

11237
69
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
" FEDERICO GOMEZ "



EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR
CITOMEGALOVIRUS EN UNA UNIDAD
DE TRANSPLANTE RENAL

Adriana Larissa Osorio Carranza



T E S I S
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA DE

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A 1999

DRA. ADRIANA LARISSA OSORIO CARRANZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. RAUL CALTENCO SERRANO

MEXICO, D. F.

1999

0271827



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez".

**"EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION
POR *Citomegalovirus* EN UNA
UNIDAD DE TRANSPLANTE RENAL.**

T E S I S

que para obtener el título de
especialista en Pediatría Médica
presenta:

DRA. ADRIANA LARISSA OSORIO CARRANZA.

DIRECTOR DE TESIS : DR. RAUL CALTENCO SERRANO.

México D.F., Febrero de 1999.

Dedico esta tesis a mi madre, porque es la persona que más admiro, por su ejemplo, su entrega, sus ganas de vivir, su apoyo en todo momento y sobre todo por la gran capacidad que tiene para darnos amor.

AGRADECIMIENTOS

A la memoria de mi padre quien me enseñó que el que persevera alcanza, por que me dió todo su amor y por el ejemplo que me dejó para luchar hasta el último minuto. GRACIAS.

A mis hermanos por el apoyo incondicional que siempre me han brindado, por su cariño y alegría, porque siempre sigamos unidos.

A tí Germán por ser mi amigo, mi esposo y compañero porque me apoyas en todo momento y por ser mi mayor motivo.
TE AMO.

Agradezco al Dr. Raúl Caltenco Serrano, por la dirección de este trabajo, por su apoyo en todo momento y su amistad.

Al Dr. Ricardo Muñoz Arizpe y al Dr. Benjamín Romero Navarro, por su apoyo para llevar a cabo la realización de este proyecto, por su colaboración en las correcciones del trabajo.

Con mucho cariño para todos los NIÑOS del Hospital Infantil de México, por ser mis mejores maestros.

A mis compañeros por todos los momentos que pasamos juntos ...
SUERTE!

Gracias a la VIDA y a DIOS.

INDICE

Agradecimientos	i
Indice.....	1
Antecedentes	2
Justificación	9
Objetivos.....	10
Material y métodos	11
Definición de variables.....	14
Plan de análisis.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	24
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27

ANTECEDENTES

La infección por *Citomegalovirus* (CMV) es una causa frecuente de fiebre y una causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes receptores de trasplantes renales.¹⁻⁶ Es particularmente común en pacientes seropositivos a CMV después del uso de preparados de anticuerpos monoclonales y policlonales (OKT3, Globulina antilinfocítica, y globulina antimonocítica), empleada ya sea profilácticamente al momento del trasplante o para el tratamiento de rechazo agudo.¹⁻⁶ Por lo tanto la prevención, el diagnóstico oportuno, y el tratamiento de la infección por este virus para minimizar su incidencia y severidad son de gran importancia clínica.

Los datos que se han obtenido de la experiencia de trasplantes renales en adultos muestran que la infección primaria por CMV que ocurre en un receptor seronegativo después de recibir un riñón donado seropositivo o productos hemáticos infectados tiene una probabilidad del 60% de desarrollar una infección sintomática.²⁻⁹

La reactivación de la infección latente por CMV en un receptor seropositivo que recibió el riñón de un donador seronegativo determina un 20% de riesgo de desarrollar un padecimiento sintomático.²⁻⁹

La reinfección de un receptor seropositivo a CMV que recibe un riñón de un donador seropositivo se estima que coloca al paciente en un riesgo intermedio de desarrollar un padecimiento sintomático entre un 20 y 60%.²⁻⁹

La incidencia y la severidad del padecimiento de CMV en receptores de trasplante renal pediátricos se ha investigado menos que en adultos. Generalmente se ha asumido que la incidencia en adultos también se aplica a la población de trasplante renal pediátrica. La experiencia del Hospital Infantil de Boston, parece ser similar a la de los centros hospitalarios de adultos en los que la infección por CMV es una causa mayor de muerte por infección en pacientes que reciben trasplantes renales. En un estudio de 16 receptores de riñón que murieron por causas infecciosas, 7 (44%) murieron por infecciones de CMV.¹⁰ Por otra parte, los datos de otros centro de trasplante renal pediátrico sugerían que las infecciones por CMV en los receptores pediátricos de trasplante renal no era una causa común de muerte infecciosa.^{11,12,13} Lo cual puede explicarse por una menor prevalencia de la infección por CMV en dicha población.

