesgo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con riesgo intermedio de CMV.

#### RIESGO DE ENFERMEDAD POR CMV

El riesgo de infección y enfermedad por CMV postrasplante dependen fuertemente de la serología del donador y del receptor, por lo que es indispensable efectuar estas serologías en la etapa pretrasplante.<sup>7</sup>

El riesgo se puede dividir en alto (D+,R-), intermedio (D+,R+ ó D-,R+) y bajo (D-,R-).<sup>7</sup> El riesgo alto para enfermedad por CMV se explica por la ausencia de protección endógena inmune del receptor frente a

CMV antes del trasplante, por lo que estos individuos adquieren la infección primaria en la etapa postrasplante procedente del CMV contenido en las células del injerto que se reactivan y replican bajo los efectos de la inmunosupresión.<sup>3</sup>

Sin la profilaxis antiviral adecuada, la frecuencia de enfermedad por CMV sintomática en pacientes postrasplantados renales se ha reportado entre 10 y 60%. Por el contrario, la incidencia de enfermedad por CMV en un paciente de riesgo bajo es menor 5%.<sup>7</sup> Asimismo, la administración concurrente de drogas inmunosupresoras para prevenir el rechazo del injerto aumenta el riesgo de enfermedad clínicamente relevante por CMV, la cual ha demostrado elevar el riesgo de disfunción y falla del injerto, aumento en la mortalidad y aumento en los costos.<sup>4</sup>

## CLASIFICACIÓN Y DEFINICIONES

El espectro de infección por citomegalovirus se define como sigue:

1. Infección por CMV: Evidencia de replicación viral activa documentada mediante alguna de las técnicas semicuantitativas o cualitativas en uso actual, independientemente de la presencia de síntomas.
2. Síndrome viral por CMV: Temperatura mayor 38°C con antigenemia positiva para CMV sin otra posible causa y uno de los siguientes hallazgos 1) leucocitos menores 4000 células/uL en sangre periférica, 2) linfocitos atípicos  $\geq 3\%$  en frotis de sangre periférica, 3) cuenta plaquetaria  $\leq 100,000$  células/uL en sangre periférica.
3. Enfermedad definitiva tejido invasiva: Evidencia histopatológica de CMV con o sin cultivo del virus en muestras de tejido.
4. Enfermedad probable tejido invasiva: Ausencia de evidencia histopatológica, con presentación clínica compatible (colitis, neumonitis, hepatitis, retinitis, entre otras), con antigenemia positiva para CMV y respuesta al tratamiento específico.<sup>6</sup>

Además de lo anterior, la infección por CMV se puede clasificar de acuerdo a su forma de transmisión como sigue:

1. Infección primaria: Aquella que ocurre cuando un individuo seronegativo recibe de un donador seropositivo células infectadas de forma latente con el virus, tal como sucede en receptores de alto riesgo para CMV.
2. Infección secundaria o reactivación: Ocurre cuando el virus se reactiva en el período postrasplante a partir de un receptor seropositivo, dada la inmunosupresión, tal como sucede en receptores de riesgo intermedio para CMV.
3. Superinfección o reinfección: Cuando un receptor seropositivo recibe células infectadas de forma latente de un donador seropositivo y el virus que se reactiva posterior al trasplante es del donador.<sup>1</sup> Esta condición también se observa en receptores de trasplante renal con riesgo intermedio para CMV.

## CITOMEGALOVIRUS Y RECHAZO CRÓNICO DEL INJERTO

Los factores de riesgo para rechazo crónico del injerto incluyen la edad del donador, episodios recurrentes de rechazo agudo, no compartir haplotipos con el donador, hipertensión, hipercolesterolemia e infección por citomegalovirus.<sup>8,9</sup>

Estudios en modelos animales y humanos han demostrado que el citomegalovirus se ha involucrado en la aceleración de la falla aguda y crónica del injerto en todos los tipos de trasplante de órgano sólido, incluyendo el trasplante renal.<sup>2</sup> Además, la mejor evidencia de que el CMV se encuentra involucrado en el rechazo agudo y crónico se basa en estudios que demuestran una reducción en la falla del injerto en sujetos humanos y modelos animales trasplantados de órgano sólido y de médula ósea bajo tratamiento con ganciclovir.<sup>2</sup> Sagedal y colaboradores reportaron que la supervivencia del injerto renal en pacientes pos trasplantados disminuyó en pacientes con infección asintomática por CMV en los primeros 100 días posteriores al trasplante.<sup>10</sup>

Lo anterior sugiere que la presencia de CMV, ya sea asintomática o como enfermedad clínicamente evidente, tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto.<sup>10</sup>

Está bien descrita la relación entre la infección por CMV y peores desenlaces post trasplante, incluyendo un impacto negativo en la función temprana del injerto independientemente de la terapia inmunosupresora, así como aumento en la incidencia de rechazo agudo y mortalidad.<sup>11,12</sup>

El papel del CMV en el rechazo crónico aún no está bien definido. Existen estudios que apoyan esta relación.<sup>13,14</sup> En un estudio experimental publicado por Soule JL y colaboradores, realizado en modelos animales (ratas F344) se documentó una asociación entre la infección por CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en relación a un aumento de la expresión de quimosinas CC y CXC.<sup>15</sup>

Otro estudio retrospectivo observacional de cohorte realizado por Dzabic M, et.al., mostró evidencia de que la expresión en el injerto de proteínas por CMV se asocia a disfunción del injerto, que los niveles de CMV aumentan a la par con el deterioro de la función del injerto y que el hecho de encontrar expresión por CMV de forma temprana y posterior al trasplante se asocia a menor supervivencia del injerto.<sup>16</sup>

Como se mencionó anteriormente, a pesar de que múltiples estudios han demostrado la asociación de CMV y rechazo crónico del injerto, existen otros que no apoyan lo anterior, por lo que existe controversia al respecto.<sup>17</sup> En un estudio publicado recientemente de San-Juan R y colaboradores, con un diseño de tipo retrospectivo, observacional y de cohorte, en donde se incluyeron 104 pacientes trasplantados renales, no se encontró asociación significativa entre la infección temprana por CMV y la función del injerto a largo plazo.<sup>18</sup>

## MECANISMOS DE RECHAZO

### Efectos directos e indirectos

Los eventos ateroscleróticos son una causa importante de mortalidad y morbilidad en trasplantados renales. Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales así como varios agentes infecciosos, como citomegalovirus, se han asociado con eventos ateroscleróticos en la población general.<sup>19,20</sup>

En un estudio publicado recientemente por Courivaud C, et.al. que incluyó 570 pacientes trasplantados renales, se documentó que los pacientes trasplantados con replicación por CMV tuvieron un riesgo mayor de eventos ateroscleróticos cardiovasculares (HR 2.06, IC 1.03-4.15,  $p=0.04$ ) y muerte (HR 1.76, IC 1.08-2.89,  $p=0.024$ ).<sup>21</sup>

La vasculopatía crónica del injerto es una forma progresiva de obliteración de los vasos que afecta arterias, arteriolas y capilares de los injertos de órgano sólido. Particularmente en trasplante de corazón, el órgano sólido trasplantado donde más se ha estudiado, se caracteriza por acumulación en la íntima de células mononucleares, células de músculo liso, miofibroblastos y tejido conectivo.<sup>22</sup> Estudios previos han indicado que la infección por CMV juega un papel importante en la patogénesis de la vasculopatía en el trasplante cardíaco y en la re-estenosis de las arterias coronarias nativas posterior a angioplastia.<sup>6,18</sup> Existen pocos reportes que han analizado la asociación de la infección por CMV y eventos ateroscleróticos en receptores renales. Ozdemir FN et.al. en un análisis retrospectivo multivariado que incluyó 200 pacientes trasplantados renales encontró que la infección por CMV fue un factor de riesgo independiente para eventos ateroscleróticos (razón de momios 5.6, 95% IC (1.3-24.6), ( $p=0.02$ )).<sup>23</sup>

A pesar de que el papel del CMV en las enfermedades vasculares parece ya establecido, los mecanismos de acción aún son poco claros. Se ha demostrado la presencia de CMV directamente en lesiones ateroscleróticas a través de inmunohistoquímica, reacción en cadena de polimerasa e hibridación *in situ*. Además, el daño vascular puede manifestarse como el incremento en la expresión celular de moléculas de adhesión y secreción de factores de crecimiento que inducen cambios relevantes para aterogénesis. Adicionalmente, el CMV promueve la adhesión, activación y migración de células mononucleares a la vasculatura del injerto, induciendo un estado procoagulante.<sup>23</sup>

Lo anterior se ha demostrado en estudios experimentales realizados en ratas con injertos renales infectados con CMV, en donde se encontró que la infección acelera la nefropatía crónica del injerto en asociación con la expresión aumentada y prolongada de moléculas de adhesión con mayor expresión de



los ligandos de estas moléculas en las células inflamatorias. Además, CMV indujo directamente citocinas proinflamatorias, como TNF $\alpha$ .<sup>24,25</sup>

Asimismo, se ha propuesto que la contribución del citomegalovirus a la nefropatía crónica del injerto pudiera estar mediada a través del mecanismo de apoptosis. Krogerus L, et.al. documentó en un estudio experimental con modelos animales que el citomegalovirus aumentaba el riesgo de nefropatía crónica del injerto asociado a apoptosis tubular renal con aumento de la expresión de TNF $\alpha$  y TNF-R1.<sup>26</sup> La apoptosis es un proceso orquestado que juega un rol pivote en el mantenimiento de la homeostasis vascular; sin embargo, se piensa que la estimulación crónica de la apoptosis en un ambiente predisponente puede iniciar mecanismos maladaptativos que culminan en una forma patológica de reparación endotelial, causando vasculopatía del injerto.<sup>22</sup>

