



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de estudios de Postgrado e Investigación



Instituto Mexicano del Seguro Social
U.M.A.E. Hospital de Pediatría C.M.N. SXXI

**FRECUENCIA DE INFECCION Y ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS
Y FACTORES DE RIESGO PARA SU DESARROLLO EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON TRASPLANTE RENAL**

PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

Tesista: Dra. María Antonia Julián Núñez. Residente de Pediatría Médica.

Tutores. Dr José Guillermo Vázquez Rosales.

Investigador Asociado C. Departamento de Infectología, UMAE, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI IMSS.

Dra. María Guadalupe Miranda Novales.

Investigador Titular A. Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria.

Colaboradores:

Dr. Eric Moisés Flores Ruiz.

Jefe del Departamento de Infectología.

Dr. Ignacio Guerra Gallo.

Médico adscrito a la Unidad de Trasplantes

Dr. Miguel Angel Villasis Keever.

Director de investigación y enseñanza.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

COMITÉ DE SINODALES

DRA. ALEJANDRA AGUILAR K.

DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO

DRA. GRACIELA CASTAÑEDA MUCINO

DR. HECTOR JAIME GONZALEZ CABELLO

DRA. IRINA E. JUAREZ MUÑOZ

MIS TUTORES

DR. JOSE GUILLERMO VAZQUEZ ROSALES

DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

DEDICATORIAS

A DIOS Y A LA VIDA

Por ser mi luz y darme la oportunidad de estar aquí permitiendo cumplir mi sueño como pediatra.

A MIS PAPAS GEORGY Y NATO

Por ser mis ángeles que me han iluminado y acompañado en mi camino deseando mi felicidad en todo momento. Los amo y agradezco a Dios que son mis padres, que soy un pedacito de su vida y que los tengo a mi lado.

A MI AMIGO DR. GUILLERMO VAZQUEZ

Por el simple hecho de tener un gran corazón, mi gran maestro, amigo y estar conmigo en todo momento a pesar de las dificultades, dándome la oportunidad y confianza de trabajar juntos, lo quiero mucho y admiro su dedicación y paciencia de terminar este gran proyecto juntos.

A MI DRA. LUPITA MIRANDA

Por ser mi estrellita, mi mami y mi compañía en todo momento de alegría, tristeza y soledad y darme la oportunidad de su gran amistad, la quiero mucho y siempre la llevo en mi corazón.

A MIS HERMANOS GEORGY, GLORIA Y DANY

Por ser parte de mí y compartir su alegría y sus enseñanzas a lo largo de mi vida. Los quiero mucho.

A MIS AMIGOS MARLENE, EDGAR, LILIANA Y NOEMY

Con mucho cariño por su gran compañía y sus grandes enseñanzas.

INDICE

Resumen	6
Abstract.....	7
Antecedentes	8
Justificación	17
Planteamiento del Problema	18
Objetivos	19
Hipótesis.....	20
Pacientes y Método	21
Análisis estadístico.....	27
Aspectos éticos.....	27
Resultados	28
Discusión	44
Conclusiones	49
Bibliografía	50
Anexo 1.....	54

Resumen

Objetivo. Determinar la frecuencia de infección y/o enfermedad por CMV y sus características clínicas en una cohorte de pacientes pediátricos con trasplante renal, así como los factores de riesgo asociados a su desarrollo.

Pacientes y métodos. Tipo de estudio: cohorte retrospectiva. Se revisaron los expedientes de los pacientes en los que se realizó trasplante renal de 2004 a 2006. Se consideró infección activa a la presencia de IgM para CMV posterior al trasplante o de seroconversión o de antigenemia pp65 positiva o determinación positiva de CMV-DNA por PCR. Se definió enfermedad a la presencia de signos y síntomas y alteraciones de laboratorio sugestivas: a) síndrome viral y b) invasión a tejidos con focalización. Se definió como casos aquellos pacientes con infección activa y/o enfermedad por CMV y controles aquellos pacientes sin infección y/o enfermedad. Los factores de riesgo buscados fueron: edad, género, estado serológico para CMV previo al trasplante, tipo de donador (cadáver o vivo relacionado), profilaxis antiviral inadecuada, uso de anticuerpos policlonales ATGAM, año de trasplante y transfusiones sanguíneas.

Resultados. De 115 trasplantes realizados, 81 llenaron los criterios de inclusión, 53% fueron del sexo masculino, con una mediana de edad de 12 años. Durante el seguimiento, 4 pacientes presentaron sospecha de infección (4.9%), se diagnosticó infección en 10 pacientes (12.3%), 2 pacientes tuvieron la enfermedad (2.5%), 1 paciente presentó rechazo del injerto mas infección (1.2%), 15 pacientes presentaron rechazo por otras causas (18%) y 49 pacientes (60.5%) no presentaron complicación. En el análisis bivariado los factores de riesgo para el desarrollo de infección o enfermedad que resultaron significativos fueron: la serología negativa previa para CMV en el receptor RM 41 (IC95% 4.82 -348.13) $p < 0.005$; administración de profilaxis inadecuada 26.88 (IC95%5.06-142) <0.005 y el haberse trasplantado en el año 2004 RM 7.68 (IC95% 2.00 -29.4) $p= 0.004$. En el análisis de regresión logística en modelo saturado las únicas variables independientemente asociadas al desarrollo de infección, fueron el estado seronegativo para CMV del receptor antes del trasplante RM109.86 (IC 95% 6.96 -1733.89 $p= 0.001$), así como la realización del trasplante durante el año 2004 RM 25.44 IC95% 2.00 – 29.4 $p= 0.006$).

Conclusiones. 1.- La frecuencia de infección por CMV en pacientes pediátricos trasplantados en el periodo del 2004 – 2006 fue del 20% en general, presentándose en el 34% de los pacientes de alto riesgo y del 9% en los de bajo riesgo para CMV. La frecuencia de enfermedad fue del 2.5% en general. 2.- En 60% de los pacientes infectados, la presentación fue asintomática, 30% con síntomas generales y 10% con síntomas específicos de enfermedad. El diagnóstico estuvo basado en el 76% en determinaciones de anticuerpos (IgM para CMV). 3.- Los factores de riesgo estadísticamente significativo fueron la falta de respuesta inmune contra CMV previa al trasplante renal y el haberse trasplantado durante el año 2004.

Abstract.

Objective. To determine the frequency of infection and/or disease due to CMV and clinical presentation in a cohort of pediatric kidney transplant patients, as well as the risk factors associated to its development.

Patients and methods. Design: retrospective cohort. All data from patients with kidney transplantation during 2004 to 2006 were included. Active infection was considered if a positive result for IgM CMV was detected after transplant in previously seronegative patients, or a positive pp65 antigenemia or a CMV-DNA positive PCR test. Disease was defined as the presence of signs and symptoms and laboratory abnormalities, divided in: a) viral syndrome and b) tissue invasion with focalization. Cases: patients with active infection or disease and controls, patients without infection and/or disease. Risk factors evaluated were: age, gender, CMV serological status previous to transplant, type of donor (cadaveric or living-related donors), inappropriate antiviral prophylaxis, use polyclonal antibodies ATGAM, year of transplant and blood transfusions.

Results. Of 115 transplants, 81 were included in the study, 53% were male and 47% female, median for age 12 years. During follow-up, four patients presented a probable infection (4.9%), ten active infection (12.3%), two patients CMV disease (2.5%), and one patient rejection plus infection (1.2%). Fifteen patients presented rejection due to non-infectious causes (18%) and 49 patients (60.5%) did not develop complications. The significant risk factors for the development of infection or disease in the bivariate analysis were: a previous negative serological status for CMV, OR 41 (CI 95% 4.82-348.13) $p < 0.005$; inappropriate prophylaxis OR 26.88 (CI 95% 5.06-142) < 0.005 and had been transplanted in 2004 OR 7.68 (CI 95% 2.00-29.4) $p = 0.004$. In the logistic regression analysis saturated model the variables independently associated with the development of infection were: previous negative serological status for CMV OR 109.86 (CI 95% 6.96-1733.89) $p = 0.001$, as well as being transplanted in 2004 OR 25.44 (CI 95% 2.00-29.4) $p = 0.006$.

Conclusions. 1.- Frequency of CMV infection in pediatric kidney transplant patients was 20%. Among high risk group, it increases to 34% and decreases to 9% among low risk group. The frequency of disease was 2.5%. 2.- Most of the infections were asymptomatic (60%), 30% with general symptoms and 10% with specific CMV disease signs. Diagnosis was performed by antibodies in serum for most of the cases (IgM CMV). 3.- The risk factors with statistical significance for the development of CMV infection were: negative serological status for CMV previous to the transplant and had been transplanted in 2004.

ANTECEDENTES

El trasplante renal es el tratamiento sustitutivo de insuficiencia renal terminal (IRT) en el niño, tiene como objetivo restituir su capacidad de desarrollo físico, intelectual y emocional. A diferencia de los adultos, donde se cuenta con otras estrategias como la diálisis peritoneal y la hemodiálisis, el trasplante renal es el tratamiento óptimo para los pacientes pediátricos. Éste tiene como objetivo incrementar la sobrevida del paciente nefrópata, con una reducción de la tasa de mortalidad hasta en 48 a 83% ⁽¹⁾.