Broyer y cols. reportaron que de 46 niños con infecciones sintomáticas por CMV sólo 5 tuvieron síntomas severos y uno murió como resultado de neumonitis por CMV.¹² Mauer y cols, sugirieron que la infección severa por CMV no es común en receptores pediátricos de trasplante renal, aún con un protocolo consistente en 14 días de globulina antilinfocítica profiláctica.¹³ Un grupo en Minnesota reportó que de 50 muertes de 304 receptores pediátricos de trasplante renal, 26 habían fallecido como resultado de una infección, pero sólo 4 de 26 (15%) murieron de infecciones por CMV. Un grupo en San Francisco reportó que sólo 3 de 21 muertes (14%) por infección asociadas a

receptores pediátricos con transplante fueron causadas presumiblemente por infecciones virales.

Los resultados en el Hospital Infantil de San Louis, sugieren que la incidencia de infecciones sintomáticas por CMV en los niños es menor que en los adultos receptores de transplante renal. La incidencia general del padecimiento sintomático por CMV en 70 transplantes fue solamente de 10%, y ninguno de los paciente murió de infección por este virus. En este trabajo fue administrada profilaxis con aciclovir, y el efecto benéfico de aciclovir oral profiláctico suministrado postransplante (5 mg/kg dos veces al día) durante 3 meses no es claro. En el estudio, ninguno de los receptores seronegativos, de los donadores de riñones seronegativos (0 de 27) desarrollaron un padecimiento sintomático de CMV. La incidencia del padecimiento clínico debido a la reactivación del virus latente del CMV en el receptor seropositivo fue de 14% (1 de 7). La infección ocurrió en una niña de 5 años después del tratamiento con OKT3 durante dos episodios de rechazo agudo y donde se administraron esteroides durante un tercer episodio de rechazo lo cual ocurrió durante los tres primeros meses después de haber recibido un riñón seronegativo. Se le trató con ganciclovir (DHPG) en el Hospital durante 7 días y en casa durante otros 7 días sin complicación posterior, y su nivel de creatinina sérica regresó a cifras de 0.4 mg/dl. La reinfección en un receptor seropositivo por un donador seropositivo se asoció con infección sintomática de CMV en 3 de 11 pacientes (27%). Sorprendentemente una infección inicial por CMV por un donador seropositivo en un receptor seronegativo se asoció

con padecimiento sintomático de CMV en sólo 3 de 25 pacientes (12%). Todas las infecciones por CMV fueron resueltas con tratamiento médico y de sostén, lo cual incluyó el uso de ganciclovir durante 14 días en 4 pacientes y globulina hiperinmune de CMV en 2 pacientes (antes de que el ganciclovir pudiera administrarse); un paciente recibió ambos tratamientos. El paciente que desarrolló nefritis por CMV, hepatitis y neumonitis fue tratado solamente con globulina hiperinmune previo a la disponibilidad de ganciclovir. Debido a la baja incidencia de padecimientos clínicos de los receptores seronegativos de donadores seropositivos no se observó ningún efecto benéfico en el grupo que recibió globulina hiperinmune de CMV profiláctica. De 17 pacientes que no recibieron globulina hiperinmune profiláctica, sólo 2 (12%) desarrollaron infección sintomática por CMV comparado con uno de 8 receptores (12.5%) que recibieron ya sea globulina hiperinmune Massachusetts (6 pacientes) o globulina hiperinmune Minnesota (2 pacientes).

La infección por Citomegalovirus generalmente se presenta de 1 a 4 meses después del trasplante de riñón o dentro de las 2 a 4 semanas después del tratamiento de rechazo con preparaciones de globulina antilinfocítica monoclonales o policlonales. En el Hospital Infantil de San Louis, la incidencia pico fue entre 4 y 6 semanas después del trasplante. La presentación clínica más común es un "síndrome CMV" que generalmente comienza con fiebre prolongada asociada con malestar general, mialgias, artralgias y anorexia, comúnmente con leucopenia. También se puede encontrar trombocitopenia y anormalidades funcionales del hígado. Contrario a