Tomando en cuenta todo lo anterior, parece ser que los mecanismos por los cuales el CMV potencialmente acelera el rechazo del injerto, involucran eventos inflamatorios e inmunológicos acompañados con la respuesta aloreactiva del tejido del donador.<sup>2,27</sup>

## DIAGNÓSTICO

### Estudios de laboratorio

La serología de CMV refleja exposición previa al virus y debe realizarse antes del trasplante, tanto en el donador como en el receptor. Las pruebas contra IgG tienen mayor especificidad que las IgM o que aquellas pruebas que combinan IgM e IgG, por lo que ninguna de las anteriores debe utilizarse para tamizaje pretrasplante. La serología contra CMV no debe utilizarse para el diagnóstico de enfermedad activa por este virus, ya que no se ha demostrado que reflejen de forma precisa la presencia de enfermedad activa.<sup>28</sup>

La viremia por CMV puede detectarse con ensayos de antigenemia o QNAT (Quantitative Nucleic Acid Testing). La fosfoproteína 65 de CMV (pp65) es un estudio de antigenemia realizado por una técnica semicuantitativa que ha demostrado ser de utilidad para determinar el momento de inicio del tratamiento anticipado, para el diagnóstico de enfermedad clínica y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Este estudio es relativamente fácil de realizar y no requiere equipos costosos, sin embargo su principal problema radica en la falta de estandarización. Además, debe realizarse en las 6-8 horas posteriores a la obtención de la muestra y no es útil en pacientes con neutropenia grave (particularmente con menos de 1000 neutrófilos totales/uL en sangre periférica).<sup>28</sup>

La principal alternativa para el diagnóstico es la prueba QNAT (prueba carga viral CMV). Es una prueba cuantitativa, que requiere equipos especializados y manejo por expertos. Este método diagnóstico también se puede aplicar en otros fluidos y tejidos como son biopsias, lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo.<sup>28</sup>

Tanto la antigenemia como QNAT han demostrado tener una excelente utilidad clínica, con buena correlación aunque no siempre consistente.<sup>28</sup>

El cultivo viral en sangre, orina o muestras de tejido puede ser tardado y costoso y además es menos sensible que los ensayos de diagnóstico molecular.<sup>28</sup>

### Análisis histopatológico

El cultivo viral es tardado y costoso y además es menos sensible y específico que los ensayos de diagnóstico molecular.<sup>28</sup>

## DIAGNÓSTICO DE RECHAZO CRÓNICO DEL INJERTO

### Criterios histopatológicos de Banff

1. Normal
2. Cambios mediados por anticuerpos Se basa en la demostración de anticuerpos antidonante, C4d y patología del injerto  a) Depósitos de C4d sin evidencia histológica de rechazo activo b) Rechazo agudo mediado por anticuerpos I. Similar a necrosis tubular aguda (NTA like), mínima inflamación II. Inflamación en capilares peritubulares y/o glomerulares (ptc/g >0) y/o trombosis III. Arterial, V3 c) Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos
3. Alteraciones limítrofes (borderline)  Sospecha de rechazo celular agudo (mediado por células T). No hay arteritis intimal, pero sí hay focos de tubulitis con leve infiltración intersticial o infiltración intersticial con leve tubulitis
4. Rechazo celular agudo o activo mediado por células T  a) Rechazo agudo celular mediado por células T  <u>Tipo 1A</u> : Infiltración intersticial significativa (>25% del parénquima afectado) y focos de tubulitis moderada (>4 células mononucleares o un grupo de 10 células tubulares) <u>Tipo 1B</u> : Infiltración intersticial significativa (>25% del parénquima afectado) y focos de tubulitis severa (>10 células mononucleares o un grupo de 10 células tubulares) <u>Tipo 2A</u> : Casos con arteritis de la íntima leve a moderada <u>Tipo 2B</u> : Casos con arteritis de la íntima severa que compromete >25% de las áreas lumbinales (v2) <u>Tipo 3</u> : Arteritis transmural y/o cambios arteriales fibrinoides y necrosis de las células de músculo liso de la capa media acompañado de inflamación linfocítica  b) Rechazo crónico activo mediado por células T Vasculopatía crónica del injerto (fibrosis de la íntima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en la fibrosis, formación de neoíntima)
5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica  I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular (< 25% del área cortical) II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (25-50% del área cortical) III. Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular (>50% del área cortical)
6. Otros Cambios no considerados secundarios a rechazo agudo y/o crónico (puede incluir lesiones aisladas y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5)

## PROFILAXIS ANTIVIRAL

Estudios clínicos controlados y aleatorizados han demostrado que la incidencia de la enfermedad por CMV puede reducirse por medio de profilaxis universal y terapia anticipada en pacientes pos trasplantados de órgano sólido. De hecho, se ha visto que en poblaciones de alto riesgo para infección primaria por CMV (D+,R-) la quimioprofilaxis reduce la incidencia de la enfermedad casi 60%. Debido a que la incidencia de la enfermedad en pacientes de bajo riesgo es muy baja (<5%) es poco probable que estos pacientes se beneficien de estas estrategias.<sup>8</sup>

Con la intención de conocer el comportamiento epidemiológico en los últimos años de la infección y enfermedad por CMV en los pacientes pos trasplantados renales en la era del tratamiento profiláctico, un estudio retrospectivo publicado recientemente que incluyó 592 pacientes documentó que la infección y la enfermedad por CMV continúan representando problemas clínicos serios y una causa importante de mortalidad y morbilidad. De lo anterior la importancia del tratamiento profiláctico.<sup>29</sup>

### Profilaxis universal

La profilaxis universal involucra la administración de tratamiento antiviral ya sea a todos los pacientes o a una selección de pacientes de alto riesgo. Generalmente se inicia el tratamiento los primeros 10 días antes del trasplante y continúa aproximadamente 100 días posterior al mismo.<sup>28</sup>

En un metaanálisis que incluyó 32 estudios clínicos publicados entre 1998-2002 de la base de datos del Cochrane comparando profilaxis contra placebo o no tratamiento en receptores de trasplante de órgano sólido se demostró que esta estrategia reduce la incidencia de CMV un 60% y disminuyó la mortalidad relacionada con CMV un 40%, como consecuencia de la reducción de enfermedad por CMV en los pacientes tratados y de enfermedades causadas por gérmenes oportunistas.<sup>30</sup> Como se menciona anteriormente, otras ventajas de la profilaxis universal es que se cree que disminuye el riesgo de enfermedad por otros herpesvirus como virus del herpes simple, varicela zóster, Epstein-Bar y Herpes humano 8.<sup>28</sup>

En cuanto al tiempo de tratamiento, el estudio IMPACT comparó desenlace en 316 pacientes pos trasplantados de alto riesgo que recibieron 100 días de tratamiento con valganciclovir vs 200 días de tratamiento y encontró que la incidencia de la enfermedad por CMV en los primeros 12 meses posterior al trasplante fue significativamente menor en los pacientes que recibieron 200 días de valganciclovir (16.1 VS 36.8%).<sup>28</sup>

Las desventajas de la profilaxis universal incluyen los costos, los efectos tóxicos del tratamiento y una tasa mayor de infección por CMV de inicio tardío. Aunque algunos estudios demuestran que la enfermedad por CMV de inicio tardío causa enfermedad órgano invasiva de forma más frecuente, otros estudios no muestran una influencia deletérea en la supervivencia del paciente o del injerto.<sup>28</sup>

Los medicamentos de elección son el valganciclovir oral y el ganciclovir intravenoso, los cuales han demostrado una eficacia comparable.<sup>28</sup> Se recomienda administrar profilaxis universal a todos los pacientes de riesgo alto. Sin embargo, no existe una recomendación clara acerca de la conducta en los pacientes de riesgo intermedio.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se analizaron 100 pacientes con riesgo intermedio de CMV en receptores de trasplante renal, encontrándose reactivación del virus (o sobreinfección por otra cepa) documentada por positivización de la antigenemia pp65 en el 34%; sin embargo sólo el 3% desarrolló enfermedad (estos 3 pacientes tuvieron rechazo agudo o retardo en la función del inicio del injerto). De acuerdo a lo anterior se estableció en el protocolo de trasplante renal de esta institución que se realizará antigenemia pp65 cuando haya sospecha de rechazo agudo el día de la biopsia del injerto renal y si la antigenemia es negativa se iniciará profilaxis y si es positiva se iniciará tratamiento. No se administra profilaxis a todos estos pacientes.

Es posible que el demostrar una asociación entre la antigenemia por CMV y el desarrollo de rechazo crónico del injerto pudiera modificar esta conducta, por lo que los beneficiados de los resultados del presente estudio serían los pacientes del INCMNSZ que serán sometidos a trasplante renal en un futuro.