Sin embargo las infecciones representan una de las principales causas de muerte y pérdida del injerto y se suceden con mayor frecuencia durante el primer año posterior al trasplante ⁽³⁾. Muchos estudios han demostrado que los receptores con episodios febriles e infección reducen la sobrevida del injerto y del paciente de uno a tres años posterior al trasplante y esta última representan la tercera causa de muerte en el paciente postrasplantado ⁽²⁹⁻³⁰⁾.

Múltiples factores de riesgo intervienen para presentar cualquier tipo de infección posterior al trasplante renal entre ellos la clase de antígeno leucocitario humano (HLA), el estado de inmunosupresión, la función renal previa al trasplante, episodios de rechazo y la fuente de donador renal ⁽²⁹⁻³⁰⁾.

Las infecciones virales son la principal causa de morbi-mortalidad ⁽¹⁻³⁾, siendo Citomegalovirus (CMV) el responsable del 70% o más de los episodios febriles entre el primero y sexto mes, coincidiendo con la máxima inmunosupresión, que provoca un alto riesgo de infecciones oportunistas, prolongando los días de estancia hospitalaria e incrementando los costos asociados a la enfermedad ^(4,5).

Citomegalovirus

CMV pertenece a la familia *Herpesviridae*, está formado por una doble cadena de DNA de 230 mil pares de bases, una cápside, un tegumento con tres fosfoproteínas: pp150, pp65 y pp71, una envoltura que contiene lipoproteínas y aproximadamente 33 proteínas no estructurales, algunas de ellas glicoproteínas que determinan la conformación del CMV, utilizadas para entrar

a la célula y neutralizar anticuerpos. Su genoma es transcrito lentamente en una secuencia regulada ^(6,7).

En base a la aparición de diferentes proteínas específicas, el ciclo de replicación de CMV puede dividirse en tres periodos: inmediatamente temprano, temprano y tardío. En el periodo inmediatamente temprano, se codifican proteínas no estructurales (Timidin-cinasa y DNA polimerasa), las cuales aparecen en el núcleo de 1 a 3 horas posterior a la infección y permanecen en estado de latencia. El período temprano de replicación empieza después de la fase anterior y persiste al menos 20 h, llevándose a cabo la replicación viral del DNA y la síntesis de proteínas de las células infectadas (pp65). El periodo tardío sucede después de 24 h de la infección y durante este periodo se codifican proteínas estructurales en el núcleo y citoplasma, así como liberación del virus. Después de la infección primaria, CMV permanece en estado de latencia en las células de linaje mieloide que constituyen un importante reservorio y en una pequeña proporción de monocitos, células dendríticas y megacariocitos ^(6,8). La infección productiva es resultado de una secuencia de eventos coordinados y dependiendo del estado de inmunosupresión del paciente, dará lugar a la síntesis de proteínas inmediatamente tempranas, tempranas y tardías, ocasionando células gigantes infectadas por CMV con inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas, basófilas y granulares, que representan una infección sintomática por CMV ⁽⁷⁾.

Infección por CMV en pacientes trasplantados

El CMV puede ser transmitido de forma vertical u horizontal a través de las secreciones corporales, transfusiones sanguíneas, trasplante de células hematopoyéticas y por trasplante de órganos sólidos ⁽⁸⁾. Usualmente el CMV se adquiere en edades tempranas siendo la seroprevalencia en países desarrollados alrededor del 30-70% ⁽⁹⁾ y en nuestro medio se alcanzan cifras alrededor del 90%.

Se han descrito diversos factores de riesgo para el desarrollo de infección por CMV en el paciente postrasplantado adulto, encontrándose entre ellos factores intrínsecos al receptor del trasplante y extrínsecos. Entre los factores intrínsecos se describe la edad, el tipo de HLA y el seroestado del donador y receptor para CMV previo al trasplante que es extremadamente importante

para determinar el riesgo de infección. Entre los extrínsecos se encuentran el tipo de órgano trasplantado, el agente inmunosupresor, tal como el uso de esteroides, OKT3 y globulinas policlonales antilinfocito, sin embargo aún existen dudas del efecto individual de algunos inmunosupresores como, ciclosporina, tacrólimus, mofetil mycofenolato y sirolimus. Parece ser que la intensidad de la inmunosupresión es más importante para determinar el riesgo que el uso de algún agente inmunosupresor específico. Por otra parte el retransplante y el uso de donadores cadavéricos versus vivos relacionados también incrementa el riesgo ⁽²⁹⁾.

Existe una amplia variación de lo reportado a nivel mundial sobre la frecuencia de infección y enfermedad por CMV en pacientes trasplantados renales y esto va de acuerdo a la prevalencia y estacionalidad del virus en cada población, sin embargo Khoury y cols reportan que la incidencia de infección por CMV varía desde un 65 a 88% de los individuos seronegativos para este virus previo al trasplante, a un 50 a 80% en los seropositivos y la infección sintomática se reporta de un 20 a un 60% de todos los trasplantados renales y en pacientes seronegativos que no han recibido profilaxis la enfermedad ocurre en un 30-40% y en un 15% en aquellos que reciben profilaxis ⁽²⁸⁾.

La mayoría de las infecciones primarias por CMV son asintomáticas en los sujetos inmunocompetentes, pero en pacientes inmunocomprometidos, como es el caso de los pacientes trasplantados, la presentación de infección y enfermedad cambia de acuerdo al tipo y naturaleza del órgano trasplantado y la integridad de la respuesta celular y humoral ⁽⁷⁾.

La enfermedad es definida como la presencia de síntomas en asociación con replicación activa de CMV, e infección asintomática a la replicación viral en ausencia de síntomas ^(10,11). En los pacientes que son trasplantados la enfermedad por CMV no solo puede presentarse como infección de un órgano en específico, sino también de forma generalizada, denominándose síndrome por CMV, el cual se define por la presencia de fiebre (temperatura mayor de 38°C) por lo menos en dos días en un periodo de 4 días, mialgias, neutropenia o trombocitopenia, elevación de las transaminasas junto con el incremento de los títulos del antígeno de CMV ^(4, 6,10). La enfermedad invasiva se presenta en aquellos sujetos con grave estado de inmunocompromiso,

ocasionando diseminación de la enfermedad y provocando neumonitis, hepatitis o afección gastrointestinal.

Los pacientes trasplantados pueden desarrollar infección primaria (infección en pacientes CMV seronegativos) o infección secundaria (reactivación de un virus latente o reinfección con una nueva cepa de CMV en pacientes CMV seropositivos). La infección primaria puede ser asintomática pero lo más frecuente es que se desarrolle la enfermedad y en la infección secundaria es más probable que se permanezca asintomático ^(6,11).

El estado serológico de los donadores y receptores previo al trasplante determina la incidencia y severidad de la enfermedad ^(2,9).

a) Primo infección. Individuos seronegativos que reciben células con infección latente de donadores seropositivos (D+R-); forman del 10 al 15% del total de trasplantes. En ellos la infección primaria por CMV se presenta principalmente con una diseminación sistémica y del 50 a 65% de éstos pacientes manifiestan la enfermedad de forma grave. En más del 90% de los casos, las células infectadas están situadas dentro del injerto, de las cuales los leucocitos llegan a ser una fuente importante de CMV ^(2,9).

b) Reactivación. Individuos seropositivos antes del trasplante con donador seropositivo o seronegativo (D+R+ y D-R+). Forman del 70 al 80% de los pacientes trasplantados. El virus endógeno se reactiva en cuando la terapia inmunosupresora convencional es utilizada y aproximadamente del 10 al 15 % presentan directamente la infección ^(2,9).

c).Reinfección o Superinfección por CMV (D+R+); en al menos el 50% de los trasplantes de este tipo, el virus que se reactiva y se disemina es del donador, con una tasa de ataque para enfermedad clínica del 20 al 40% ^(2,9).

Por otra parte, muchos mecanismos han sido propuestos para explicar la enfermedad por CMV y el rechazo del injerto, entre ellos el incremento en la aparición de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) II en el injerto, además del incremento en la aparición de las moléculas de

adhesión al endotelio del injerto y sus ligandos sobre la superficie de los leucocitos y subsecuente liberación de citocinas. La inflamación del endotelio y la proliferación endotelial causados por efecto citopático directo o por la acción de anticuerpos antiendotelio, así como por la reacción cruzada entre secuencias homólogas de antígenos de CMV y las cadenas pesadas de antígenos leucocitarios clase 1, ocasionan un incremento de células T citotóxicas que colaboran en el rechazo ⁽⁶⁾.

Diagnóstico de infección por CMV

Dado que la infección por CMV en la población es ubicua y puede adquirirse desde tempranas épocas de la vida, su diagnóstico se ve complicado y la sola determinación de la respuesta inmune no es suficiente. Es por eso que el aislamiento o la determinación de ácidos nucleicos virales son necesarios para un diagnóstico certero y el establecimiento de una terapéutica ^(6,7,12,13).

-Serología.

En el caso de trasplante de órganos el establecimiento del estado inmune del donador de órganos y del receptor es muy importante, sin embargo la presencia de IgG específica en una sola determinación no es indicativa de infección. El incremento mayor de 4 veces en muestras pareadas puede indicar infección, sin embargo es un indicador tardío ⁽⁶⁾. Por otra parte la ausencia de IgG específica es un buen marcador para descartar una infección pasada, ya que una vez que se despierta la inmunidad específica, persiste de por vida. La presencia de IgM específica para CMV es indicativa para primoinfección sin embargo no es constante en casos de reactivación y su sensibilidad y especificidad no han sido estudiadas sistemáticamente ⁽⁶⁾.