la mononucleosis infecciosa asociada a infección por EBV, la linfadenopatía y la faringitis no están asociadas con infección por CMV. La complicación del CMV más seria es la neumonitis.¹⁻⁶ La presentación clínica incluye fiebre asociada con taquipnea, hipoxemia y tos seca. El estudio radiográfico de tórax puede revelar un infiltrado intersticial bilateral. La enfermedad por CMV del tracto gastrointestinal puede causar ulceración en el esófago, estómago y colón (especialmente la válvula cecal y la porción descendente) lo cual se puede manifestar con sangrado o perforación.^{14,15} La infección por CMV sin evidencia histológica concurrente de rechazo puede resultar en falla renal aguda. La causa exacta de disfunción renal asociada a CMV es controversial, a pesar de que la glomerulopatía, nefritis o rechazo por CMV resultantes han sido implicados.¹⁶⁻¹⁸ Uno de los pacientes requirió hemodiálisis por la nefritis por CMV a pesar de las biopsias seriadas que no mostraron evidencia de rechazo. Su inmunosupresión se controló excepto por bajas dosis de mantenimiento de prednisona; después de la resolución de la infección por CMV su estado postransplante se normalizó. Otras manifestaciones de infección por CMV incluyen meningoencefalitis y retinitis.¹⁻⁸ La retinitis por CMV generalmente ocurre posteriormente, de 4 a 8 meses después del trasplante y es importante porque puede conducir a la ceguera. Un síndrome de CMV letal se ha observado en algunos receptores de trasplante renal que está asociado con un curso altamente progresivo con involucro multiorgánico y muerte posterior a infecciones bacterianas o micóticas y a hemorragia digestiva.¹⁹

El diagnóstico de infección por CMV está basado en la presentación clínica y demostración del virus CMV en los leucocitos de sangre periférica por cultivo cuantitativo y las técnicas más recientes de detección de DNA de CMV por la reacción en cadena de polimerasa o detección directa de antígeno temprano inmediato empleando anticuerpos monoclonales (pp65).²⁰⁻²² El virus también puede ser cultivado de la orina y aspirado bronquial, los cuerpos de inclusión viral pueden ser detectados en los especímenes de la biopsia de los órganos involucrados como el pulmón, el hígado y los riñones. La disponibilidad de ganciclovir utilizada sola o en conjunto con globulina hiperinmune ha mejorado notablemente el pronóstico y disminuido la morbimortalidad asociadas con infecciones por CMV.²³⁻²⁷ El mayor efecto adverso asociado con el uso de ganciclovir es la neutropenia. También es importante ajustar la terapia inmunosupresora para el tratamiento de infecciones por CMV y generalmente consiste en mantener la Azatioprina.^{3,6} En casos severos, puede ser necesario mantener o disminuir la ciclosporina y disminuir la dosis de prednisona. Debido a que los paciente con infecciones severas de CMV son propensos a otras infecciones oportunistas comúnmente se administra nistatina profiláctica, Trimetoprim-sulfametoxazol y antibióticos profilácticos si el conteo de neutrófilos totales cae por debajo de 300 a 500 células/microlitro. La forma más efectiva de prevenir la infección por CMV primaria después del trasplante es evitar utilizar un donador de riñón o productos hemáticos seropositivos en el período perioperatorio. Sin embargo, debido a la escasez de riñones para donación y al tiempo de espera de

transplante de riñones cadavéricos tan largo, evitar el uso de riñones seropositivos es impráctico. Estudios en receptores de transplante renal de adultos se ha visto que altas dosis de aciclovir oral profiláctico (800mg cuatro veces al día) o globulina hiperinmune CMV resultaron efectivas para reducir la incidencia y la severidad de infecciones sintomáticas de CMV en receptores de transplante renal susceptibles.^{28,29}

JUSTIFICACION

No se conoce cual es la epidemiología de la infección por CMV en nuestro Hospital; si consideramos que la prevalencia de infección por CMV es diferente en países de primer mundo como los Estados Unidos y los países del Oeste de Europa (50-85%) cuando se compara con países como Chile, Japón y Costa de Marfil (países más poblados), donde se reporta una frecuencia mayor al 90% al final de la segunda década de la vida.² Con base en lo anterior, no podemos considerar que la frecuencia y momento en que ocurre la infección primaria y la reactivación por CMV sea la misma en nuestra población. Por otra parte es necesario determinar cual es la frecuencia de la infección por CMV primaria, reactivación y reinfección.

OBJETIVOS

- Establecer las frecuencias simples de los datos epidemiológicos de una población de pacientes pediátricos que son sometidos a trasplante renal.
- Conocer el estado serológico previo al trasplante renal y el momento en que desarrolla la enfermedad atribuible a CMV (neumonitis, nefritis, hepatitis, choque séptico).

MATERIALES Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en forma retrospectiva efectuando la recolección de datos demográficos de la población de niños con insuficiencia renal crónica que son atendidos en una unidad de trasplante renal. El estudio incluyó a la población de pacientes que fueron sometidos a trasplante desde el 1o de enero de 1997 al 25 de noviembre de 1998, con un total de 40 niños y se incluyeron a aquellos en los cuales se documentó la infección y enfermedad por CMV mediante la determinación de pruebas como: Antigenemia pp65, estudio serológico (IgG, IgM) o cultivo viral (incluye a la determinación de la antigenemia pp65 y cultivo viral por la técnica de Shell-Vial o monocapa), o bien mediante la demostración del incremento del título de anticuerpos en muestras pareadas (IgG), en el caso de reactivación. La intención del estudio es establecer la frecuencia con que se presenta la infección por CMV documentada previa a la instalación del injerto y la infección y enfermedad que se presenta posterior a la realización de este procedimiento. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes y se realizaron determinaciones de frecuencias simples, empleando medidas de tendencia central y de dispersión para la presentación de los datos.