## Terapia anticipada

En la terapia anticipada, se realizan estudios de laboratorio en intervalos regulares para detectar de forma temprana la presencia de replicación viral asintomática del virus en receptores de trasplante. Una vez que la replicación viral alcanza cierto límite e idealmente antes del inicio de los síntomas, se inicia terapia antiviral para prevenir la progresión a enfermedad clínica.<sup>3,28</sup>

Las ventajas de este tipo de tratamiento es el uso de medicamentos más selectos, menos toxicidad asociada a fármacos y posiblemente mejor inmunidad mediada por células contra CMV, así como menor riesgo de infección tardía por CMV.<sup>28</sup> Además tiene el beneficio teórico de reducir la emergencia de cepas resistentes y pudiera promover el desarrollo y mantenimiento de inmunidad celular específica frente a CMV por la exposición del sistema inmune a cantidades bajas de replicación del virus.<sup>3</sup>

Las desventajas son los costos elevados de la monitorización cercana del paciente, ya que el inicio oportuno de la terapia anticipada depende del apego absoluto por parte del paciente y del médico para estar efectuando el ensayo viral de forma regular.<sup>3,28</sup>

Un estudio realizado recientemente en donde se utilizó terapia anticipada en receptores de trasplante renal reportó que 41% de los pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV había dejado pasar por lo menos una determinación de carga viral antes del diagnóstico de la misma.<sup>30</sup>

## Comparación entre estrategias

Existe divergencia acerca de qué estrategia de manejo es mejor, sin embargo las guías de tratamiento de CMV tienden a favorecer el uso de profilaxis universal sobre la terapia anticipada en pacientes con alto riesgo, basados en que la información disponible sugiere mejor supervivencia del injerto y mejores desenlaces clínicos con la primera.<sup>28</sup>

Las guías KDIGO de trasplante recomiendan que todos los pacientes pos trasplantados renales de riesgo alto e intermedio reciban quimioprofilaxis con ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral por 3 meses pos trasplante (Evidencia IB) y por 6 semanas posterior al tratamiento con antitímocito (Evidencia IC).<sup>8</sup>

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS

El valganciclovir y el ganciclovir son generalmente los agentes de primera línea usados para tratar infección por CMV. De forma creciente, el valganciclovir oral se ha vuelto el agente preferido para tratar infección por CMV leve a moderada en los pacientes pos trasplantados de órgano sólido.<sup>28</sup>

El estudio VICTOR demostró que el valganciclovir oral fue no inferior al ganciclovir intravenoso en el tratamiento de infección por CMV en pos trasplantados de órgano sólido.<sup>27</sup> Sin embargo, en enfermedad órgano invasiva que pone en peligro la vida, el tratamiento de elección continúa siendo el ganciclovir intravenoso.<sup>8</sup>

La dosis recomendada de valganciclovir oral es de 900 mg c/12 horas y de ganciclovir intravenoso 5 mg/kg c/12 horas. La duración del tratamiento debe ser de cuando menos dos semanas y se determina mejor monitorizando la viremia en bases semanales y tratando al paciente hasta que se encuentren una o dos cargas virales negativas consecutivas.<sup>3,7,28</sup>

La recaída de la enfermedad posterior al tratamiento es frecuente, documentándose hasta 19% de recaídas en un estudio retrospectivo que incluyó 1,760 pacientes pos trasplantados. El riesgo de recaída aumenta con infección primaria por CMV, trasplante de donador cadavérico, carga viral basal elevada, viremia persistente con profilaxis secundaria, enfermedad multiorgánica y manejo de rechazo. La administración de tratamiento profiláctico por 1-3 meses posterior al tratamiento de la enfermedad depende de cada centro de trasplante, sin embargo es una práctica cada vez más utilizada.<sup>28</sup>

En un subanálisis del estudio VICTOR se encontró que un manejo inmunosupresor menos intenso durante el tratamiento contra CMV promueve la erradicación más rápida de la antigenemia en pacientes pos trasplantados de órgano sólido. Sin embargo no se encontraron diferencias en la

erradicación a largo plazo, el riesgo de recurrencia o los efectos secundarios hematológicos. Por lo anterior, la reducción en la inmunosupresión debe individualizarse y considerarse en pacientes con enfermedad severa por CMV, aquellos con cargas virales elevadas, enfermedad clínicamente refractaria y leucopenia.<sup>32,33</sup>

Debido a la alta prevalencia de infección por CMV en los pacientes pos trasplantados renales y a las implicaciones que éste tiene en los desenlaces, este estudio pretende conocer la asociación de la infección por CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en una cohorte histórica de pacientes con riesgo intermedio de CMV.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por CMV es aún la infección más importante en receptores de trasplante renal y a pesar de la introducción del tratamiento profiláctico continúa siendo una causa importante de morbimortalidad.<sup>6,29</sup>

La enfermedad clínicamente relevante por CMV, está asociada a un mayor riesgo de disfunción y falla del injerto, aumento en la mortalidad y aumento en los costos.<sup>27</sup> Sin embargo, existe controversia acerca de la asociación con nefropatía crónica, disfunción y estenosis arterial del injerto secundaria a infección por citomegalovirus.

No existe información acerca de la evolución clínica y desenlace a largo plazo en pacientes con riesgo intermedio por CMV, el desarrollo de antigenemia y el riesgo de nefropatía crónica del injerto.

Además, los lineamientos acerca de la conducta a seguir en pacientes con riesgo intermedio de CMV respecto a la profilaxis no son claros y las decisiones se toman por grupos multidisciplinarios caso por caso. El conocimiento más profundo de los desenlaces de estos pacientes permitirán tomar decisiones más informadas y diseñar estándares de tratamiento.

## JUSTIFICACIÓN

El citomegalovirus humano es un patógeno frecuente en la población general. De hecho, se calcula una prevalencia de seropositividad para CMV que puede variar entre 40-100%.<sup>4</sup> La frecuencia de infección por CMV en pacientes pos trasplantados de riesgo intermedio se calcula entre un 40-52%.<sup>46</sup> Sin la profilaxis antiviral adecuada, la enfermedad por CMV sintomática se puede observar hasta en 8% de los pacientes postrasplantados renales a diferencia de estudios previos que calculaban una tasa mucho mayor (entre 10-60%). La incidencia de enfermedad por CMV en un paciente de riesgo bajo es menor a 5%.<sup>7</sup> La importancia de la alta prevalencia de esta infección en la población radica en que constituye una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos, particularmente los trasplantados de órgano sólido, quienes representan una gran población de pacientes que acuden al INCMNSZ. Además, pocos estudios se han reportado acerca del comportamiento de la infección y la enfermedad en pacientes con riesgo intermedio de CMV y los lineamientos para la profilaxis antiviral son poco claros, a diferencia de los pacientes con riesgo alto.

El estatus serológico de CMV del donador y receptor son los factores más importantes para determinar el desarrollo de enfermedad por CMV severa. Además se ha demostrado que la serología del receptor para CMV previo al trasplante es un factor de riesgo significativo para disminución de la supervivencia global y del injerto.<sup>5</sup> Lo anterior está bien descrito en pacientes con riesgo alto, sin embargo el comportamiento en pacientes de riesgo intermedio no está bien esclarecido.

Aunque la incidencia de la nefropatía crónica del injerto puede variar de acuerdo a la definición usada, se ha estimado que representa la segunda causa de pérdida del mismo y es responsable del 30% de estas pérdidas.<sup>41</sup> Asimismo, se ha descrito que la frecuencia de pérdida del injerto continúa siendo excesiva. Se estima que 7% de los trasplantes renales fallarán cada año en Canadá y Estados Unidos, de los cuales 50% será debido a muerte del paciente y el resto por pérdida de la función.<sup>42</sup> La pérdida de un injerto representa costos individuales, institucionales y a nivel nacional muy importantes. Por lo anterior, es fundamental conocer los factores que pueden conducir al paciente a nefropatía crónica del injerto y pérdida del mismo para tratar de prevenirlos.

No existe información acerca de la asociación de nefropatía crónica del injerto y desarrollo de antigenemia positiva en pacientes con riesgo intermedio por CMV.

Debido a la cantidad de trasplantes que se realiza el INCMNSZ, esta institución es parte importante del programa de trasplantes a nivel nacional. Es fundamental sustentar mejor los protocolos de manejo preventivo y terapéutico en subgrupos especiales, que permita conocer mejor los desenlaces de sus pacientes pos trasplantados.

Por lo anterior se propone conocer la asociación entre la antigenemia pp-65 de CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con riesgo intermedio de CMV.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación entre antigenemia pp65-CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con trasplante renal de riesgo intermedio-CMV?



## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIO**

Determinar si existe asociación entre la antigenemia pp65-CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con trasplante renal de riesgo intermedio de CMV.

### **SECUNDARIOS**

1. Describir la prevalencia de infección por CMV y enfermedad por CMV en pacientes pos trasplantados con riesgo intermedio por CMV.
2. Conocer la prevalencia de nefropatía crónica en los pacientes con riesgo intermedio por CMV.
3. Definir si existe asociación entre la antigenemia por CMV y la mortalidad en los pacientes pos trasplantados con riesgo intermedio de CMV.

## **HIPÓTESIS**

**H1:** Existe asociación positiva entre antigenemia pp65-CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con trasplante renal de riesgo intermedio-CMV.

**H0:** No existe asociación entre antigenemia pp65-CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto en pacientes con trasplante renal de riesgo intermedio-CMV.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Se realizó el estudio con los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ); un centro de referencia de tercer nivel de atención médica situado en la Ciudad de México. El Instituto atiende casi en exclusividad población adulta (mayor de 18 años).

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tomando en cuenta 20% de desarrollo de nefropatía crónica en pacientes pos trasplantados, con un margen de error 5% y 95% de intervalos de confianza, se obtiene un tamaño de muestra recomendado de 72 sujetos.

Se empleó una cohorte histórica que incluyó a todos los pacientes que fueron trasplantados de riñón en el INCMNSZ con riesgo intermedio por CMV dentro del período de inclusión de enero de 2001 a enero de 2004.