-Métodos para la identificación del virus.

Los métodos de laboratorio para detectar CMV en muestras clínicas incluyen: el cultivo tradicional en células con la identificación del efecto citopático; el cultivo rápido mediante centrifugación en shell vial que incrementa la frecuencia de aislamiento; la identificación de antígenos de replicación temprana en leucocitos por método de fluorescencia y la detección de material genético por amplificación mediante PCR. La mayoría son utilizados para el

diagnóstico de infección en pacientes postrasplantados, sin embargo las dos últimas técnicas detectan al CMV de 0-2 semanas antes del desarrollo de la enfermedad ^(11,12).

-Antigenemia pp65.

La prueba de inmunofluorescencia para identificar antigenemia de CMV se basa en tinciones de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos monoclonales contra la proteína estructural temprana pp65 de CMV en leucocitos de sangre periférica ⁽¹¹⁾.

El antígeno pp65 del CMV es una proteína estructural de 65 kD que es producida y secretada por células infectadas y fagocitada por leucocitos. Esta se identifica en el núcleo de los leucocitos de los pacientes con infección activa por CMV, pero no se detecta cuando el virus está en estado latente. Su identificación sugiere la presencia de infección activa en alguna parte del cuerpo, pero no necesariamente indica viremia. El antígeno pp65 es observado y cuantificado microscópicamente después de tinción con inmunofluorescencia o con inmunoperoxidasa ^(6,9, 11,12)

La identificación de cualquier número de núcleos teñidos es un resultado positivo, un número elevado de antígeno pp65 en sangre esta asociado con la progresión de la enfermedad por CMV ⁽¹¹⁾. En general se ha reportado una sensibilidad de 89% y una especificidad de 100% cuando se detecta en sangre ⁽⁶⁾. Esta detección puede ser días o semanas previas al inicio de síntomas clínicos y por lo tanto puede ser adecuado para el inicio de terapia anticipada en infección asintomática por CMV ⁽¹³⁾. El límite para el tratamiento varía de acuerdo a los diferentes investigadores (5 a 100 células fluorescentes por 200 000 leucocitos), sin embargo la mayoría toma ≥ 25 células fluorescentes por 200 000 leucocitos como un resultado positivo en pacientes adultos con trasplante renal ⁽¹¹⁾.

-Ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Las pruebas cualitativas de PCR para CMV son muy sensibles (95%) y llegan a ser positivas semanas antes del inicio de los síntomas sin embargo tiene escasa especificidad ^(6,7,13) Los valores predictivos positivos para la enfermedad son aproximadamente del 50 % ⁽⁶⁾. Actualmente, la determinación cuantitativa

del genoma, ha permitido establecer un valor de corte de 100-1000 copias de DNA /100 000 leucocitos, como un valor indicativo de iniciar terapia anticipada con antiviral en algunos grupos de pacientes trasplantados ⁽¹¹⁾.

Actualmente la técnica de PCR en tiempo real ha permitido detección de mRNA de CMV en forma cuantitativa, lo que traduce una infección activa ^(14,15).

Tratamiento de la infección activa y de la enfermedad por CMV.

Varios fármacos han sido utilizados para la terapéutica infecciosa para CMV, entre ellos aciclovir, ganciclovir y actualmente valganciclovir ^(4,9,13,16,17).

Se ha demostrado que aciclovir tiene escasa efectividad como profilaxis y como tratamiento en casos de enfermedad ⁽¹³⁾. El ganciclovir administrado vía endovenosa, es un eficiente fármaco en casos de enfermedad por CMV, sin embargo su administración por vía oral tiene una biodisponibilidad deficiente, lo que lleva a pobres concentraciones plasmáticas, ocasionando una reducida eficacia y la emergencia de cepas virales resistentes ^(18,19). Actualmente ha surgido otro fármaco, el valganciclovir, el cual es una prodroga que es convertida a ganciclovir, con una biodisponibilidad por vía oral de 60%, la cual es 10 veces mayor que la correspondiente a ganciclovir ^(17,18). Wiltshire demostró que el área bajo la curva de valganciclovir vía oral es el doble de la encontrada con ganciclovir vía oral. Su administración por vía oral es en una sola dosis al día, en comparación con ganciclovir vía oral la cual es 3 a 4 veces al día ⁽¹⁷⁾.

En pacientes trasplantados han surgido dos estrategias de tratamiento: el tratamiento profiláctico y el anticipado, siendo el objetivo del primero la prevención de infección por CMV y la enfermedad sintomática y del segundo solo la prevención de la enfermedad, disminuyendo además ambos, la incidencia de rechazo agudo, la pérdida del injerto y la muerte ^(9,11,13,16).

El abordaje profiláctico involucra administración sistémica de medicamentos antivirales a todos los pacientes con alto riesgo de infección por CMV (receptores con estado serológico positivo que reciben anticuerpos mono o policlonales contra células T y B en donadores cadavéricos, o bien donador vivo-relacionado positivo/receptor negativo), iniciando inmediatamente después del trasplante y con una duración de 21 a 100 días ^(11,13,19). En la revisión de Cochrane Renal Group, se encontró posterior al análisis de los estudios

publicados, que incluyen la administración de aciclovir y ganciclovir en comparación con placebo, una disminución del 40% en el riesgo relativo para el desarrollo de infección y 50% para el desarrollo de enfermedad en los pacientes que reciben tratamiento antiviral, con mejores resultados para ganciclovir ⁽²⁰⁾. En un metanálisis reciente, se demostró un efecto de protección para enfermedad (reducción de 80%) con la administración de profilaxis antiviral ⁽¹³⁾. Sin embargo, aún no existe suficiente información sobre la modalidad de administración anticipada versus profilaxis. ^(4,13,20)

Uno de los inconvenientes potenciales es que el uso de terapia profiláctica puede retardar la recuperación de las células T específicas para CMV permitiendo el surgimiento de una enfermedad tardía por el mismo virus ^(6,13,19). La terapia anticipada es la administración de un fármaco específico al detectarse viremia en forma oportuna antes del desarrollo de síntomas clínicos ^(9,13,16,19). Aunque su duración es variable, la mayoría de los autores lo administran por 14 a 21 días o hasta la resolución de la viremia ⁽²¹⁾. Su uso es recomendado en base a una menor probabilidad de toxicidad, resistencia y menores costos, ya que se realiza una selección de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad. Hasta el momento se ha reportado una efectividad en la prevención de enfermedad por CMV del 72% ⁽¹³⁾, sin embargo un estudio reciente no comparativo, utilizando valganciclovir en pacientes adultos con trasplante de órganos sólidos, mostró una eficacia del 100%, para la prevención de enfermedad por CMV ⁽²¹⁾. Así mismo ha reportado una reducción gradual del nivel de antigenemia de CMV, durante las primeras semanas de terapia anticipada ⁽²²⁾.

Utilizando la metodología del meta-análisis se ha encontrado que la terapia anticipada reduce significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV (RR=0.29) ⁽¹³⁾. Estudios comparativos en sujetos adultos con terapia anticipada y de profilaxis mostraron moderada diferencia en la reducción del riesgo para desarrollar enfermedad ⁽¹⁶⁾.

En general los argumentos estadísticos favorecen la terapia anticipada en lugar del tratamiento profiláctico, sin embargo es necesario el uso de un método sensible y confiable para determinar la infección activa en forma temprana y establecer un tratamiento temprano cuando se esté utilizando la primera modalidad terapéutica ^(13,16, 20).

Como se ha mencionado, se conocen algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de infección por CMV posterior al trasplante en la población adulta, desde el tipo de estado serológico previo al trasplante renal, terapia inmunosupresora, terapia profiláctica empleada, etc sin embargo es incierto en la población pediátrica por ser un grupo de menor edad y en quien aun el primer contacto con el virus no se ha producido. Por otra parte no existen reportes sobre el efecto de la inmunosupresión en niños, ni sobre lo adecuado e inadecuado de un esquema profiláctico en pacientes pediátricos.

JUSTIFICACION.

En la actualidad, el transplante de órganos es la principal alternativa de terapia sustitutiva en la insuficiencia renal crónica terminal para pacientes pediátricos. Una de las principales complicaciones debido a la inmunosupresión, es la infección o reactivación del CMV, que en el 50% de los casos desarrolla una enfermedad severa, Para el establecimiento de un programa de detección y tratamiento oportuno de infección y/o enfermedad por éste virus, es necesario establecer con anticipación la prevalencia de infección, así como los factores de riesgo para su desarrollo. Un estudio previo realizado en este Hospital reportó en pacientes trasplantados una frecuencia de infección 32% y enfermedad 7% por lo que consideramos de fundamental importancia el establecer la frecuencia de infección y/o enfermedad por éste virus en pacientes con trasplante renal y los factores de riesgo relacionados a su establecimiento

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Principal:

- 1.- ¿Cuál es la frecuencia de infección y/o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos con trasplante renal?
- 2.- ¿Cuáles son las características clínicas de la infección y/o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos con trasplante renal?
- 3.- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos con trasplante renal?

OBJETIVOS

- 1.-Determinar la frecuencia de infección y enfermedad por CMV en una cohorte de pacientes pediátricos con trasplante renal.

- 2.- Conocer las características clínicas de la infección y/o enfermedad por CMV en una cohorte de pacientes pediátricos con trasplante renal.

- 3.- Determinar cuales son los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos con trasplante renal.