- Universo: Todos los pacientes con Insuficiencia renal crónica terminal.
- Unidades de observación: Los pacientes con Insuficiencia renal crónica terminal que fueron sometidos a trasplante renal.

- **Tamaño de la muestra:** Se estudiaron todos los pacientes transplantados en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", durante enero de 1997 a noviembre de 1998.
- **Criterios de inclusión:**
 - 1) Pacientes que cuenten con estudio serológico IgG previo al trasplante.
 - 2) Pacientes que tengan estudio serológico de seguimiento mediante IgG e I IgM, Shell vial, cultivo, antigenemia pp65.
 - 3) Pacientes que aunque no tengan seguimiento serológico permanezcan asintomáticos después del trasplante.
- **Criterios de exclusión:**
 - 1) Pacientes que hayan fallecido y en los cuales no se haya realizado estudio para rechazo o infección por CMV o que no cuenten con estudio serológico (Shell vial, cultivo, antigenemia pp65).
- **Criterios de eliminación:** Ninguno.
- **Variables de estudio:**

Edad, sexo, diagnóstico de base, edad al trasplante, peso, talla, estado nutricional al momento del trasplante, diagnóstico serológico pretrasplante, diagnóstico clínico de sospecha de enfermedad (neumonitis, nefritis, hepatitis o rechazo), diagnóstico serológico post-trasplante, diagnóstico anatomopatológico.
- **Recolección de datos:** Se consultaron los expedientes de los pacientes en el archivo clínico y se verificaron los estudios serológicos de los pacientes, en el caso de pacientes fallecidos, se revisaron los hallazgos de autopsia en

búsqueda de evidencia de enfermedad tisular por CMV. Cuando se realizaron pruebas de como Shell-Vial, Cultivo y/o determinación de Antigenemia, se captaron el resultado y el momento en el que fueron realizadas en relación al trasplante.

DEFINICION DE VARIABLES

Edad: Variable cuantitativa discreta expresada en años.

Sexo: Variable Nominal, femenino o masculino.

Edad al momento del transplante: Edad en años al momento en que se efectua el transplante.

Infección por CMV en el paciente donador: Presencia de anticuerpos IgG o IgM en el paciente donador .

Infección por CMV en el paciente receptor: Presencia de anticuerpos IgG o IgM en el paciente que recibe el transplante.

Enfermedad por CMV en paciente receptor: La presencia de datos clínicos y en los estudios de gabinete de Enfermedad pulmonar, intestinal, renal, hepática, ocular, encefálica o de otra localización o choque séptico. Variable nominal.

Diagnóstico de base: Enfermedad renal que condicionó la insuficiencia renal. Variable nominal.

Tiempo para desarrollar Enfermedad por CMV en relación a la fecha del transplante: Variable cuantitativa discreta expresada en semanas.

Número de eventos de rechazo: Veces en que fué diagnosticado el rechazo.

Manejo empleado: Esteroide en bolos, incremento en las dosis de ciclosporina o administración de OKT3. Variable nominal.

Peso: Variable cuantitativa continua expresada en kg.

Talla: Variable cuantitativa continua expresada en cm.

Estado nutricional al momento del trasplante: Para fines de este protocolo se tomará relación peso para la talla de acuerdo a la norma oficial mexicana y a la NCHS (National Center for Health Statistics).

Enfermedad pulmonar por CMV: Paciente con una o mas de las siguientes alteraciones clínicas: fiebre, polipnea, cianosis, dificultad respiratoria, y una o mas de las pruebas de laboratorio (IgM positiva, IgG con incremento en mas de dos títulos con respecto a la basal en muestras pareadas, antigenemia pp65 positiva, Shell-vial (antigenemia), Cultivo viral positivo para CMV, o evidencia histológica en algún otro órgano de efecto citopático por CMV) además de Rx compatible con opacidad intersticial bilateral.

Enfermedad Renal: Elevación de las cifras de creatinina, mayor de 0.5 mg con respecto a la basal, además de fiebre, y presencia de una o mas de las pruebas serológicas y/o antigenemia comentadas en la definición anterior. En caso de estudio histopatológico de biopsia renal, si existe evidencia de efecto citopático, se considerará como enfermedad aun cuando los estudios serológicos y de cultivo sean negativos.