### DEFINICIÓN DE LA UNIDADES DE OBSERVACIÓN

La información de las variables estudiadas y sus características se obtuvieron a partir de la base de datos ya creada con la cohorte histórica de los pacientes pos trasplantados con riesgo intermedio de CMV del 2001 a 2004 y se completó el seguimiento hasta el 2012 con información de los expedientes médicos encontrados en el archivo clínico del INNSZ.

### DISEÑO

Se trató de un estudio observacional, de cohorte, retrospectivo.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Criterios de inclusión

- Pacientes  $\geq 18$  años con registro en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- Pacientes pos trasplantados renales en el INNSZ en el período de 2001-2004 independientemente la causa de la enfermedad renal crónica
- Cumplir criterios de riesgo intermedio para infección por CMV

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con trasplantes múltiples de órgano sólido diferente a riñón

#### Criterios de eliminación

- Pacientes que no tenían los datos completos en el expediente clínico

### MEDIDAS DE DESENLACE

El desenlace principal del estudio es el desarrollo de nefropatía crónica del injerto.

Se consideró que el paciente presentó nefropatía crónica del injerto cuando se encontró:

- Deterioro de la función renal
- Criterios diagnósticos de nefropatía crónica documentados por la clasificación de Banff en la biopsia renal

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

### Variables independientes

<i>Variable</i>	<i>Tipo</i>	<i>Unidad</i>	<i>Definición operacional</i>
Fecha de trasplante	Cuantitativa	Número (dd.mm.aaaa)	Fecha de realización de trasplante renal.
Género	Cualitativa nominal	Masculino o Femenino	Género de acuerdo al asignado al nacimiento.
Edad	Cuantitativa numérica continua	Número Años (1-100)	Años transcurridos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de ingreso al protocolo.
Creatinina	Cuantitativa numérica continua	Número (mg/dL)	Valor de creatinina sérica de acuerdo al laboratorio central.
Infección por CMV	Cualitativa	Sí o No	Antigenemia positiva para CMV detectada por pp65.
Enfermedad por CMV	Cualitativa	Sí o No	Presentación clínica compatible (colitis, neumonitis, hepatitis, retinitis, entre otras), con antigenemia positiva para CMV y respuesta al tratamiento específico.

### Variables dependientes

<i>Variable</i>	<i>Tipo</i>	<i>Unidad</i>	<i>Definición operacional</i>
Nefropatía crónica del injerto	Cualitativa	Sí o No	Criterios diagnósticos de nefropatía crónica de acuerdo a lo establecido por el sistema de Banff en la biopsia renal.
Depuración de Creatinina en 6 años de seguimiento postrasplante	Cuantitativa numérica continua	Número con dos decimales mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Tasa de filtración glomerular estimada de acuerdo a la definición de MDRD, hasta el 2011.

Depuración de creatinina por CKD-EPI	Cuantitativa numérica continua	Número con dos decimales	Tasa de filtración glomerular estimada de acuerdo a la definición de CKD-EPI a partir del 2011.
Desenlace	Cualitativa nominal	Vivo con injerto funcionando. Muerto con injerto funcionando. Muerto sin injerto funcionando. Retorno a diálisis. Pérdida de seguimiento.	Desenlace del paciente pos trasplantado de acuerdo a los registros del expediente.
Mortalidad	Cualitativa	Sí o No	Cese definitivo e irreversible de las funciones vitales, definido con la presencia del certificado de defunción.

#### MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información se recolectó a partir de la base de datos de la cohorte histórica de pacientes trasplantados de riñón con riesgo intermedio para infección por CMV, a su vez, los datos obtenidos de manera retrolectiva (expediente clínico) y prolectiva (directamente del paciente).

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó inicialmente estadística descriptiva. Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar. En caso contrario, se expresaron como medianas y mínimos y máximos o intervalos intercuantiles (IQR), según se consideró conveniente. Las variables categóricas se describieron como porcentajes.

El desenlace primario fue el desarrollo de nefropatía crónica del injerto y su asociación con antigenemia por CMV, la cual se calculó utilizando la prueba de Chi<sup>2</sup>, en el contexto de que se tratan de variables cualitativas.

Se considerará un valor de  $p$  estadísticamente significativo  $< 0.05$ .

Se calcularon curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

La información se procesó en el paquete estadístico SPSS 23.0.

## RESULTADOS

Se encontraron 99 pacientes trasplantados renales del período 2001-2004, de los cuales el 45.5% fueron mujeres y el 54.4% hombres. La mayoría de los trasplantes realizados fue de donador vivo relacionado (75.8%), con el trasplante de donador cadavérico en segundo lugar (16.5%). Más de la mitad de los pacientes compartieron al menos un haplotipo (60.6%).

En el período de seguimiento se encontró infección por CMV en 30.3% de los pacientes, de los cuales únicamente el 3% desarrolló enfermedad.

De los pacientes trasplantados, más de la mitad desarrolló nefropatía crónica del injerto documentada por biopsia del injerto renal (54.5%). Únicamente 15.2% de los pacientes no fueron sometidos a biopsia. Sólo 8 pacientes requirieron más de 6 biopsias.

Entre la población de estudio, más de la mitad de los pacientes se encontró vivo con injerto funcionando (56.1%) al término del seguimiento. El 14.6% de los pacientes retornaron a diálisis durante el período de seguimiento y el 27% perdieron seguimiento durante los años de revisión.

Se reportaron dos muertes (2.2%), una de ellas con injerto funcionando y otra sin injerto funcionando. Las causas de fallecimiento, de acuerdo al certificado de defunción, en el primer caso fue infarto agudo de miocardio y en el segundo, histoplasmosis diseminada.

Lo descrito anteriormente se puede observar en tabla 1.

Hubo pérdida de datos (pacientes que fueron eliminados) en el 10.1% de la cohorte.

*Tabla 1. Tabla de estadística descriptiva de frecuencia de la población en estudio.*

Características de la población	n (%)	Valores perdidos/ eliminados
Sexo		
Mujeres	45 (45.5%)	0
Hombres	54 (54.5%)	
Tipo de trasplante		
Trasplante renal donador cadavérico	15 (16.5%)	8 (8.1%)
Trasplante renal donador vivo relacionado	69 (75.8%)	
Trasplante renal donador vivo emocionalmente relacionado	7 (7.7%)	
Haplotipos		
0	32 (34.8%)	7 (7.1%)
1	51 (55.4%)	
2	9 (9.8%)	
Infección por CMV		
Sí	30 (30.3%)	0
No	69 (69.7%)	

Enfermedad por CMV		
Sí	3 (3%)	0
No	96 (97%)	
Nefropatía crónica del injerto		
Sí	54 (54.5%)	15 (15.2%)
No	30 (30.3%)	
Desenlace		
Vivo con injerto funcionante	50 (56.1%)	10 (10.1%)
Muerto con injerto funcionante	1 (1.1%)	
Muerto sin injerto funcionante	1 (1.1%)	
Retorno a diálisis	13 (14.6%)	
Pérdida de seguimiento	24 (27%)	
Mortalidad		
Sí	2 (2.2%)	10 (10.1%)
No	87 (97.8%)	

La edad media al momento del trasplante en esta población fue de 33 años (15-68 años, DS  $\pm$ 11.7). El promedio de creatinina posterior al trasplante fue de 1.25 mg/dL (0.6-3.2 mg/dL, DS  $\pm$ 0.4) y al momento del desenlace estudiado, de 2.6 mg/dL (0.6-17.7, DS  $\pm$ 3.5).

El número de biopsias de injerto promedio fue de 2.53 por paciente (0-10, DS  $\pm$ 2.096). Sólo 15 pacientes (15.2%) no fueron sometidos a biopsia del injerto.

El desarrollo de nefropatía crónica del injerto determinada por el reporte de las biopsias renales se documentó en una media de 40 semanas a partir del trasplante (3-117 semanas, DS  $\pm$ 31.475).

Lo anterior se puede observar gráficamente en la tabla número 2.

*Tabla 2. Estadística descriptiva de medidas de tendencia central de la población.*

Variable	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad al trasplante	99	33.09 años	11.749	15	68
Creatinina basal post trasplante	91	1.257 mg/dL	0.4106	0.6	3.20
Creatinina al momento del diagnóstico de nefropatía crónica del injerto	89	2.607 mg/dL	3.5588	0.6	17.7
Número de biopsias renales	99	2.53 biopsias	2.096	0	10
Tiempo a desarrollo de nefropatía crónica	53	40 semanas	31.475	3	117

En la tabla 3 podemos observar el tiempo transcurrido para establecerse el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto, de acuerdo al tipo de trasplante renal, en la que podemos observar que el injerto del trasplante renal de donador fallecido tiene menor supervivencia, con tiempo medio al desarrollo de nefropatía crónica del injerto de 26 semanas en comparación con 41 y 39 semanas de los trasplantes de donador vivo relacionado y emocionalmente relacionado, respectivamente.