HIPÓTESIS

1.- La frecuencia de infección por CMV en pacientes con trasplante será del 30% y la de enfermedad del 10% en los primeros seis meses postransplante.

2.- El 50% de los pacientes con infección por CMV presentarán síntomas generales, 20% tendrán datos clínicos y del laboratorio asociados a rechazo del injerto, 10% desarrollarán enfermedad órgano específico y 30% permanecerán asintomáticos.

3.- Los factores de riesgo asociados a infección y/o enfermedad por CMV serán: los asociados con el donador como el estado serológico respecto a CMV, el tipo de donador (vivo relacionado y/o cadavérico); los asociados al receptor como el estado serológico previo al trasplante, la edad, género y las transfusiones de productos sanguíneos; respecto al manejo posterior al trasplante, el tipo de terapia inmunosupresora, uso de anticuerpos policlonales (ATGAM), la administración incompleta o ausencia de terapia profiláctica y año de trasplante.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Cohorte retrospectiva.

Lugar en donde se realizará el estudio:

UMAЕ del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, centro hospitalario de tercer nivel de atención, en el Departamento de Infectología y el archivo clínico.

El estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica con el No. 2006-785-071

Universo de estudio: Todos los pacientes que fueron sometidos a trasplante renal del año 2004-2006

Criterios de inclusión.

- 1.- Haber recibido trasplante renal entre enero del 2004 a diciembre del 2006.
- 2.- Tener al momento del trasplante más de 1 año de edad y menos de 16.5 años.
- 3.-Tener expediente completo y disponible.

Criterios de no inclusión.

- 1.- No haber sido trasplantado en ésta unidad.
- 2.- Defunción durante el procedimiento quirúrgico.

VARIABLES UNIVERSALES:

1. Edad
2. Sexo
3. Causa de la insuficiencia renal terminal.

VARIABLES PREDICTORAS:

1. Grupo según tipo de injerto:

Donador cadavérico

Donador vivo relacionado

2. Estado serológico:

Donador (D) Receptor (R).

Seropositivo: IgG CMV (+).

Seronegativo IgG CMV (-).

Serología desconocida (?).

D+/R+

D-/R+

D?/R+

D+/R-

D-/R-

D?/R-

3. Terapia inmunosupresora:

OKT-3

Mofetil micofenolato

Metilprednisolona

Azatioprina

Ciclosporina

Tacrolimus

ATGAM

4. Profilaxis farmacológica.

Clasificación de la profilaxis dependiendo del fármaco, dosis y tiempo de administración, indicada para pacientes postrasplante renal de alto riesgo (D+R-) y/o donador cadavérico, con el objeto de disminuir la frecuencia de infección y/enfermedad por CMV:

Adecuada

Profilaxis con valganciclovir a 15mg/k/dosis por 90 días posterior al trasplante.

Insuficiente

Profilaxis indicada (adecuada o equivalente) administrada a dosis menores pero con tiempo suficiente.

Incompleta

Profilaxis indicada (adecuada o equivalente) administrada en tiempo menor al recomendado pero a dosis adecuada.

Incompleta e insuficiente

Profilaxis indicada pero en tiempo y dosis menores a lo recomendado

Inferior

Profilaxis indicada con aciclovir vía oral a 60mg/kg/día

Equivalente

Profilaxis administrada con ganciclovir IV (5mg/kg/dosis cada 12h) por 7 días seguida de administración oral (50mg/kg/d cada 6h) hasta completar 100 días.

Omitida

Profilaxis indicada pero sin llevarse a cabo.

No recomendada

Profilaxis administrada a pacientes de bajo riesgo.

Sin requerimiento de profilaxis

Profilaxis no indicada por bajo riesgo.

VARIABLES DE DESENLACE

- 5. Sospecha de infección por CMV.** Probabilidad de infección por CMV por datos clínicos y/o laboratorio sin prueba confirmatoria (antigenemia pp65 o PCR o serología).
- 6. Infección activa por CMV.** Paciente asintomático, con determinación positiva de antigenemia pp65, PCR en tiempo real, seroconversión o presencia de IgM específica.
- 7. Enfermedad por CMV.** Presencia de signos, síntomas y alteraciones de laboratorio sugestivas de infección sintomática que puede ser de dos tipos: a) Síndrome Viral: fiebre mayor de 38°C sin otro foco infeccioso evidente, PCR o antigenemia positiva para CMV y uno de los siguientes hallazgos: 1) Leucocitos $\leq 4000/\text{mm}^3$, 2) Linfocitos atípicos $\geq 3\%$, 3) plaquetas $\leq 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$. b) Enfermedad con invasión a tejidos.

Focalización de la infección por CMV a algún órgano o tejido demostrado por histopatología

8. Rechazo de órgano trasplantado debido a infección por CMV.

Presencia del CMV en órgano trasplantado detectado por histología o PCR.

9. Rechazo por otra causa. Rechazo del órgano trasplantado sin identificarse infección por CMV.

10. Mortalidad asociada al CMV. Muerte dentro de las 6 semanas del diagnóstico de la enfermedad por CMV determinada por técnicas de biología molecular, biopsia o por autopsia

OTRAS VARIABLES

11. Tratamiento de infección y/o enfermedad

Tratamiento adecuado para infección asintomática.

Administración de Valganciclovir a 15mg/kg/dosis cada 12 h durante 21 días o ganciclovir IV a dosis de 5mg/k/día cada 12 h por 21 días.

Tratamiento adecuado para enfermedad

Se administrará ganciclovir a dosis de 5 mg/kg/dosis dos veces al día intravenoso por 21 días

VARIABLES

VARIABLES	Tipo de variable y Escala de medición	Definición operacional
Edad	Variable cuantitativa continua medida en años cumplidos al momento del trasplante	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha en la que se incluye al estudio expresado en años
Genero	Variable cualitativa dicotómica	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto externo
Causa de Insuficiencia renal	Variable cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> a) GMN crónica.- Por estudio histopatológico b) GMN focal y segmentaria.- Por estudio histopatológico c) GMN membrano proliferativa Por estudio histopatológico d) Malformación estructural de la vía Urinaria: Evidenciado por estudio de gabinete e) Alt funcionales de la vía urinaria (reflejo vesicoureteral o vejiga neurogénica): Evidenciado por estudio de gabinete f) Riñones poliquístico Alteración morfológica determinada por US renal g) Enfermedad hereditaria (Nefritis familiar): Antecedentes heredofamiliares confirmado por biopsia renal
Tipo de donador	Variable cualitativa dicotômica	Según el origen del injerto a) Vivo Relacionado o b) Cadavérico
Estado Serológico Donador/Receptor	Variable cualitativa	Determinación de anticuerpos tipo IgG específicos para CMV por método de ELISA, con resultados: <ul style="list-style-type: none"> a) Donador positivo / receptor negativo (D+/R-) b) Donador positivo/ receptor positivo (D+/R+) c) Donador negativo/ receptor positivo (D-/R+) d) Donador negativo/ receptor negativo (D-/R-) e) Donador sin serología/ receptor negativo (D?R-) f) Donador sin serología / receptor positivo (D?R+)
Tipo de terapia inmunosupresora	Variable cualitativa	Tipo de combinaciones farmacológicas con el objeto de disminuir la respuesta inmune y evitar el rechazo <ul style="list-style-type: none"> a) Ciclosporina + Rapamicina b) Ciclosporina + Micofenolato c) Micofenolato + Rapamicina

			<ul style="list-style-type: none"> d) Ciclosporina +Azatioprina e) Tacrólimus + Micofenolato f) Azatioprina + Tacrolimus
Efectividad de profilaxis	Variable Cualitativa		<p>Efectividad de la profilaxis según fármaco, dosis y tiempo de administración con el objeto de evitar infección por CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Profilaxis adecuada b) Profilaxis no recomendada c) Profilaxis insuficiente d) Profilaxis incompleta e) Profilaxis insuficiente e incompleta f) Profilaxis inferior g) Profilaxis Omitida h) Sin profilaxis
Infección y/o enfermedad por CMV	Variable Cualitativa		<ul style="list-style-type: none"> a) Sospecha de infección b) Infección c) Enfermedad d) Infección + Rechazo del injerto e) Rechazo por otras causas
Infección activa producida CMV	Cualitativa nominal presente o ausente	Opciones	Detección de CMV por medio de PCR o antigenemia en cualquier momento del seguimiento
Enfermedad por CMV	Cualitativa nominal presente o ausente	Opciones	<p>Presencia de signos, síntomas y alteraciones de laboratorio sugestivas de infección sintomática que puede ser de dos tipos: a) Síndrome Viral Fiebre mayor de 38oC sin otro foco infeccioso evidente, PCR o antigenemia positiva para CMV y uno de los siguientes hallazgos: 1) Leucocitos $\leq 4000/mm^3$, 2) Linfocitos atípicos $\geq 3\%$, 3) plaquetas ≤ 100 mil/mm³. b) Enfermedad con invasión a tejidos. Focalización de la infección por CMV a algún órgano o tejido demostrado por histopatología</p>
Tratamiento de infección y/o enfermedad	Variable Cualitativa		<p>Tratamiento adecuado para infección asintomática. Administración de Valganciclovir a 15mg/kg/dosis cada 12 hrs durante 21 días o ganciclovir IV a dosis de 5mg/k/día cada 12 hrs por 21 días. Tratamiento adecuado para enfermedad Se administrará ganciclovir a dosis de 5 mg/kg/dosis dos veces al día intravenoso por 21 días</p>
Rechazo al injerto asociado a infección CMV	Cualitativa nominal. presente o ausente	Opciones	Por estudio histopatológico

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva para establecer la frecuencia de los fenómenos observados en la población estudiada, e inferencial para la descripción de la relación entre las variables predictoras y de desenlace,

Se uso prueba de chi-cuadrada para establecer las diferencias de proporciones de una variable predictora entre los pacientes que desarrollaron y no desarrollaron infección y/o enfermedad. Mediante análisis bivariado se calculó la razón de momios e intervalos de confianza del 95% para evaluar el riesgo de desarrollar infección y/o enfermedad, realizándose posteriormente análisis multivariado utilizando regresión logística en modelo saturado. Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Program for Social Sciences) versión 12.0

ASPECTOS ÉTICOS

Por tratarse de revisión de expedientes, se clasifica como un estudio sin riesgo, mínimo, de acuerdo a la Ley de Salud artículo 17. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación. Toda la información que se obtuvo de los expedientes se manejó en forma confidencial.