Enfermedad intestinal: La presencia diarrea sanguinolenta, dolor retroesternal, y evidencia de daño por endoscopía demostrando efecto citopático y con una o mas de las pruebas serológicas y/o la presencia de antigenemia pp65 positiva. En caso de biopsia intestinal positiva para efecto citopático, se tomará como diagnóstico aun en caso de resultar las demás pruebas negativas.

Enfermedad ocular: Evidencia de daño retiniano, demostrado por estudio de fondo de ojo, y la presencia de una o mas pruebas positivas de las serológicas y o la presencia de antigenemia pp65.

Hepatitis: Elevación de las cifras de transaminasas mas de 3 veces a 10 veces el valor superior normal, mas la presencia de dos o mas de las alteraciones siguientes: Fiebre, ictericia, coluria, dolor en cuadrante superior derecho, hepatomegalia y la presencia de una o mas de las pruebas serológicas y/o antigenemia pp65.

Choque séptico por CMV: La presencia de Hipotensión con cifras de menos de 90mmHg la sistólica y en niños preescolares y lactantes con sistólica inferior al valor de la 5a percentila para su edad, más la presencia de una o mas de las pruebas serológicas y/o antigenemia positiva pp65. De haberse documentado la enfermedad en otro organo, se considerará si no existe otro aislamiento de alguna muestra de liquido corporal habitualmente estéril (sangre, LCR,).

PLAN DE ANALISIS

Se realizó determinación de frecuencias simples y se aplicaron medidas de tendencia central como: Media, mediana, moda, dispersión y desviación estándar. Se calculó la prevalencia de enfermedad por CMV para cada grupo de posible combinación entre donador y receptor de riñón, así como prevalencia global.

RESULTADOS

Se recolectaron los datos de los niños que fueron sometidos a transplante renal en un período comprendido entre enero de 1997 a noviembre de 1998, independientemente de la enfermedad renal que motivo el transplante. Se realizaron un total de 40 transplantes en 39 niños, con un solo niño que fue transplantado en dos ocasiones. La población esta compuesta de 24 niños y 16 niñas, con una proporción 1.5:1, cuya mediana de edad de 12.4 años y un rango de 3 a 17.7 años (promedio 10.6 años).

El estado nutricional de los pacientes al momento del transplante, evaluados por la medición del peso para la talla fue: Eutróficos, 34 pacientes; Desnutrición de 1er grado, 5 pacientes y un paciente con desnutrición de segundo grado. Sin embargo debe aclararse que debido a la cronicidad de la enfermedad y a la potencial retención de líquidos como parte, podría modificar los resultados de estas mediciones, aunque la proporción esperada que aumentara en mayor medida sería la de desnutridos de 1er grado. La frecuencia de padecimientos renales que condicionaron insuficiencia renal crónica (IRC) que justificó el transplante fue como sigue: 16 pacientes (41%) tuvieron una nefropatía en la que no pudo ser establecida la causa, observandose como dato característico la hipoplasia renal. La uropatía obstructiva fué causa de IRC en 14 pacientes (35.8%), glomerulonefritis membrano proliferativa en 6 pacientes (2.3%) y Síndrome de Alport, nefropatía

lúpica, síndrome de Prune Belly y glomerulonefritis trombótica tuvieron una frecuencia de 1 cada padecimiento.(cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia por causa de insuficiencia renal crónica.

CAUSA DE IRC	NO. DE PACIENTES
DESCONOCIDA	16
UROPATÍA OBSTRUCTIVA	14
GMN MP	6
SÍNDROME DE ALPORT	1
NEFROPATÍA LÚPICA	1
SÍNDROME DE PRUNE BELLY	1
GMN TROMBÓTICA	1
TOTAL DE PACIENTES	40