*Tabla 3. Estadística descriptiva: Nefropatía crónica del injerto de acuerdo al tipo de trasplante renal.*

Tipo de trasplante renal	Tiempo a nefropatía crónica del injerto				
	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Trasplante renal de donador cadavérico	6	26.00	12.227	12	40
Trasplante renal de donador vivo relacionado	44	41.68	32.554	3	117
Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado	4	39.00	37.585	6	82

En la tabla 4 se muestra la evolución de la función renal estimada a través de MDRD y depuración de creatinina. A través de los años de seguimiento, se encontró que la ecuación del estudio MDRD siempre estuvo por debajo de 65 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, con valor más bajo al décimo segundo año de seguimiento, siendo de 49.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. La media de CKD-EPI más baja se encontró también en el último año de seguimiento con 56.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

*Tabla 4. Estadística descriptiva de medidas de tendencia central en donde se describen los valores de MDRD y CKD-EPI a través de los años de seguimiento.*

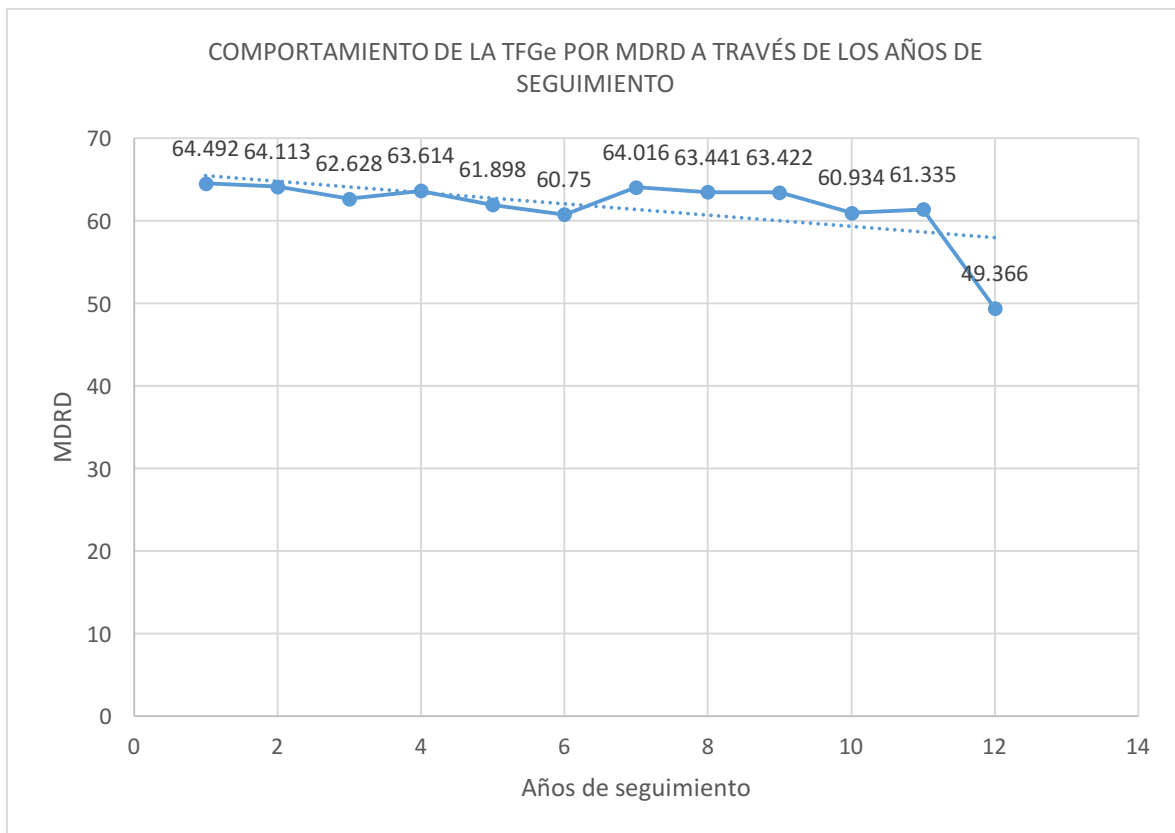
Variable	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
MDRD 1er año	87	64.492	19.367	16.6	110.3
MDRD 2º año	87	64.113	22.0968	3.8	133.9
MDRD 3º año	83	62.628	21.1776	4.3	153.2
MDRD 4º año	80	63.614	18.9676	9.5	104.0
MDRD 5º año	80	61.898	19.0179	8.0	101.6
MDRD 6º año	74	60.750	21.0137	5.8	105.3
MDRD 7º año	67	64.016	21.0435	4.7	116.5
CKD-EPI 7º año		67.373	22.7107	4.4	114.6



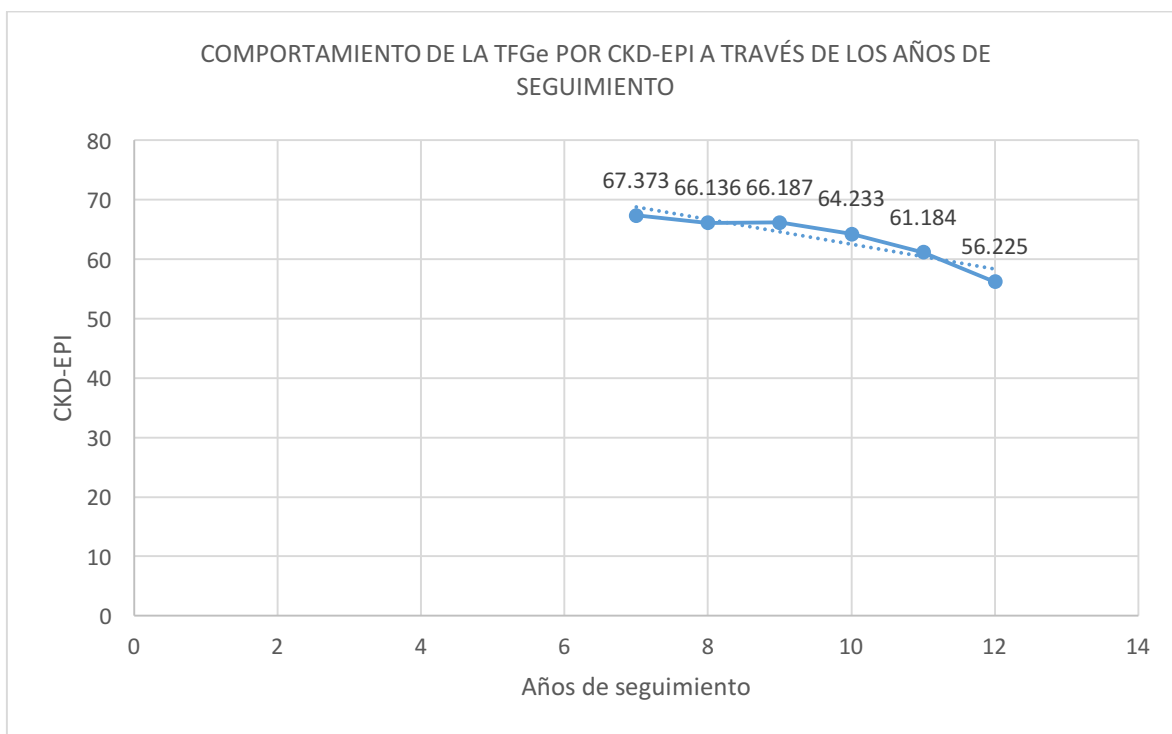
MDRD 8º año	66	63.441	24.8471	4.2	134.9
CKD-EPI 8º año		66.136	25.8618	4	120.6
MDRD 9º año	60	63.422	25.0969	6.2	121.6
CKD-EPI 9º año		66.187	26.2466	5.9	118.9
MDRD 10º año	43	60.934	21.1006	11.8	99.8
CKD-EPI 10º año		64.233	23.3901	11.5	107.2
MDRD 11º año	20	61.335	25.4475	8.4	111.5
CKD-EPI 11º año		61.184	28.0079	8.3	111.5
MDRD 12º año	4	49.366	13.3857	32.7	67.1
CKD-EPI 12º año		56.225	13.3320	41.1	72.9

En las gráficas 1 y 2 se muestran los valores previos agregando la línea de tendencia de la función renal a través del tiempo de observación.

Gráfica 1. Media (azul) y línea de tendencia (gris) de MDRD a través de los años de observación



Gráfica 2. Media (azul) y línea de tendencia (gris) de CKD-EPI del 7º a 12º año de observación



En el período estudiado, la mortalidad fue de 2.2% (2 casos). Se realizó el análisis de asociación de infección por CMV y mortalidad a través de una prueba exacta de Fisher, con valor de  $p=0.499$ . De hecho podemos observar que los dos fallecidos no tuvieron infección o enfermedad por CMV. Lo anterior se puede observar en la tabla de contingencia número 5.

Tabla 5. Asociación de la presencia de infección por CMV y mortalidad.