RESULTADOS

Descripción de la cohorte.

Durante el periodo comprendido de Enero del 2004 a Diciembre del 2006 se realizaron 115 trasplantes renales en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, 39 en el 2004, 41 en el 2005 y 35 en el 2006, de los cuales 39 no cumplieron los criterios de inclusión, quedando 81 trasplantes que correspondieron a 80 pacientes (uno de ellos trasplantado en dos ocasiones), 27 trasplantes por año de estudio. El 53% de los pacientes trasplantados fue del género masculino y 47% femenino. El rango de edad fue de 3 a 17 años, (mediana 12 años). El grupo etario donde se concentró el mayor número de pacientes (43%) fue en el grupo de adolescentes de 12 a 14 años de edad (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución por rango de edad de 81 pacientes sometidos a trasplante renal durante los años 2004-2006 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

Rango de edad en años	Femenino No (%)	Masculino No (%)	Total No (%)
3-5	4 (5%)	2 (2.5%)	6 (7.5%)
6-8	3 (4%)	4 (5%)	7 (9%)
9-11	6 (7.5%)	7 (8.5%)	13 (16%)
12-14	14 (17%)	21 (26%)	35 (43%)
15-17	11(13.5%)	9 (11%)	20 (24.5%)
Total	38 (47%)	43 (53%)	81 (100%)

Las principales causas de insuficiencia renal crónica fueron: glomerulonefritis en el 68.5% (crónica 50%, focal y segmentaria 10%, membrano proliferativa 8.5%). Por otra parte las causas hereditarias (Nefritis familiar) y riñones poliquísticos ocuparon en conjunto el 5% de las causas de insuficiencia renal crónica.

Tabla 2. Causas de insuficiencia renal crónica Terminal por grupo etario.

Rango de edad en años	GMN Crónica No (%)	Focal y segmentaria No (%)	Membrano proliferativa No (%)	Estructural No (%)	Funcional No (%)	Hereditarias No (%)	Riñones poliquisticos No (%)
3-5	1(1.2%)	0(0%)	0(0%)	4(5%)	1(1.2%)	0(0%)	0(0%)
6-8	1(1.2%)	0(0%)	1(1.2%)	3(3.7%)	2(2.5%)	0(0%)	0(0%)
9-11	8(10%)	0(0%)	0(0%)	3(3.7%)	2(2.5%)	0(0%)	0(0%)
12-14	18(22.2%)	5(6%)	5(6%)	3(3.7%)	2(2.5%)	2(2.5%)	1(1.2%)
15-17	13(16%)	3(3.7%)	1(1.2%)	1(1.2%)	1(1.2%)	0(0%)	0(0%)
Total	41(50.6%)	8(9.7%)	7(8.4%)	14(17.3%)	8(9.9%)	2(2.5%)	1(1.2%)

Tipo de injerto

Sesenta y cinco pacientes recibieron injertos provenientes de donador vivo relacionado correspondiendo al 80% del total de trasplantes y 16 de donador cadavérico correspondiendo al 20%.

Estado serológico contra CMV

Se contó con el estado serológico de 81 receptores, sin embargo solamente se encontraron 55 pares completos (donador/ receptor) de anticuerpos de tipo IgG contra CMV en suero previo al trasplante renal, distribuyéndose de la siguiente manera: 20 pares (25%), correspondieron al grupo de alto riesgo para presentar infección y/o enfermedad por CMV (D+R-); 33 pares (41%) presentaron patrón D+R+ y 1 par patrón D-R+ (1.3%), ambos del grupo de riesgo habitual. Un par (1.3%) presentó un patrón de bajo riesgo (D-R-).

En los 26 pares incompletos se desconocía la serología del donador, en 15 (18.5%) el receptor fue positivo (R+) y en 11 (13.5%) el receptor fue negativo (R-), este último grupo se calificó como de alto riesgo y se sumó al grupo de D+R-.

Terapia inmunosupresora

El 97.5% (79/81) de los pacientes recibieron algún tipo de terapia inmunosupresora posterior al trasplante renal y 2/81 no recibieron

inmunosupresión por presentar rechazo hiperagudo posterior al trasplante. La terapia inmunosupresora administrada fue: 9/79 (11%) pacientes ciclosporina + rapamicina, 26/79 (33%) ciclosporina + micofenolato, 18/79 (22.7%) micofenolato + rapamicina, 17/79 (21.5%) ciclosporina + azatioprina, 5/79 (6.3%) tacrólimus + micofenolato, 3/79 (3.7%) azatioprina + tacrólimus, 1/79 (1%) micofenolato + azatioprina

Se administraron anticuerpos policlonales (ATGAM) a 20/81 pacientes considerados de alto riesgo a presentar rechazo inmediato al trasplante, de los cuales 15/16 pertenecieron a los pacientes con trasplante de donador cadavérico y 5/65 de donador vivo relacionado con el propósito de evitar rechazo agudo durante el primer mes postrasplante.

Tratamiento profiláctico para CMV

De los 81 pacientes estudiados, 38 requirieron tratamiento profiláctico (21 por serología, 10 por serología y donador cadavérico, 6 por donador cadavérico y 1 por tratamiento con ATGAM). Dos pacientes recibieron profilaxis sin requerirla, ya que eran de bajo riesgo.

En 11 de 38 (29%) pacientes la profilaxis fue adecuada, en 5 de 38 (13%) fue insuficiente, en 2 de 38 (5%) fue incompleta, en 11 de 38 (29%) fue insuficiente e incompleta, en 4 de 38 (11%) fue inferior y en 5 pacientes (13 %) se omitió la profilaxis.

Los 16 pacientes que recibieron trasplante de donador cadavérico fueron considerados de alto riesgo, administrándose profilaxis a 15 de ellos. En 6 (37.5%) pacientes la profilaxis fue adecuada, en 5/16 (31.2%) fue insuficiente e incompleta, en 2/16 (12.5%) fue inferior, y en los tres pacientes restantes fue insuficiente, o incompleta o bien se omitió. (cuadro 3).

Cuadro 3. Calificación de la profilaxis administrada, por grupo de riesgo en 38 pacientes pediátricos con trasplante renal

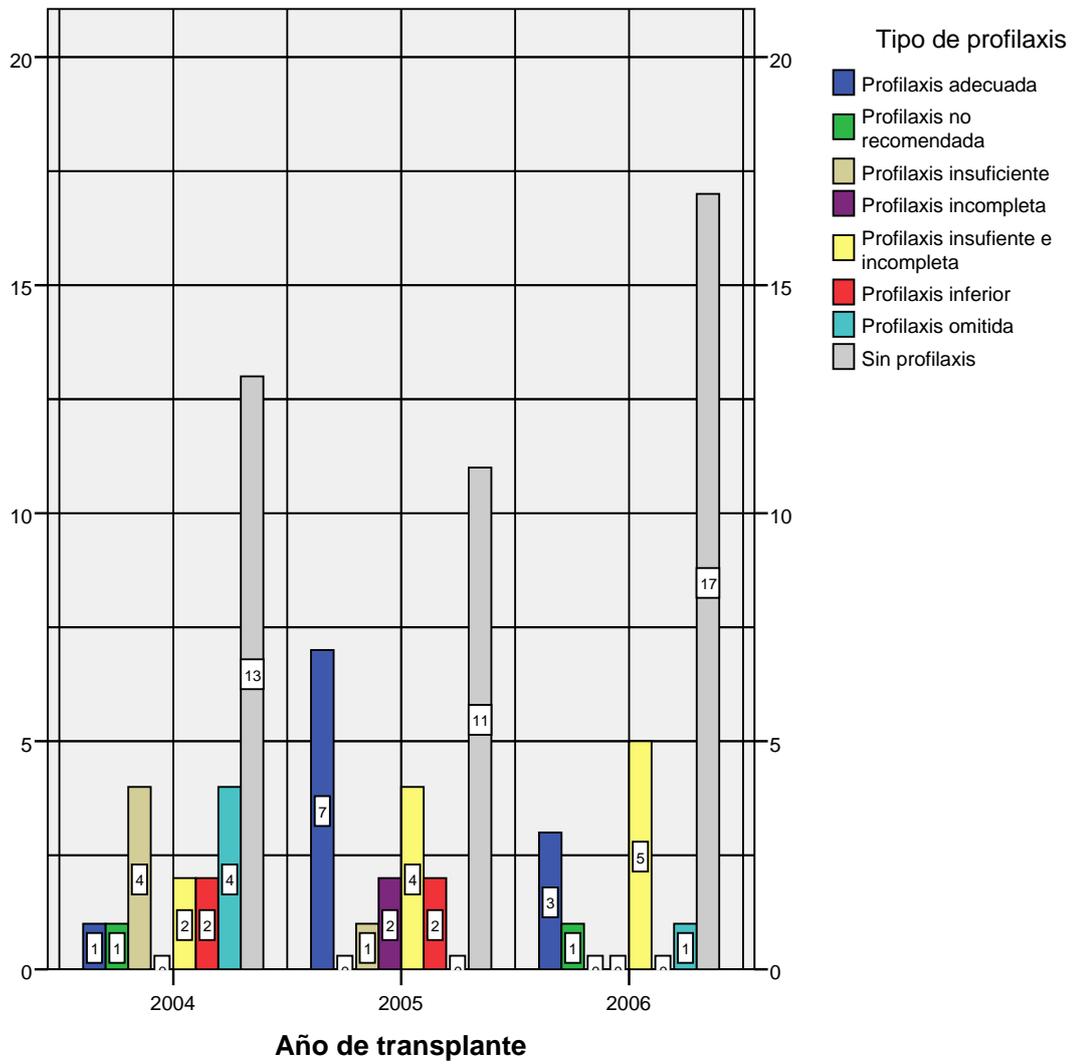
Calificación de la Profilaxis	Riesgo por serología (D+R-)	Riesgo por serología + Donador cadavérico (ATGAM)	Donador cadavérico (ATGAM)	Sin riesgo por serología y donador vivo relacionado + (ATGAM)	Total
Adecuada	4	0	6	1	11
Insuficiente	4	1	0	0	5
Incompleta	1	1	0	0	2
Insuficiente e incompleta	6	5	0	0	11
Inferior	2	2	0	0	4
Omitida	4	1	0	0	5
Total	21	10	6	1	38