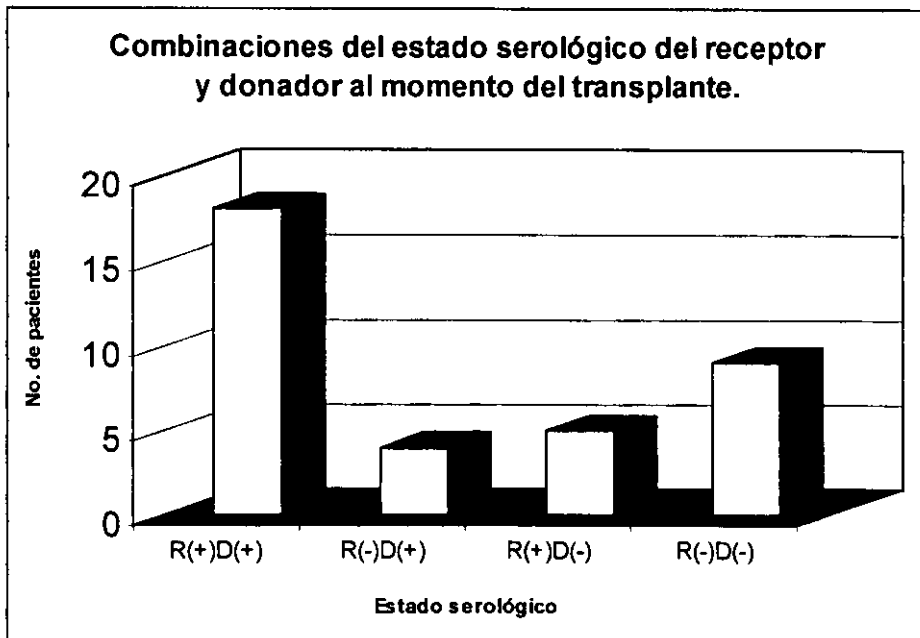
Infección por CMV. El diagnóstico serológico de antecedente de infección por *Citomegalovirus* se observó en 23 pacientes; prevalencia 0.58. Es decir poco mas de la mitad de los pacientes ya habían tenido contacto con CMV antes de ser sometidos a transplante. Trece pacientes no poseían anticuerpos IgG ni IgM antes de ser sometidos al transplante y fueron considerados seronegativos a la infección por CMV; en cuatro pacientes no pudo recuperarse información con respecto a su estado serológico pre y post-transplante. Estos pacientes se incluyeron para calcular la prevalencia global de enfermedad si se pudo demostrar enfermedad por datos clínicos y paraclínicos e histológicamente. En el paciente al que le fueron realizados dos trasplantes, se consideró tanto al transplante inicial como al retransplante como dos eventos por separado ya que el estado serológico pre y post-

transplante en cada uno de los procedimientos fue diferente. El número de posibles combinaciones con respecto a su estado serológico de exposición a CMV se muestra en el cuadro 2.

CUADRO 2. Combinaciones del estado serológico del receptor y donador al momento del transplante.

RECEPTOR	DONADOR	NO. DE PACIENTES
IgG (+)	IgG (+)	18
IgG (-)	IgG (+)	4
IgG (+)	IgG (-)	5
IgG (-)	IgG (-)	9

NOTA: Del total de los pacientes analizados en cuatro no se encontraron datos disponibles acerca de su estado serológico pre transplante, por lo que no se incluyen en esta cuadro.



Se observó la presencia de rechazo agudo en 21 pacientes (52.5%), La mediana para la presentación de rechazo es de 12 semanas, con rango de 4 a 32 semanas (promedio, 16.1 semanas posteriores al trasplante).

El desarrollo de enfermedad grave fue mas frecuente en el grupo de pacientes seronegativos con 2 pacientes, de los cuales uno falleció por Choque séptico, presentando como manifestación inicial, neumonitis. Este paciente tuvo determinación de Antigenemia pp65, Cultivo por Shell-Vial y biopsia renal antes de morir positivas para CMV. El otro paciente solo tuvo cultivo positivo y clínicamente y radiológicamente se demostró neumonitis. Ver cuadro 3.

El resto de pacientes seronegativos que tuvieron infección primaria por CMV cursaron asintomáticos. Dentro del grupo en el que no se pudieron obtener datos acerca de su estado serológico pretrasplante hubo un paciente que falleció por enfermedad por CMV en el cual se demostró por estudio de autopsia la evidencia de cuerpos de inclusión citomegálica en pulmón y tiroides.

Dentro del grupo de pacientes que fueron seropositivos al momento del trasplante hubo una gran incidencia de casos de rechazo del injerto renal comparado con el grupo de paciente seronegativos que hicieron primoinfección posteriormente, para lo cual se realizó un análisis exploratorio de los datos de medición de la intensidad de asociación entre las variables de infección por CMV pretrasplante y la presencia o no de rechazo demostrado histológicamente por biopsia renal, como se muestra a continuación:

CUADRO 3. Estudios de diagnóstico post trasplante.