		Mortalidad			Prueba exacta de Fisher
		No	Sí	Total	
Infección por CMV	No	61 (96.8%)	2 (3.2%)	63 (100%)	0.499
	Sí	26 (100%)	0 (0%)	26 (100%)	
	Total	87 (97.8%)	2 (2.2%)	89 (100%)	

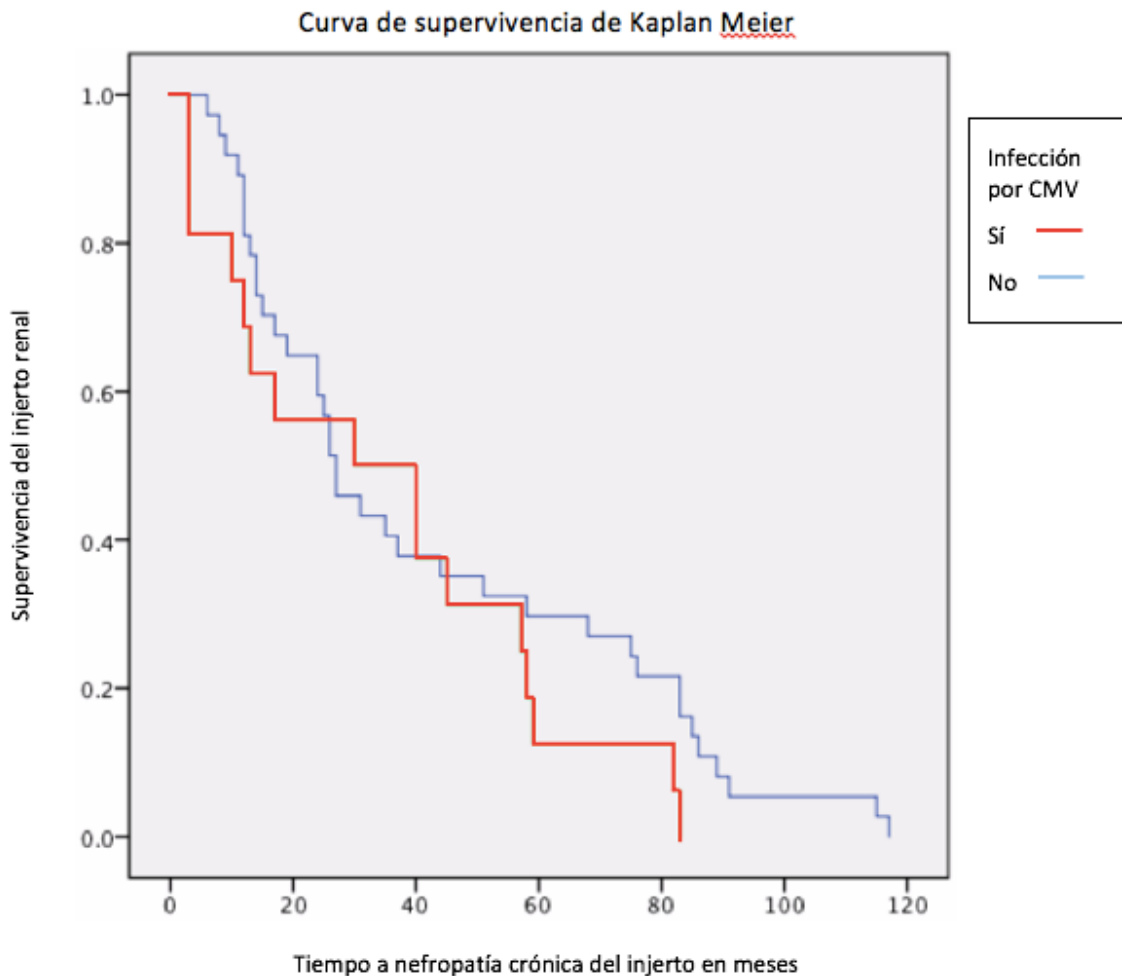
Se realizó un análisis de asociación por  $\chi^2$  para determinar si existe una relación entre la presencia de infección por CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto renal, encontrándose que no existe asociación significativa,  $p=0.089$ . Lo anterior se puede observar en la tabla 6.

Tabla 6. Asociación entre la presencia de infección por CMV y desarrollo de nefropatía crónica del injerto.

		Nefropatía crónica del injerto				Prueba Chi <sup>2</sup>
		No	Sí	Sin biopsia	Total	
Infección por CMV	No	22 (31.9%)	37 (53.6%)	10 (14.5%)	69 (100%)	0.089
	Sí	9 (30.0%)	16 (53.3%)	5 (16.7%)	30 (100%)	
	Total	31 (31.3%)	53 (53.5%)	15 (15.2%)	99 (100%)	

Se realizó análisis de supervivencia a través de curvas Kaplan-Meier para desarrollo en meses de nefropatía crónica del injerto posterior al trasplante renal con el factor de infección por CMV. Lo encontrado se puede observar en la Gráfica 3. De acuerdo a esta gráfica, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de población estudiados y desarrollo de nefropatía crónica.

Gráfica 3. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de infección por CMV y desarrollo de nefropatía crónica del injerto.



No se pudieron realizar curvas de supervivencia Kaplan Meier de nefropatía crónica y mortalidad, ya que sólo se encontraron dos muertes en esta cohorte histórica.

## DISCUSIÓN

El trasplante de órgano sólido es actualmente una de las mejores opciones terapéuticas para tratar una variedad de enfermedades terminales. La supervivencia posterior al trasplante ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas<sup>35,36</sup>. Lo anterior se debe, por una parte a la mejora en el régimen de inmunosupresión que han reducido las tasas de rechazo agudo y, por otro lado, a la mejoría en la técnica quirúrgica<sup>37</sup>. Por otra parte, la prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas han permitido que los receptores de trasplante puedan tolerar un régimen inmunosupresor más intenso y eficaz<sup>38</sup>.

De hecho, en relación a lo anterior, la mortalidad de nuestra población se reportó en 2.2% a 10 años, lo cual pudiera representar la mejoría en supervivencia reportada, sin embargo no corresponde a la mortalidad registrada en la bibliografía. En un estudio prospectivo de cohorte basado en el Registro de Trasplantes de Inglaterra (UK Transplant Registry) donde incluyeron pacientes receptores de primer trasplante de órgano sólido de 1987-2007, se estudió el impacto de CMV en la mortalidad a largo plazo. Este estudio reportó que en pacientes pos trasplantados renales con riesgo intermedio tuvieron una mortalidad a 10 años de 29.1% y 26.6% para D+/R+ y D-/R+, respectivamente<sup>47</sup>. Lo anterior corresponde a lo reportado en otros estudios como los de Johnson et al., Savva et al. y Simanek et al., quienes refieren una mortalidad entre 29-42%<sup>52, 53, 54</sup>. La causa de la mortalidad tan baja a 10 años pudiera estar en relación al tamaño de muestra. Por el diseño retrospectivo del estudio no existe la posibilidad de haber tenido influencia en los desenlaces a través del seguimiento o tratamiento. Además existe un 27% de pacientes que perdieron seguimiento, por lo que se pudiera especular que si fallecieron tendríamos una mortalidad de 29%, que es similar a la reportada.

La relación entre infección por CMV y mortalidad por todas las causas y de causa cardiovascular continúa siendo controvertido<sup>47,52</sup>. En nuestro estudio por la tasa de mortalidad encontrada, no tuvimos una asociación estadísticamente significativa a pesar de los años de seguimiento. Además, al no ser uno de los desenlaces buscados en los objetivos de nuestro estudio, no se puede concluir con los resultados si existe asociación entre infección por CMV y la presencia de efectos cardiovasculares.

A pesar de los avances en los desenlaces a corto plazo posterior al trasplante, la supervivencia a largo plazo del injerto sólo ha mejorado de forma mínima en el mismo período de tiempo. En un registro de trasplante en los Estados Unidos, la tasa anual de falla del injerto a 5-10 años posterior al trasplante cambió entre 1989 y 2009, respectivamente de 4.7 a 4.3% para hígado, de 10.9 a 10.1% para pulmón y de 6.4 a 5.1% para corazón. Resultados similares se han encontrado en trasplante de riñón<sup>39,40,55</sup>. De hecho en un estudio epidemiológico en los Estados Unidos se describieron las vidas medias de 252,910 pacientes que recibieron trasplante renal en el periodo comprendido de 1989-2009 y se encontró que la vida media del injerto para TRDC fue 6.6 años en 1989, que aumentó a 8 años en 1995 y a 8.8 años para el 2005. En pacientes de bajo riesgo como aquellos pos trasplantados de TRDVR la vida media no cambió significativamente, siendo de 11.4 años en 1989 y 11.9 años en 2005. De nuevo, estos autores concluyen que la mejoría de la vida media del injerto se debe a avances en la supervivencia a corto plazo.<sup>40</sup>

Como podemos observar la supervivencia de nuestra cohorte histórica es muy diferente a la reportada en Estados Unidos, con un tiempo para desarrollo de nefropatía crónica del injerto de 40 semanas, lo que indica que nuestros pacientes desarrollan disfunción del injerto en menos de un año del trasplante. Dado lo anterior, es importante sustentar mejor nuestras prácticas de trasplante e inmunosupresión, así como el respectivo análisis de los factores de riesgo que llevan a nuestros pacientes a este desenlace.

Asimismo, tal y como está descrito, los pacientes que tuvieron más tiempo para desarrollo de nefropatía crónica fueron aquellos que recibieron un trasplante renal de donador vivo relacionado a diferencia de aquellos de donador cadavérico.<sup>37,43</sup>

La incidencia, significancia clínica y los factores de riesgo de disfunción crónica del injerto dependen del tipo de injerto involucrado. Además las definiciones han evolucionado con el tiempo, lo que puede explicar las diferencias en estas tasas y en los factores de riesgo que se han encontrado en distintos estudios, particularmente en relación a infección y disfunción del injerto. En trasplante renal, el

síndrome de disfunción crónica del injerto también se conoce como rechazo crónico, nefropatía crónica del injerto, lesión crónica del injerto y disfunción crónica del injerto renal. Aunque la incidencia de la misma puede variar de acuerdo a la definición usada, se ha estimado que representa la segunda causa de pérdida del injerto y es responsable del 30% de estas pérdidas (siendo la primera causa muerte con injerto funcionando).<sup>41</sup> Asimismo, se ha descrito que la frecuencia de pérdida del injerto continúa siendo excesiva. Se estima que el 7% de los trasplantes renales fallarán cada año en Canadá y Estados Unidos, de los cuales el 50% será debido a muerte del paciente y el resto por pérdida de la función.<sup>42</sup>

En el presente estudio encontramos una frecuencia de 54.5% de nefropatía crónica del injerto, muy superior a la reportada en la bibliografía. Además, la disfunción crónica del injerto fue la primera causa de pérdida del mismo, con una una tasa de retorno a diálisis de 14.6% y una mortalidad a 10 años muy baja. Los resultados encontrados pudieran estar en relación al tamaño de muestra y el tipo de diseño del estudio. Asimismo este estudio corresponde a una cohorte de pacientes de un país en vías de desarrollo, por lo que se debe considerar la influencia del esquema de inmunosupresión administrado, la cobertura del sistema de salud para acceder a medicamentos y el seguimiento ambulatorio como factores potencialmente contribuyentes al desarrollo de nefropatía crónica del injerto. Lo anterior, es un rubro que no fue analizado en este estudio.

