

## ¿Tienen mayor tasa de infección y enfermedad por citomegalovirus durante el primer año postrasplante renal aquellos pacientes tratados con terapia anticipada en comparación con la profilaxis primaria?

Witzke O, Hauser IA, Bartels M, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation* 2012;93:61-8.

Análisis crítico: Laura Fuertes-Sánchez, Dolores Martínez-Esteban, Elena Gutiérrez-Vilchez, Domingo Hernández-Marrero  
Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11608

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico, con seguimiento a 12 meses.

### ■ Asignación

- Aleatorización mediante consulta telefónica, estratificados por centro y tratamiento de inducción en la inmunosupresión (OKT3 o timoglobulina).

### ■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

### ■ Ámbito

- 24 centros de Alemania y Austria.

### ■ Pacientes

- Pacientes adultos receptores de un injerto renal con riesgo intermedio para infección por citomegalovirus (CMV) (receptor IgG positiva y carga viral negativa).

**Criterios de inclusión:** leucocitos > 3500 células/ $\mu$ l, plaquetas > 105/ $\mu$ l y hemoglobina > 10 g/dl y tolerancia para medicación oral a los 14 días del trasplante.

Se excluyen los que eran hipersensibles a aciclovir, valaciclovir, ganciclovir o valganciclovir, o tenían mala absorción. Asimismo, no participaron embarazadas, lactantes o mujeres en riesgo de embarazo.

### ■ Intervenciones

297 sujetos fueron aleatorizados al grupo de profilaxis (146) o al de terapia anticipada (150).

**Grupo profilaxis:** valganciclovir 900 mg/día (450 mg x 2), comenzando el 14 día del postrasplante hasta completar 100 días. Se ajustó la dosis al aclaramiento de creatinina.

**Grupo de terapia anticipada:** inicio de tratamiento con test positivo (receptor con serología IgG positiva y PCR de CMV negativa).

Monitorización de cargas virales de CMV mediante el test Cobas® Amplicor CMV Monitor (Roche Diagnostics

GMbH, Germany) en los dos grupos:

- Primera y tercera semanas del trasplante.
- Cada 3 semanas entre la semana 6 y 28 del postrasplante.
- Cada 3 meses entre la semana 29 y 52, o con mayor frecuencia si clínicamente estaba indicado.

Resultado positivo  $\geq$  400 copias de ADN del virus. Inicio de tratamiento: acorde a la carga viral determinada.

**Dosis de tratamiento:** valganciclovir 1800 mg/día (900 mg x 2) durante al menos 14 días, hasta que la carga viral fuera  $\leq$  400 copias en 2 determinaciones separadas por una semana. Continuando con profilaxis secundaria, valganciclovir 900 mg/día durante 28 días. Cada infección fue tratada con dicha pauta seguida de la profilaxis. En pacientes con intolerancia a la vía oral se administró ganciclovir (2 dosis de 5 mg/kg/día).

**Enfermedad por CMV o ausencia de respuesta a valganciclovir:** ganciclovir intravenoso u otras terapias más apropiadas.

**Biopsia renal:** realizadas si no existía contraindicación médica, para documentar los episodios de rechazo siguiendo la clasificación de Banff 2003.

### ■ Variables de resultado

#### Variables de resultado primarias:

1. Infección por CMV: pacientes asintomáticos con carga viral medida por PCR  $\geq$  400 copias de DNA/ml.
2. Síndrome por CMV: síntomas inespecíficos y carga viral CMV positiva.
3. Enfermedad por CMV(a): con síndrome CMV y enfermedad tisular invasiva diagnosticada clínicamente y probada con biopsia.
4. Enfermedad por CMV(b): sin síndrome CMV pero con invasión tisular diagnosticada clínicamente y probada con biopsia.

#### Variables de resultado secundarias:

1. Viremia: PCR de CMV  $\geq$  400 copias de DNA/ml.

2. Aclaramiento de creatinina: calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault
3. Rechazo agudo: según los criterios BANFF 1997 (actualización de 2003).
4. Pérdida del injerto: incluida como pérdida del injerto la muerte.
5. Seguridad: efectos adversos serios, infecciones oportunistas raras, diabetes en el postrasplante, ausencia de respuesta a valganciclovir y muertes.

#### ■ Tamaño muestral



Los autores citan que el tamaño muestral se basó en el número de pacientes requeridos para encontrar una diferencia significativa entre la pérdida del injerto entre los grupos, si bien no se especifica el cálculo exacto del tamaño muestral.

#### ■ Promoción

No consta promotor ni declaración de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Solo se encontraron pequeñas diferencias en las características basales entre los dos grupos de tratamiento. Cabe destacar que había menos D-/R+ en el grupo de profilaxis comparado con el grupo de tratamiento anticipado y en el grupo que recibió profilaxis había una mayor proporción de donantes vivos. Además se encontraron diferencias en la causa de enfermedad renal, más evidente para las glomerulonefritis (13,7% de los pacientes que recibieron quimioprofilaxis frente a 26% que recibieron tratamiento anticipado).