Paciente	Edo. serológico pretrasplante IgG	Diagnóstico de alerta	Shell Vial	IgG (+)	IgM (+)	Cultivo	pp65	Biopsia	Estudio Postmortem
1	ND	Rechazo	+	+	+	-	-	-	-
2	R(+) D(-)	Rechazo	-	-	-	+	-	+	-
3	R(+) D(-)	Neumonitis	+	-	-	+	+	+	+
4	R(+) D(+)	Rechazo	+	+	+	-	-	-	-
5	R(-) D(-)	Neumonitis	-	-	-	+	-	-	-
6	R(+) D(+)	Rechazo	-	+	+	-	-	-	-
7	R(+) D(-)	Rechazo	+	-	+	-	+	-	-
8	R(+) D(+)	Rechazo	-	+	+	-	-	-	-
9	R(+) D(+)	Rechazo	-	-	+	-	+	-	-
10	R(+) D(+)	Rechazo	-	+	+	-	-	-	-

**TABLA DE CONTINGENCIA
RECHAZO**

Infección por CMV pre-Transplante	Si	No
Si	10	13
No	1	16

Se aplicó prueba de Ji cuadrada con corrección de Yates ³⁰ y Piri-Hamden ³¹

de las cuales para una $p < 0.01$ se obtuvieron los siguientes valores:

Prueba Estadística	Valor de la prueba	Valor * crítico de X^2	Valor de p
X^2	13.3	6.635	0.01
Corrección de Yates	10.83	10.82	0.001
Pirie-Hamden	10.5	6.635	0.01

* para 1 grado de libertad.

No se aplicó la prueba exacta de Fisher ya que solo hubo un grado de libertad, de acuerdo al número de probabilidades.

Los datos anteriores sugieren, que la frecuencia de enfermedad por CMV en órganos diferentes del riñón, es baja entre la población de pacientes

pediátricos que son sometidos a transplante renal en el Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" y que probablemente, la forma de expresión de la infección por CMV es quizá precisamente el rechazo del injerto, situación que es sugerida por la asociación evaluada por χ^2 con sus correcciones. La asociación con enfermedad en otros órganos es difícil de poder realizar, debido a la imposibilidad de verificarlo por otras pruebas como la biopsia de órgano afectado o en forma predictiva con pruebas como la antigenemia pp65 en conjunto, desde luego con los datos clínicos.

DISCUSION

La mayoría de los pacientes que son sometidos a transplante en el Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", muestran un estado nutricional aceptable antes de efectuarse el procedimiento. Sin embargo debe aclararse que los resultados de las mediciones podrían verse modificados, debido a que la cronicidad de la enfermedad y la potencial retención de líquidos como parte de las manifestaciones habituales de su enfermedad, lo cual pudiera influir en una sobrevaloración del peso, aunque la proporción que se espera que aumente en mayor medida sería la de desnutridos de 1er grado, si es que se pudiera reclasificar a los pacientes mediante corrección de este sesgo, ya que la distribución de los datos permite que la corrección los situaría en el valor siguiente de la clasificación.

Otro aspecto importante observado en esta serie de casos, es que la prevalencia de enfermedad por CMV es mas baja que la que se reporta en otros países. Este hecho puede estar condicionado por varios factores, uno de ellos es que la seroprevalencia de positividad a la infección por CMV antes del transplante es alta, lo cual anticiparía una cierta "protección" mayor que la población seronegativa por la producción de anticuerpos. Otra explicación a esta situación, podría ser de carácter epidemiológico, ya que como se comenta previamente², es diferente la prevalencia de infección por CMV entre la población de países subdesarrollados y países desarrollados. Los casos de mayor gravedad fueron observados entre el grupo de pacientes seronegativos

para CMV antes del trasplante. Esta situación es esperada desde que en la literatura se sabe que los pacientes que sufren una primoinfección por CMV post-trasplante, habitualmente tienen un curso grave, con mayor mortalidad.⁴

11

Otro factor importante que puede explicar la baja frecuencia de enfermedad es la administración de profilaxis generalizada a que fue sometido este grupo de pacientes independientemente de su estado serológico pretrasplante, lo cual se ha demostrado que reduce el número de cuadros de enfermedad por CMV.¹³

El comportamiento epidemiológico de nuestra población de pacientes pediátricos que son sometidos a trasplante parece ser el de una población con baja incidencia de enfermedad por CMV pero con una alta prevalencia de rechazo del injerto, por lo que las medidas en futuras investigaciones deberán estar encaminadas a reducir este problema, que no pudo ser vencido con la administración de Ganciclovir.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de enfermedad renal durante 2 años en la Unidad de Transplante renal del Hospital Infantil de México es baja.
2. La mayoría de los pacientes que ingresan al programa de transplante, tienen un estado nutricional aceptable (sin desnutrición o desnutrición de primer grado).
3. La enfermedad por *Citomegalovirus*, sólo se observó en el grupo de pacientes que sufrieron infección primaria posterior al transplante y ésta fue grave.
4. La infección por CMV antes del transplante (pacientes seropositivos al momento del transplante) se asoció con rechazo ($p < 0.01$).
5. La epidemiología de la Unidad de Transplante Renal del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", muestra una baja incidencia de enfermedad por *Citomegalovirus* y una alta incidencia de rechazo, probablemente asociada con infección por *Citomegalovirus*.