Un factor muy bien descrito que está involucrado en el desarrollo de disfunción crónica del injerto es el desarrollo de rechazo agudo celular o humoral<sup>43</sup>. No fue el objetivo del estudio, sin embargo encontramos un 32% de los pacientes con rechazo agudo (7.1% temprano y 25% tardío) y tal como está reportado en la bibliografía disponible con una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de nefropatía crónica del injerto ( $p=0.044$ ).

Como se comentó anteriormente los mecanismos de disfunción crónica del injerto pueden clasificarse en factores inmunológicos y en factores no inmunológicos, entre los que se encuentran las infecciones. Las enfermedades infecciosas posterior a un trasplante de órgano sólido son una causa significativa de morbilidad y disminución de la supervivencia del injerto y del paciente; sin embargo, la influencia de la infección en el desarrollo de disfunción crónica del injerto no está completamente descrita.<sup>43</sup>

Algunas infecciones virales parecen afectar la función del injerto al inducir daño directo al tejido y una lesión inmunológica, incluyendo rechazo agudo. En particular, esto se ha observado en la infección por CMV en todos los receptores de trasplante de órgano sólido y en la infección por virus BK en los receptores de trasplante renal.<sup>43</sup>

Las infecciones por CMV, virus BK y VHC puede desencadenar lesión del injerto al producir citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), y factores de crecimiento profibróticos y vasculopáticos, como TGF- $\beta$  y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), los cuales inducen proliferación fibroblástica con un efecto directo en el desarrollo de disfunción crónica del injerto<sup>43</sup>. La invasión bacteriana del tracto urinario en los receptores de trasplante renal puede causar una respuesta inflamatoria y activación de citocinas que contribuye a la disfunción del injerto<sup>44</sup>.

La principal evidencia de los efectos deletéreos del CMV en la función del injerto es la asociación de entre el estatus serológico del donador y el receptor y los desenlaces. Los pacientes con alto riesgo de replicación por CMV y enfermedad (D+/R-) se han asociado consistentemente con menos tiempo de función y supervivencia del injerto, a comparación con el grupo control de bajo riesgo (D-/R-)<sup>45,46,47</sup>. Este efecto se ve a pesar del desarrollo de infección o enfermedad por CMV, sugiriendo el rol de replicación de bajo nivel en la función del injerto renal<sup>47</sup>. Los pacientes con riesgo intermedio de CMV tienen alto riesgo de presentar este tipo de replicación del virus post trasplante, ya que tienen serologías positivas pre trasplante (D+/R+ y D-/R+).

Existe evidencia que apoya los efectos benéficos del uso de profilaxis antiviral para CMV con la finalidad de mejorar la función y la supervivencia del injerto en los receptores de trasplante de órgano sólido<sup>42</sup>. Datos del estudio colaborativo de trasplante (Collaborative Transplant Study) han demostrado mejoría de la supervivencia del injerto con la profilaxis antiviral (disminuyendo la tasa de pérdida del injerto de D+/R- a la tasa observada en riesgo intermedio D+/R+)<sup>48</sup>. Un estudio reciente de una cohorte de trasplantes Suizo (Swiss Transplant Cohort Study, STCS) sugiere que a pesar del uso universal de las terapias de profilaxis antiviral, el estatus seropositivo de CMV continúa asociándose con tasas altas de

rechazo agudo por biopsia, a comparación con los pacientes de bajo riesgo D-/R-<sup>46</sup>. Finalmente, aunque los pacientes con enfermedad por CMV establecida parecen tener mayor impacto en la función renal, algunos estudios han demostrado que la replicación asintomática del virus también se asocia con disfunción crónica del injerto<sup>49</sup>. Además, se ha reportado que después de dos años del trasplante, a pesar del uso del valganciclovir, las tasas de rechazo crónico fueron similares en pacientes de bajo riesgo y pacientes con riesgo intermedio y alto, por lo que se propone que la profilaxis con este medicamento retrasa, pero no previene el rechazo<sup>46</sup>.

En la población incluida en el presente estudio, que incluyó únicamente pacientes con riesgo intermedio, se reportó una tasa de infección por CMV de 30.3%. Esta frecuencia es mucho menor que la encontrada en el estudio de cohorte de trasplantes multicéntrico realizado en Suiza del 2008-2012, en donde se incluyeron 1,414 pacientes con trasplante renal, de corazón, pulmón e hígado y quienes encontraron una tasa de  $41\% \pm 3$  y  $52\% \pm 2$  en los pacientes D-/R+ y D+/R+, respectivamente.<sup>46</sup> La diferencia en frecuencias podría explicarse debido a que se trata de poblaciones diferentes y se incluyeron otro tipo de trasplantes (no únicamente renal). Además no están descritas en el estudio las prácticas de profilaxis. Debido a lo reportado anteriormente que relaciona la replicación de CMV con el desarrollo de nefropatía crónica y desenlaces, aún no está bien establecido cuál es el tiempo ideal de profilaxis antiviral, particularmente en pacientes de riesgo intermedio, y si prolongar el tiempo de tratamiento realmente representa un cambio en los desenlaces.

Estudios han reportado que sin la profilaxis antiviral adecuada la enfermedad por CMV sintomática se puede observar hasta en un 8% de los pacientes postransplantados renales; sin embargo, estudios previos la calculaban entre un 10-60%<sup>7,10</sup>. La incidencia de enfermedad por CMV en un paciente de riesgo bajo es menor 5%<sup>7</sup>. Sin embargo la frecuencia de esta enfermedad en pacientes con riesgo intermedio no está bien descrita. Nuestra población documentó una frecuencia de 3% de enfermedad por CMV, que es similar a la descrita en pacientes con riesgo bajo.

En nuestra cohorte histórica no encontramos asociación entre la infección o enfermedad por CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto ( $p=0.089$ ). Lo anterior no representa lo que se ha descrito en la mayoría de los estudios<sup>45,46,47</sup>; sin embargo correlaciona con un estudio retrospectivo, observacional, de cohorte histórica publicado por San-Juan R, et al. que incluyó 162 pacientes pos trasplantados de órgano sólido (riñón e hígado) del 2003-2005 con seguimiento a 71 meses. En esta población, en donde se incluyeron todos los pacientes con todos los riesgos de CMV, los autores reportaron una tasa de disfunción del injerto en trasplante renal de 51% y pérdida del injerto de 10.6% (muy similar a la nuestra, con disfunción del injerto en 54.5% y pérdida del injerto 14.6%). Al igual que nuestra población, los autores fallaron en demostrar una asociación significativa entre la infección temprana por CMV y la función del injerto a largo plazo (nefropatía crónica o pérdida del injerto), siendo el rechazo agudo del injerto el único factor independiente con disfunción crónica del injerto en pos trasplantados renales.<sup>18</sup>

En los pacientes pos trasplantados, la depuración de creatinina estimada se mantuvo por arriba de 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> hasta el noveno año post trasplante, momento en el que inició una disminución progresiva. En un estudio de Gourishankar S et al., se realizó el seguimiento de 429 pacientes pos trasplantados renales de donador cadavérico encontrándose una tasa de disminución de la función renal de  $-1.4 \pm 0.5$  mL/min por año, con TFGe  $64.6 \pm 1.1$  mL/min a los 6 meses post trasplante y que fue similar cada año en la década de 1990-2000. Sin embargo, encontraron una mejoría en los últimos años, particularmente posterior a 1997 ( $+3.5$  mL/min por año). Lo anterior lo atribuyeron a mejoría en la terapia inmunosupresora, en el manejo posquirúrgico y en el control antihipertensivo. La infección por CMV y el estatus serológico donador-receptor no se asoció independientemente con el descenso de la función renal<sup>51,41</sup>. En nuestro grupo de pacientes, encontramos una TFGe al año similar de  $64.4$  mL/min  $\pm 19.9$ , sin una mejoría de la tasa de descenso de la función renal en los últimos años. Lo anterior podría deberse a que la cohorte inició en 2002 a comparación de 1990, con diferencias en la terapia inmunosupresora y a que incluimos otro tipo de pacientes (TRDVR y TRDVER), así como el tamaño de la muestra.

La fortaleza del estudio es que a esta cohorte histórica se le dio un seguimiento de 120 meses, que es un tiempo mucho mayor a comparación con otros estudios similares. Además, en este estudio únicamente se incluyeron pacientes con riesgo intermedio por CMV, en los cuales no hay información disponible acerca de desenlaces.

Nuestro diseño de estudio tiene varias limitaciones. Aunque el seguimiento de los pacientes es mayor que en otros estudios con un enfoque similar, esto se ha logrado a expensas de una cohorte con un número relativamente pequeño de pacientes, lo cual evita que podamos confirmar de forma estadísticamente significativa algunos de nuestros resultados.

Por otro lado, existen diferentes ensayos de laboratorio para hacer el diagnóstico y diferentes estándares entre institución. En nuestro hospital, se utilizó antigenemia para pp65 de tamizaje y carga viral por PCR.