Al dividir las indicaciones y la calificación de las profilaxis por año de trasplante, se encontró que el año en que se administró con mayor frecuencia profilaxis adecuada fue 2005 (25.9%), y el de menor frecuencia fue 2004 (3.7%). Cuadro 4 y Fig 1.

Tabla 4. Calificación de la profilaxis de acuerdo al año de trasplante en 81 pacientes pediátricos.

Año de	Profilaxis adecuada	P no recomendada	P insuficiente	P incompleta	P insuficiente e incompleta	P inferior	P omitida	Sin requerimiento de profilaxis	Total
	No (%)	No. (%)	No. (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
2004	1 (3.7)	1 (3.7)	4 (14.8)	0	2 (7.4)	2 (7.4)	4 (14.8)	13 (48.1)	27 (100)
2005	7 (25.9)	0	1 (3.7)	2 (7.4)	4 (14.8)	2 (7.4)	0	11 (40.7)	27 (100)
2006	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0	5 (18.5)	0	1 (3.7)	17 (62.9)	27 (100)
Total	11 (13.6)	2 (2.5)	5 (6.1)	2 (2.5)	11 (13.6)	4 (5)	5 (6.1)	41 (50.6)	81(100)

Figura 1. Clasificación de la profilaxis de acuerdo al año de trasplante en 81 pacientes pediátricos



Frecuencia de infección y enfermedad por CMV

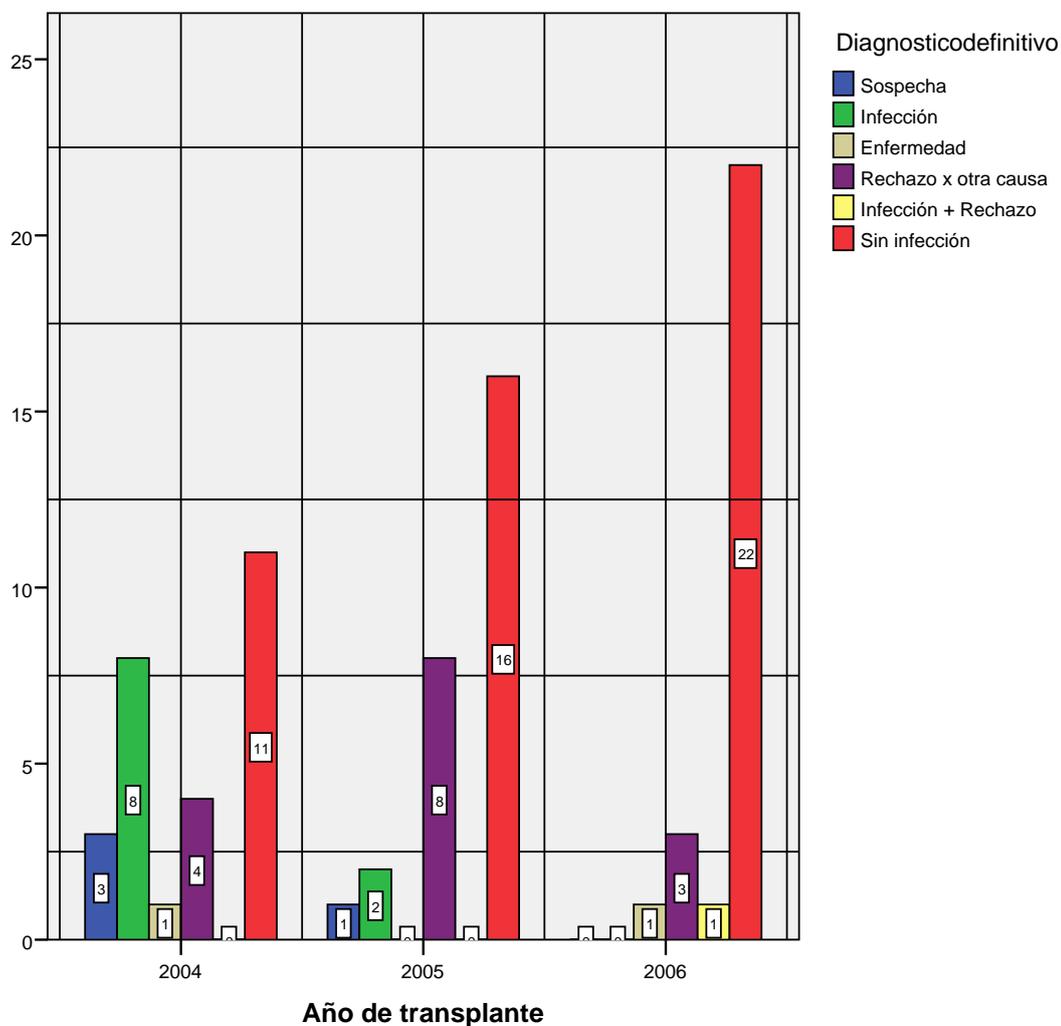
En los tres años de estudio el 20% (17/81) de los pacientes analizados presentó sospecha o infección comprobada por CMV durante los primeros 6 meses postrasplante renal. No hubo predominio por algún género y el rango de edad fue de 10 a 16 años, la mediana para la edad fue de 12 años. Durante el año 2004 se presentó el mayor número de eventos de infección comprobada y de sospecha, abarcando en conjunto el 70% de los casos encontrados durante los tres años. Sesenta y cuatro pacientes (80%) de los pacientes incluidos no presentaron datos clínicos o de laboratorio sugestivos de infección o enfermedad por CMV. Fig 2

De los 17 pacientes descritos, 4 pacientes (23.5%) presentaron sospecha de infección, 10 (58.8%) infección asintomática, 2 (12%) enfermedad y 1 (6%) infección mas rechazo del injerto. Tabla 4

Cuadro 4. Frecuencia de infección y enfermedad por CMV por año de trasplante en 17 pacientes. (n y %)

Año de trasplante	Sospecha	Infección asintomática	Enfermedad	Infección + Rechazo	Total
2004	3 (17.6)	8(47)	1(5.9)	0(0)	12(70.5)
2005	1(5.9)	2 (11.7)	0(0)	0(0)	3(17.6)
2006	0(0)	0(0)	1(5.9)	1(5.9)	2(11.8)
Total	4 (23.5)	10(58.7)	2(11.8)	1(5.9)	17(100)

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO EN 81 PACIENTES DE ACUERDO AL AÑO DE TRASPLANTE



Descripción clínica

Sospecha

Tres casos con sospecha de infección por CMV pertenecieron al grupo de riesgo habitual (D+R+) con injerto proveniente de donador vivo relacionado y un paciente perteneció al grupo de alto riesgo (D?R-), con donador cadavérico. Los tres primeros se encontraron sin manifestaciones clínicas pero con alteraciones en la biometría hemática como linfocitosis, así como alteraciones en las pruebas de función hepática con elevación de transaminasas. Ninguno

de los casos tuvo confirmación de infección por CMV mediante la determinación de IgM o seroconversión. En estos pacientes no se realizó determinación de antigenemia pp65. Estos eventos se presentaron del primero al sexto mes postrasplante y solo uno de ellos recibió tratamiento con aciclovir. Los tres pacientes continúan con su injerto funcional. El paciente de alto riesgo presentó en el primer mes postrasplante, síntomas generales, fiebre, hipertensión, oliguria, astenia, adinamia e hiporexia, así como elevación de creatinina, linfopenia, plaquetopenia y anemia. Había recibido profilaxis incompleta con ganciclovir IV. El paciente perdió el injerto y se encuentra en hemodiálisis.