**Tabla 1. Resultados: variable principal**

|  | Grupo quimioprofilaxis<br>(n = 146) | Grupo tratamiento anticipado<br>(n = 150) |
|--|-------------------------------------|---|
| <b>Infección por CMV n (%)</b>                   | 16 (11)                             | 58 (38,7)                                 |
| RR (IC 95%)                                      |                                     | 0,28 (0,17 a 0,47)                        |
| RRR % (IC 95%)                                   |                                     | 72 (53 a 83)                              |
| RAR % (IC 95%)                                   |                                     | 27,7 (18,4 a 37,0)                        |
| NNT  |                                     | 4 (3 a 6)                                 |
| <b>Síndrome CMV n (%)</b>                        | 7 (4,8)                             | 19 (12,7)                                 |
| RR (IC 95%)                                      |                                     | 0,38 (0,16 a 0,88)                        |
| RRR % (IC 95%)                                   |                                     | 62 (12 a 84)                              |
| RAR % (IC 95%)                                   |                                     | 7,9 (1,5 a 14,2)                          |
| NNT  |                                     | 13 (8 a 66)                               |
| <b>Con síndrome CMV e invasión tisular n (%)</b> | 6 (4,1)                             | 19 (12,7)                                 |
| RR (IC 95%)                                      |                                     | 0,32 (0,13 a 0,79)                        |
| RRR % (IC 95%)                                   |                                     | 68 (21 a 87)                              |
| RAR % (IC 95%)                                   |                                     | 8,6 (2,3 a 14,8)                          |
| NNT  |                                     | 12 (7 a 43)                               |
| <b>Sin síndrome CMV e invasión tisular n (%)</b> | 4 (2,7)                             | 5 (3,3)                                   |
| RR (IC 95%)                                      |                                     | 0,82 (0,24 a 2,83)                        |
| RRR % (IC 95%)                                   |                                     | 18% -183% 76%                             |
| RAR % (IC 95%)                                   |                                     | 0,6 (-3,3 a 4,5)                          |
| NNT  |                                     | 169 (23 a -31)                            |

CMV: citomegalovirus; NNT: número necesario tratar para beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

### Infección por citomegalovirus

Fue significativamente superior en el grupo de tratamiento anticipado (38,7 frente a 11% en el grupo de profilaxis,  $p < 0,0001$ ). La mayoría de los casos de infección por CMV ocurrieron en el grupo D+/R+ con tratamiento anticipado (53,8%). Las tasas calculadas de infección por CMV a los 12 meses fueron de 20% para D+/R+ de los pacientes que recibieron profilaxis y de 59,6% para los pacientes que recibieron tratamiento anticipado. Para el grupo D-/R+ esta tasa fue de 4,1 y 23,9%

de los pacientes que recibieron profilaxis y tratamiento anticipado, respectivamente. En el grupo de tratamiento anticipado la mayor parte de infecciones por CMV ocurrieron en los primeros tres meses del trasplante.

### Enfermedad por citomegalovirus

Los pacientes del grupo de mayor riesgo (D+/R+) que recibieron tratamiento anticipado tuvieron la mayor tasa de enfermedad por CMV (19,2 frente a 4,4% con respecto al mismo grupo que recibió quimioprofilaxis,  $p = 0,003$ ).

El síndrome por CMV fue más frecuente en el grupo de tratamiento anticipado frente a quimioprofilaxis para todos los pacientes (12,7 frente a 4,8%,  $p = 0,0227$ ) y para D+/R+ (19,2 frente a 5,6%,  $p = 0,0081$ ).

No se encontraron diferencias en la aparición de enfermedad tisular sin síndrome de CMV entre ambos grupos de tratamiento.

La tasa global de aparición tardía de infección por CMV (pasados 90 días del trasplante) fue de 10,3% en el grupo de quimioprofilaxis frente a 4% en el grupo de tratamiento anticipado.