BIBLIOGRAFIA

1. Simmons RL, Lopez C., Balfour HH. Jr., et al : Cytomegalovirus: Clinical virological correlation in renal transplant recipients. *Ann. Surge* 180:623,1974
2. Peterson Pk, Balfour HH Jr, Marker SC et al Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine (Baltimore)* 59:283, 1980.
3. Rubin RH: Infection in the renal and liver transplant patient. p. 53. In Rubin RH, Young LS (eds) : *Clinical approach to Infection in the Compromised Host*. 2nd Edition Plenum, N.Y. 1988
4. Ho M: Cytomegalovirus. In *Biology and infection*. Plenum New York 1982
5. Betts RF: Cytomegalovirus in transplant patients. *Prog Med Virol* 28:44, 1982
6. Rubin RH , Tolkoff - Rubin N: The problem of Cytomegalovirus infection in transplantation. p, 89 In Morris pg, Tilney NL (eds) : *Progress in transplantation*. Vol I.Churchill Livingstone Edimburgh, 1984.
7. Chow S: Acquisition of donor strains of Cytomegalovirus by renal-transplant recipients. *N England J Med* 314:1418, 1986.

8. Smilley ML, Wlodaver CG, Grossman RA et al: The role of pretransplant immunity in protection from Cytomegalovirus disease following renal transplantation. *Transplantation* 40: 157, 1985
9. Grundy JE, Lui SF, Super M et al Symptomatic Cytomegalovirus infection in seropositive kidney recipients: Reinfection with donor virus rather than reactivation of recipient virus. *Lancet* 2: 132, 1998
10. Harmon WE: Opportunistic infections in Children following renal transplantation. *J. Pediatr Nephrol* . 5: 118, 1991
11. Potter D, Feduska N, Melzer J et al, Twenty years of renal transplantation in children. *Pediatrics* 77: 465, 1986
12. Roger M Gagnadoux M-F, Guest G. et al: Kidney transplantation in children, results of 383 grafts performed at Enfants Malades Hospital from 1973-1984 *Adv Nephrol* 16: 307, 1987.
13. Mauer SM, Nevins TE: Renal transplantation in children. In Edelmann CM Jr. Edition *Pediatric Kidney disease*. Second Edition little Brown Boston, 1991
14. Sutherland DER, Chan FY, The bleeding cecal ulcer in transplant patients. *Surgery* 86:386, 1979.
15. Cohen EB Komorowski RA, Kauffman HM Jr. Unexpectedly high incidence of Cytomegalovirus infection in apparent peptic ulcers in renal transplant recipients. *Surgery* 97: 606.1985
16. Richardson WP, Colvin RB, et al, Glomerulopathy associated with Cytomegalovirus uremia in renal allograft TS, *N Engl J Med* 305:57, 1981

17. Herrera GA, Alexander LW et al Cytomegalovirus Glomerulopathy: A controversial lesion. *Kidney int* 29:725, 1986
18. Bonn D, Willy R, Anderson N: Cytomegalovirus infections in human renal transplants. *Surg Forum* 24:323, 1973.
19. Simmons RL, Matas AJ, Rattazzi LC et al: Clinical Characteristics of the lethal Cytomegalovirus infection following renal transplantation. *Surgery* 82: 537. 1977
20. Cheeseman SH, Rubin RH et al Controlled clinical trial of prophylactic human leukocyte interferon in renal transplantation: Effect on cytomegalovirus and herpes simplex virus infections. *N Engl J Med.* 302:1345, 1979
21. Chou S, Merigan TC, Rapid detection and quantitation of human cytomegalovirus in urine through DNA hybridization. *N Engl J Med* 308: 921. 1983
22. Griffiths PD, Panjwani DD, et al, Rapid diagnosis of Cytomegalovirus infection in immunocompromised patients by detection of early antigen fluorescent foci. *Lancet* 2: 1242, 1984.
23. Snyderman DR :Ganciclovir therapy for cytomegalovirus disease associated with renal transplants. *Rev Infect Dis Supp L.3, 10: 554, 1988*
24. Gudnadon TE, Belani KK, Balfour HH, Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis.* 8:436, 1989

25. Paya CV, Hermans PE, Smith TF et al: Efficacy of ganciclovir in liver and kidney transplant recipients with severe cytomegalovirus infection. *Transplantation* 46 : 229. 1988
26. Emanuel D, Cunningham I, et al: Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 109:777, 1988.
27. Reed S, Bowden RA, Dandliker PS et al: Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 109:783, 1988
28. Sydnman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B et al, Use of Cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 317:1049, 1987
29. Balfour HH Jr, Chase BA, Stapleton JT et al: A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 320:1381, 1989.