Infección asintomática

Ocurrieron 10 casos de infección asintomática, el 80% de ellos en el año 2004, 60% durante los primeros 6 meses postrasplante. El 90% de los pacientes perteneció al grupo de alto riesgo, de los cuales 7 fueron D+R- y 2 D?R-, el 10% restante perteneció al grupo de riesgo habitual D+R+. El 80% de los injertos fue de donador vivo relacionado y el 20% de donador cadavérico. En el 30% de los 10 pacientes se omitió la profilaxis, el 50% recibió profilaxis inadecuada, el 10% no requirió profilaxis (paciente D+R+) y solo 10% recibió profilaxis adecuada.

En 2 pacientes el diagnóstico de infección estuvo basado en seroconversión, IgM positiva y antigenemia pp65 positiva; en un paciente se obtuvo seroconversión y antigenemia positiva; en 4 pacientes seroconversión e IgM positiva y en los 3 pacientes restantes solamente IgM positiva. Se encontraron en su mayoría asintomáticos, sin embargo tres pacientes presentaron fiebre de corta duración, uno de ellos presentó además astenia y adinamia y otro diarrea y dolor en el sitio del injerto. La mediana de leucocitos en el momento de la infección fue de 5940 cel/mm³, la mediana de linfocitos fue de 2995 cel/mm³, sin embargo 2 pacientes presentaron linfopenia menor de 2000 cel/mm³, en la mayoría de los pacientes el porcentaje de linfocitos en sangre periférica se encontró entre el 50 y 60%. La mayoría de los pacientes recuperó la función renal posterior al trasplante, sin embargo tres de los diez presentaron incremento en la creatinina sérica en el momento de la infección

por CMV. El 70% recibió tratamiento adecuado con ganciclovir endovenoso seguido de ganciclovir o valganciclovir vía oral, el 20 % recibió tratamiento inadecuado con aciclovir y 10% no recibió tratamiento. Ningún paciente desarrolló enfermedad y actualmente todos conservan su injerto funcional.

Enfermedad

Los dos casos de enfermedad por CMV se presentaron en pacientes de alto riesgo, uno en donador vivo y otro de donador cadavérico, ambos con serología previa para CMV negativa. Los dos recibieron profilaxis inadecuada. El primer caso de enfermedad por CMV focalizada a nivel pulmonar, se presentó en paciente femenina de 15 años de edad, con insuficiencia renal crónica terminal secundaria a glomerulonefritis crónica, trasplantada en el año 2004, el injerto era proveniente de donador vivo relacionado. El tratamiento profiláctico fue con ganciclovir IV a 8mg/kg/día por 15 días y posteriormente con ganciclovir VO a 16mg/k/día por 30 días. Recibió terapia inmunosupresora con micofenolato + rapamicina, además recibió transfusión posterior al trasplante. A los seis meses postrasplante presentó datos clínicos de neumonitis manifestado por tos productiva, polipnea, disnea e hipoxemia así como hipertensión arterial con incremento en la creatinina a 1.9mg/dL, con alteraciones en la biometría hemática como linfocitosis, anemia y alteración en las transaminasas, confirmándose enfermedad por CMV con base a determinación positiva de IgM, seroconversión y determinación de antigenemia pp65 positiva con 54 células positivas /200 000 leucocitos. Recibió tratamiento con ganciclovir IV a 10mg/k/día por 21 días y posteriormente ganciclovir VO 30mg/k/día por 90 días, presentando curación y actualmente con injerto funcional.

El segundo caso se presentó en el año 2006 en preescolar femenina de 5 años de edad, con malformación estructural de la vía urinaria. El injerto que recibió fue de donador cadavérico. Se administró terapia inmunosupresora inmediatamente posterior al trasplante con ATGAM. La profilaxis fue insuficiente e incompleta con ganciclovir intravenoso 5mg/k/día por 21 días, seguido de aciclovir VO y como terapia inmunosupresora recibió ciclosporina + micofenolato. Al sexto mes posterior al trasplante presentó síntomas clínicos inespecíficos correspondiendo a síndrome viral por CMV con presencia de mal

estado general , fiebre de 39°C, astenia, adinamia, mialgias y dolor abdominal y a nivel renal oliguria, con elevación de creatinina a 1.3mg/dL, y alteraciones en la biometría hemática con presencia de linfocitosis, neutropenia y anemia. El diagnóstico etiológico se realizó en base a seroconversión así como determinación positiva de IgM para CMV, recibió tratamiento con ganciclovir IV a 10mg/k/día por 21 días, seguido de valganciclovir VO 30mg/k/día desconociéndose el tiempo de administración, actualmente continua con injerto funcional.

Infección por CMV y rechazo del injerto.

Se presentó un caso de infección por CMV con rechazo del injerto en el año 2006, en adolescente femenina de 16 años de edad, la causa de insuficiencia renal fue glomerulonefritis crónica , el injerto renal que recibió fue de donador cadavérico, tenía serología negativa previa para CMV. Recibió terapia inmunosupresora con ATGAM posterior al transplante, la profilaxis para CMV fue incompleta, inicialmente con ganciclovir IV seguido de valganciclovir VO. A su egreso la terapia inmunosupresora administrada fue ciclosporina + rapamicina. Al séptimo mes postrasplante presentó oliguria, astenia, adinamia, vómito e hiporexia, con elevación de los azoados y anemia leve, atribuyéndose éstos datos a infección por CMV por presentar IgM positiva y seroconversión. Recibió tratamiento con ganciclovir a 3mg /k/dosis por 16 días, sin embargo presentó pérdida del injerto. En la biopsia renal se reportó rechazo crónico del injerto. Actualmente se encuentra con terapia sustitutiva a base de hemodiálisis.

Cuadro 5. Descripción clínica y estado actual de los 17 pacientes pediátricos que desarrollaron sospecha, infección y enfermedad por CMV posterior al trasplante renal.

	Año de Trasplante	Edad	Genero	Donador	Riesgo	Transfusión	Profilaxis	Inmunosupresión	Diagnóstico	Mes Dx postrasplante	Datos clínicos	Laboratorio	Tratamiento	Estado Actual
1	2004	4	F	Vivo relacionado	D+R+	No	Sin requerir	Ciclosporina + Rapamicina	Sospecha	1	Asintomático	Linfocitosis	Aciclovir 10mg/k/día x 90 días	Injerto funcional
2	2004	16	M	Vivo relacionado	D+R+	No	Sin requerir	Ciclosporina + Micofenolato	Sospecha	6	Asintomático	↑ALT	Sin tratamiento	Injerto funcional
3	2004	14	M	Cadavérico	D?R-	Si	Incompleta	Micofenolato + Rapamicina +ATGAM	Sospecha	1	Fiebre, TA ↑, oliguria, astenia,	Linfopenia plaquetopenia anemia, creatinina ↑	Sin tratamiento	Hemo dialisis
4	2004	13	F	Vivo relacionado	D+R+	Si	Sin requerir	Ciclosporina+ Rapamicina	Sospecha	5	Asintomático	Linfocitosis, creatinina ↑	Sin tratamiento	Injerto funcional
5	2004	10	F	Vivo relacionado	D+R-	No	Insuficiente	Micofenolato + Rapamicina	Infección	5	Asintomático	Linfopenia IgM CMV , Antig pp65	Ganciclovir IV 10mg/k/d x21 días Ganciclovir VO 12mg/k/d x 90 días	Injerto funcional
6	2004	14	M	Vivo relacionado	D+R-	No	Omitida	Micofenolato+ Rapamicina	Infección	11	Asintomático	Linfocitosis IgM CMV Antig pp65	Ganciclovir IV 10mg/k/día x 21 días Valganciclovir 15mg/k/d x 90 d	Injerto funcional
7	2004	10	M	Vivo relacionado	D+R+	Si	Sin requerir	Ciclosporina+ Rapamicina	Infección	1	Fiebre dolor en injerto y diarrea	Linfopenia Anemia creatinina ↑ IgM CMV	Ganciclovir IV 5mg/k/d x 14 días Ganciclovir IV 8mg/k/d x 90 d	Injerto funcional
8	2004	3	M	Vivo relacionado	D+R-	No	Insuficiente	Ciclosporina+ Micofenolato	Infección	2	Fiebre	Linfocitosis Anemia	Ganciclovir IV 12mg/k/d x 21d Ganciclovir VO 60mg/k/d x70d	Injerto funcional
9	2004	12	M	Vivo Relacionado	D+R-	No	Insuficiente	Ciclosporina + Micofenolato	Infección	8	Asintomático	Linfocitosis IgM CMV	Valganciclovir VO 7mg/k/d x 120 d	Injerto funcional
10	2004	13	F	Cadavérico	D?R-	Si	Insuficiente	Ciclosporina+ Rapamicina + ATGAM	Infección	10	Asintomático	Linfocitosis IgM CMV	Valganciclovir 10mg/k/d x 90 días	Injerto funcional
11	2004	10	F	Cadavérico	D+R-	No	Omitida	Micofenolato + Rapamicina	Infección	2	Asintomático	Linfocitosis Anemia IgM CMV	Aciclovir VO 46mg/k/d x 60 días	Injerto funcional
12	2004	5	M	Vivo relacionado	D?R-	No	Omitida	Ciclosporina+ Micofenolato	Infección	2	Asintomático	Linfocitosis Anemia IgM CMV	Ganciclovir IV 10mg/k/día x21d Aciclovir VO x 90días	Injerto funcional
13	2005	13	M	Vivo relacionado	D+R-	No	Inferior	Ciclofosfamida + Azatioprina	Infección	5	Fiebre Astenia Adinamia	Linfopenia Creat ↑ Anemia IgM+ CMV	Ganciclovir IV 8mg/k/dx21d Valganciclovir VO 15mg/k/dx103 d	Injerto Funcional