### Variables secundarias

1. **Viremia:** el tiempo medio de aparición de la primera viremia fue significativamente superior en el grupo de quimioprofilaxis ( $335,7 \pm 6,1$  días frente a  $133,2 \pm 5,9$  días,  $p < 0,0001$ ). Este efecto protector ocurrió tanto en el grupo D+/R+ como en el D-/R+, aunque en el primero el tiempo medio de aparición de la viremia fue mayor ( $328,8 \pm 8,5$  días frente a  $192,5 \pm 4,9$  días). Para los pacientes que experimentaron viremia, la carga viral fue similar en el grupo de tratamiento anticipado y en el de quimioprofilaxis, resultando más baja en el grupo D+/R+ que recibió quimioprofilaxis, aunque no de forma estadísticamente significativa.
2. **Aclaramiento de creatinina (ml/min):** similar en ambos grupos a los 12 meses postrasplante.
3. **Rechazo agudo:** tendencia (no significativa) mayor al rechazo agudo demostrado por biopsia en el grupo de profilaxis (18,5 frente a 12%,  $p > 0,05$ ). Al separar por grupos sí se encuentra una tasa mayor de rechazo en el grupo D-/R+ con quimioprofilaxis frente al mismo grupo que recibió tratamiento anticipado (21,8 frente a 8,3%,  $p = 0,042$ ), sin diferencias entre los pacientes D+/R+.
4. **Pérdida del injerto:** ocurrió más a menudo entre los receptores con tratamiento anticipado (4,7 frente a 2,7%,  $p > 0,05$ ).
5. **Seguridad:** porcentaje de efectos adversos serios similar en ambos grupos, con una tendencia a menos efectos adversos en los pacientes D+/R+ que recibieron quimioprofilaxis. Las tasas de infecciones oportunistas también fueron similares. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de leucopenia, neutropenia o diabetes mellitus postrasplante. Ocurrieron 2 muertes en ambos grupos.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La profilaxis oral con valganciclovir reduce de forma significativa la incidencia de infección y enfermedad por CMV durante el primer año postrasplante en receptores con serología positiva para CMV, apoyando por lo tanto la profilaxis de forma rutinaria en todos estos casos.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico cuyo objetivo primario es comparar la incidencia de enfermedad e infección por CMV durante el primer año postrasplante en pacientes receptores de trasplante renal con riesgo intermedio para CMV, comparando profilaxis con valganciclovir frente a tratamiento anticipado.

El ensayo clínico tiene un objetivo claramente definido, así como la intervención y las variables principal y secundarias a analizar. La asignación a ambos grupos de tratamiento se realizó de forma aleatoria, y las características basales de ambos grupos fueron similares, lo que confiere homogeneidad a la muestra. No se especifica el cálculo exacto del tamaño muestral.

Se llevó a cabo un análisis por intención de tratar, requisito metodológico importante que mantiene la homogeneidad en las características de los grupos.

Se analizó la supervivencia libre de infección por CMV en ambos grupos mediante curva de Kaplan-Meier.

Los resultados mostraron que la infección por CMV fue significativamente más alta en pacientes que recibieron tratamiento anticipado, además de mayor tasa de enfermedad por CMV y de pérdida del injerto en este grupo. La función renal fue similar en ambos grupos, así como la tolerabilidad al tratamiento.

Los autores apoyan el uso de terapia profiláctica para CMV frente al tratamiento anticipado; sin embargo no añaden un análisis del coste-beneficio, que podría, en función de los resultados, variar la práctica clínica. La profilaxis de forma universal a todos los pacientes receptores de trasplante renal con serología positiva para CMV puede suponer un incremento en el coste en fármacos en el que se incurre en el proceso de un trasplante renal. Habría que valorar si la profilaxis universal, comparada con el tratamiento anticipado, es coste-eficaz si se tienen en cuenta otros factores como los costes de hospitalización y los derivados de otras complicaciones asociadas. En los últimos años se ha evidenciado que no solo la enfermedad por CMV, sino también la infección asintomática se correlaciona, en pacientes trasplantados, con mayor incidencia de complicaciones tales como pérdida del injerto, diabetes, aumento de la morbilidad a largo plazo y de la mortalidad, con el consiguiente incremento de coste sanitario que esto supondría.

Se ha observado también un aumento en la incidencia de enfermedad tardía por CMV en pacientes sometidos a terapia profiláctica, por lo que serían necesarios períodos de seguimiento más prolongados para poder comprobar estos resultados.

Este ensayo clínico evidencia mayor supervivencia del injerto a largo plazo en el grupo de tratamiento profiláctico oral, por lo que la prevención rutinaria de la infección asintomática por CMV podría tener un impacto positivo en cuanto a resultados clínicos a largo plazo.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La infección viral por CMV es un problema de gran trascendencia clínica debido a la morbilidad y mortalidad asociadas. Los pacientes trasplantados renales tienen mayor riesgo de infección por CMV durante el tercer al sexto mes postrasplante, coincidiendo con el período de mayor inmunosupresión. El valganciclovir es un fármaco seguro, bien tolerado y con efecto beneficioso comprobado frente a las complicaciones derivadas de la infección y enfermedad por CMV, por lo que parece plausible el uso de profilaxis de forma universal en pacientes de riesgo. Sin embargo, serían necesarios más estudios, con mayor tamaño muestral, con un período de seguimiento más prolongado, así como análisis coste-beneficio para confirmar estos hallazgos y apoyar de forma contundente su uso en la práctica clínica.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Trasplante renal.

**Tema:** Profilaxis CMV.

**Tipo de artículo:** Prevención.

**Palabras clave:** Infección por citomegalovirus. Valganciclovir. Trasplante renal. Profilaxis citomegalovirus.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte.

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).