Por otra parte, la definición de deterioro en la función renal ha cambiado con el tiempo. El estándar de referencia es la tasa de filtración glomerular mediante aclaramiento de inulina, sin embargo una opción más sencilla es el cálculo mediante ecuaciones de estimación que se basan en datos sencillos como sexo, raza, edad y creatinina sérica. Las clasificaciones de deterioro de la función renal han ido evolucionado con el tiempo (KDOQI y KDIGO) y en nuestro estudio utilizamos dos fórmulas para la estimación de la tfg, MDRD y CKD-EPI, lo que pudiera ofrecer diferencias en el diagnóstico. No fue posible clasificar a los pacientes de acuerdo a KDIGO, debido a que no contamos con los valores de albuminuria de 24 horas en todos los pacientes. Asimismo, los esquemas de profilaxis antiviral han evolucionado con el tiempo, lo que podría también representar un factor confusor.

En conclusión, en esta población de pacientes con riesgo intermedio de CMV pos trasplantados renales no se encontró asociación entre la presencia de infección por CMV y desarrollo de nefropatía crónica del injerto. Se requieren estudios clínicos prospectivos grandes para corroborar la información obtenida.



## **CONCLUSIONES**

En esta cohorte histórica de pacientes pos trasplantados renales con riesgo intermedio para infección y enfermedad por citomegalovirus no se encontró asociación entre la presencia de infección por CMV y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto.

La información obtenida no es suficiente para realizar cambios en las prácticas de inmunosupresión. Se deben realizar otros estudios prospectivos grandes para resolver esta interrogante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanociv I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplan recipients. *The Scientific World Journal* 2012; 36: 1-18. Doi:10.1100/2012/820621.
2. Streblow DN, Orloff SL, Nelson JA. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus. *Current Opinion in Immunology* 2007; 19: 577-582.
3. Ortega F, coordinador. *Trasplante renal*. 2ª ed. México: Editorial Panamericana: 2007.
4. Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 711-721.
5. Fitzgerald JT, Gallay B, Taranto SE, McVicar JP, Troppmann C, Chen X, et al. Pretrasplant recipient cytomegalovirus seropositivity and hemodialysis are associated with decreased renal allograft and patient survival. *Transplantation* 2004; 77: 1405-1411.
6. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 875-882.
7. Halloran PF, Bromberg JS, Fairchild RL, Feng S, Kaplan B, Barr ML, et al. KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Trasplant* 2009; 9 (3): S1-S131.
8. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DN, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-756.
9. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney trasplant recipients: Incidence, clinical profile and risk factors. *Transplant Proc* 2012; 44: 694-700.
10. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66: 329-337.
11. Linares L, Sanclémonte G, Cervera C, Hoyo I, Cofán F, Ricart MJ, et al. Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ trasplant patients. *Trasplant Proc* 2011; 43: 2145-2148.
12. Boratynska M, Banasik M, Watorek E, Patrzalek D, Szyber P, Klinger M. Influence of cytomegalovirus disease on early and late graft function. *Transplant Proc* 2006; 38: 147-150.
13. Tong W, Bakran A, Peiris M, Muir P, Herrington S. The association of viral infection and chronic allograft nephropaty with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74(4): 576-578.
14. Solà R, Díaz JM, Guirado L, Ravella N, Vila L, Sainz Z, et al. Significance of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1753-1755.
15. Soule JL, Streblow DN, Andoh TF, Kreklywich CN, Orloff SL. Cytomegalovirus accelerates chronic allograft nephropathy in a rat renal transplant model with associated provocative chemokine profiles. *Transp Proc* 2006; 38: 3214-3220.
16. Dzabic M, Rahbar A, Yaiw KC, Naghibi M, Religa P, Fellström B, et al. Intragraft cytomegalovirus protein expression is associated with reduced renal allograft survival. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (10): 969-976.
17. Herrera GA, Alexander RW, Cooley CF, Luke RG, Kelly DR, Curtis JJ, et al. Cytomegalovirus glomerulopathy: A controversial lesión. *Kidney Int* 1986; 29: 725-733.
18. San-Juan R, De Dios B, García-Reyne A, Fernández-Ruiz M, Lumbreras C, López-Medrano F, et al. Limited impact of cytomegalovirus infection in the long-term outcome of renal and liver transplant. *J Clin Virol* 2013; 56: 316-322.
19. Valantine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endotelial injury leading to transplant ateroma. *Transplantation* 2003; 76: 891.
20. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, Popma JJ, Yu ZX, Finkey T, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624.
21. Courivaud C, Bamoulid J, Chalopin JM, Gaiffe E, Tiberghien P, Saas P, et al. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney trasplant recipients. *J Infect Dis* 2013; 207: 1569-1575.
22. Calihier J-F, Laplante P, Hébert M-J. Endothelial apoptosis and chronic transplant vasculopathy: Recents results, novel mechanisms. *Am J Transplant* 2006; 6: 247-253.

23. Ozdemir FN, Akgul A, Altunoglu A, Bilgic A, Arat Z, Haberal M. The association between cytomegalovirus infection and atherosclerotic events in renal trasplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 990-992.
24. Kloover JS, Soots AP, Krogerus LA, Kauppinen HO, Loginov R, Holma KL, et al. Rat cytomegalovirus infection in kidney allograft recipients is associated with increased expression of intracelular adhesión molecul-1 vascular adhesión molecul-1, and their ligands leukocyte function antigen I and very late antigen-4 in the graft. *Transplantation* 2000; 69: 2641-7.
25. Soule JL, Streblow DN, Adhoh TF, Kreklywich CN, Orloff SL. Cytomegalovirus accelerates chronic allograft nephropathy in a rat renal trasplant model with associated provocative chemokine profiles. *Transplant Proc* 2006; 38: 3214-3220.
26. Krogerus L, Soots A, Loginov R, Bruggeman C, Lautenschlager I. CMV increases tubular apoptosis through the TNF $\alpha$  and TNF-R1 pathway in a rat model of chonic renal allograft rejection. *Trasplant Immunology* 2008; 18: 232-236.
27. Birk PE, Chavers BM. Does cytomegalovirus cause glomerular injury in renal allograft recipients? *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 813-814.
28. Giakoustidis D, Antoniadis A, Fouzas I, Sklavos A, Giakoustidis A, Ouzounidis N, et al. Prevalence and clinical impact of cytomegalovirus infection and disease in renal trasplantation: Ten years of experience in a single center. *Transplant Proc* 2012; 44: 2715-2717.
29. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventig cytomegalovirus disease in solid organ trasplant recipients. *Cochrane Database Sys Rev* 2008:CD003774.
30. Walker JK, Scholz LM, Scheetz MH, Gallon LG, Kaufman DB, Rachwalski EJ, et al. Leukopenia complicates cytomegalovirus prevention after renal trasplantation with alemtuzumab induction. *Transplantation* 2007; 83: 874-882.
31. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Tuncer M, Noronha IL, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganclivovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ trasplant recipients. *Am J Trasplant* 2007; 7: 2106-2113.
32. Asberg A, Jardina AG, Bignamini AA, Rollag H, Pescovitz MD, Gahlemann CC, et al. Effects of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ trasplant recipients. *Am J Trasplant* 2010; 10: 1881-1888.
33. Avery RK, Kaplan B. Immunosuppressive agents and CMV risk in the VICTOR study. *Am J Trasplant* 2010; 10: 1727-1728.
34. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ trasplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105-2115.
35. Kim WR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Schnitzler MA, Edwartd EB, et al. OPTN/ SRTR 2012 annual data report: Liver. *Am J Trasplant* 2014; 14 (Suppl 1): 69-96.
36. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA, et al. OPTN/ SRTR 2012 annual data repor: Kidney. *Am J Trasplant* 2014; 14 (Suppl 1): 11-44.
37. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long term outcomes after renal trasplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580-590.
38. Fishman JA. Infection in solid-organ trasplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-2614.
39. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long term does not mirror the dramatic short term success. *Am J Trasplant* 2011; 11 (6): 1226-1236.
40. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Trasplant* 2011; 11 (3): 450-462.
41. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograph dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3015-3026.
42. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, StableinD. Improved graft survival after renal trasplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.
43. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The Impact of infection on chronic allograft dysfunction and allograft survival after solid organ trasplantation. *Am J Trasplant* 2015; 15: 3024-3040.

44. Helanterä I, Egli A, Koskinen P, Lautenschlager I, Hirsch HH. Viral impact on long term kidney graft function. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 339-371.
45. Müller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol* 1998; 159: 1826-1829.
46. Stern M, Hirsch H, Cusini A, Van Denle C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation* 2014; 98 (9): 1013-1018.
47. Desasi R, Collet D, Watson CJ, Johnson PJ, Moss P, Neuberger J. Impact of cytomegalovirus on long-term mortality and cancer risk after organ transplantation. *Transplantation* 2015; 99 (9): 1989-1994.
48. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wright DG, Alexander GJ. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 30-35.
49. Opelz G, Döhler B, Ruhenstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4 (6): 928-936.
50. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 850-856.
51. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2387-2394.
52. Johnson RJ, Clatworthy MR, Birch R, Hammad A, Bradley JA. CMV mismatch does not affect patient and graft survival in UK renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 88: 72-82.
53. Savva Gm, Pachinio A, Kaul B, Morgan K, Huppert FA, Brayne C, et al. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in older population. *Aging Cell* 2013; 12: 381-287.
54. Simanek Am, Dowd JB, Pawalec G, Melzer D, Dutta A, Aiello AE. Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease related mortality in the United States. *Plos One* 2011; 6: e16103.
55. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long term renal allograft survival: Have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004; 4: 1289-1295.