Infección y/o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos trasplantados renales

14	2005	13	M	Vivo relacionado	D+R-	No	Adecuada	Ciclosporina +Azatoprina	Infección	12	Asintomático	Linfocitosis IgM* CMV	Sin tratamiento	Injerto funcional
15	2004	15	F	Vivo Relacionado	D+R-	Si	Incompleta Insuficiente	Micofenolato+ Rapamicina	Enfermedad Neumonitis x CMV	6	HAS, disnea, hipoxemia, tos, neumonitis por CMV	Linfocitosis, anemia, creatinina ↑, AST ↑ y ALT ↑, IgMCMV ,Antigpp65	Ganciclovir IV 10mg/k/d x 21 d ganciclovir VO a 30mg/k/d x 90d	Injerto funcional
16	2006	5	F	Cadavérico	D?R-	No	Insuficiente e Incompleta	Ciclosporina +Micofenolato ATGAM	Enfermedad Sx viral	6	Fiebre, Oliguria,dolor, astenia, adinamia, hiporexia mialgias	Linfocitosis, Anemia, creatinina ↑, IgM+ CMV	Ganciclovir IV 10mg/k/d x 21 días, valganciclovir VO 30mg/k/d se desconoce tiempo	Injerto funcional
17	2005	16	F	Cadavérico	D?R-	No	Insuficiente e incompleta	Ciclosporina + Rapamicina + ATGAM	Infección + Rechazo	7	Astenia,adinamia, hiporexia Oliguria vómito	Linfopenia, Creatinina ↑↑, leve anamia, IgM +CMV	Ganciclovir 3mg/k/día x 16 días	Pérdida del injerto Hemodialis

Factores de riesgo asociados para desarrollar infección y/o enfermedad por CMV.

Para determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos postrasplantados renales, se tomaron como casos a los 13 pacientes que tuvieron como diagnóstico definitivo el de infección, o enfermedad o infección mas rechazo por CMV y como controles a los 53 pacientes que no desarrollaron infección y/o enfermedad durante el seguimiento. No se incluyeron en el análisis los 4 pacientes con diagnóstico de sospecha de infección por CMV por carecer de alguna prueba confirmatoria, así como 11 pacientes que presentaron rechazo durante el primer mes postrasplante dado que el tiempo para desarrollar infección por CMV fue muy corto, incluso en algunos de ellos la biopsia renal no mostró datos compatibles de infección por CMV. Los factores de riesgo analizados en nuestro estudio fueron: edad menor de 11 años, receptor con serología negativa para CMV previo al trasplante con donador positivo, injerto de donador cadavérico, transfusión de paquete globular durante el trasplante, recomendación de profilaxis farmacológica inadecuada contra CMV (profilaxis omitida o inferior o incompleta o insuficiente o incompleta e insuficiente), administrada por año de trasplante, y trasplante realizado durante el 2004. En base a la menor probabilidad de haber padecido una infección previa por CMV se decidió tomar como factor de riesgo a aquellos pacientes menores a la media de edad. Dado la mayor frecuencia de profilaxis inadecuadas (44%) durante el año 2004 se tomó como factor de riesgo el haber sido trasplantado en el año señalado. El estado serológico negativo para CMV es ya conocido como factor de riesgo. En la mayoría de los donadores cadavéricos se desconoce el estado serológico para CMV y los receptores reciben inmunosupresión aditiva con ATGAM, por lo que fue tomado como factor de riesgo. Está descrito la posibilidad de transmisión de CMV por medio de los derivados sanguíneos por lo que la transfusión de paquete fue tomado como factor de riesgo.

En el cuadro 6 se observan los resultados obtenidos en el análisis bivariado: siendo el estado seronegativo para CMV del receptor, el haber sido trasplantado en

el año 2004 y la administración inadecuada de profilaxis para CMV los únicos factores de riesgo en el que tuvieron significancia estadística.

Cuadro 6 Análisis bivariado. Factores de riesgo para desarrollar infección y/o enfermedad en 13 casos y 53 controles.

Factor de riesgo	Casos n=13	Controles n=53	RM	IC95%	Valor de p
Receptor CMV negativo	12(92.3%)	12 (22.6%)	41	4.82-348.13	<0.005*
Profilaxis inadecuada	11(84.6%)	9(16.98%)	26.88	5.06-142	<0.005*
Año 2004	9(69.2%)	12(22.6%)	7.68	2.00-29.4	0.004*
Donador Cadavérico	4(30.8%)	5(9.4%)	4.26	0.95-19.03	0.122*
Edad <11años	6(46.15%)	17(32%)	1.81	0.59-6.2	0.53*
Género masculino	7(53.8%)	26(49%)	1.21	0.35-4.08	1*
Trasfusión de paquete globular	3(23%)	19(35.8%)	0.54	0.13-2.19	0.58*
Administración de ATGAM	3 (23%)	7(13.2%)	1.97	0.43-8.97	0.65*

*Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel.

Con respecto a la frecuencia de uso de profilaxis inadecuada evaluada de acuerdo al año de trasplante, no se encontró diferencia significativa (chi-cuadrada de tendencia 5.06, $p=0.079$). Al analizar el número de infecciones por año de trasplante, se encontró diferencia significativa para los trasplantes realizados en 2004 (chi-cuadrada de tendencia 19.04, $p = <0.001$).

Con respecto al análisis multivariado se realizó regresión logística en modelo saturado, incluyéndose a todas las variables independientes descritas en el análisis

bivariado, las únicas variables independientemente asociadas al desarrollo de infección, fueron el estado seronegativo para CMV del receptor antes del trasplante, así como el haber sido trasplantado durante el año 2004 (Cuadro 7)

Cuadro 7 . Análisis de regresión logística. Factores de riesgo estadísticamente significativos para desarrollar infección y/o enfermedad.

Factor de riesgo	RM	IC 95%	Valor de p
Receptor CMV negativo	109.86	6.96-1733.89	0.001*
Año 2004	25.44	2.52-256.17	0.006*
Profilaxis inadecuada	27.1	3.87-190.46	0.001*

* Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel.

Se observó en éste modelo que las variables profilaxis inadecuada y el riesgo de ser receptor CMV negativo, estuvieron altamente correlacionadas por lo que no se demostró su significancia estadística al estar presente las dos variables, siendo necesario realizar un segundo modelo excluyendo la variable riesgo de ser receptor CMV negativo, donde se obtuvo significancia estadística para la variable profilaxis inadecuada (OR 27.1 IC 95% 3.87-190.46, p=0.001), manteniéndose aun el año de trasplante 2004 como factor de riesgo significativo (OR 9.65 IC 95% 1.56 -59.5 p= 0.015) . Cuadro 7.

DISCUSION

La infección por CMV representa una de las causas más importantes de infección y/o enfermedad dentro del primero al sexto mes postrasplante renal, con una incidencia estimada del 30 al 78% ^(27,29). Este porcentaje de infección varía de acuerdo a la seroprevalencia para CMV en los diferentes países, reportándose desde un 40 a un 80% de seropositividad en la población general ⁽⁶⁾ y de acuerdo a ello, se estable el riesgo serológico previo al trasplante renal en un grupo de pacientes. En sujetos adultos en nuestro medio se ha reportado una seroprevalencia del 90% ⁽⁶⁾ sin embargo en nuestro estudio se encontró que solo el 60% de los receptores ya habían estado en contacto con el virus de CMV, quizá debido a una edad menor de los pacientes, ya que el promedio fue de 12 años y una tercera parte era menor a 11 años. Es probable que esta inmunidad previa haya prestado protección a algunos de los sujetos estudiados, aun así, la frecuencia de infección o enfermedad fue del 20%, y de solo enfermedad de 2.5%, lo cual es menor a lo reportado con estudios previos ^(4,26). Además aunque en nuestro estudio esta frecuencia de infección se incrementa al doble (40%) entre los individuos seronegativos, continúa siendo menor a lo reportado mundialmente para individuos con esta característica ⁽²⁶⁾, lo que puede indicar la participación de otras condiciones que en la cohorte actual disminuyeron la frecuencia de infección. A este respecto cabe señalar que casi el 75% de los pacientes con sospecha o infección o enfermedad fueron individuos sin inmunidad previa para CMV y la cuantificación del riesgo de tener tal condición en individuos infectados o enfermos fue de casi 40 veces más que los individuos sin infección o enfermedad, siendo por lo tanto el factor de riesgo mas importante en nuestro estudio.

Se ha demostrado que uno de los factores postrasplante que modifica la frecuencia de infección es la administración de terapia inmunosupresora a la que será sometido el paciente inmediatamente posterior al trasplante con el propósito de evitar el rechazo agudo de tipo inmunológico pero que interfiere con las defensas del huésped e incrementa el riesgo de cualquier tipo de infección oportunistas ⁽⁴⁾. En nuestro estudio no se pudo determinar el riesgo de presentar infección por CMV de acuerdo al tipo de inmunosupresión, por no contar con datos acerca de las dosis, los cambios de la terapia inmunosupresora en los eventos de rechazo y el tiempo

de administración durante su seguimiento, siendo interesante que estudios a futuro se analicen estos datos con el propósito de establecer los riesgos asociados a la combinación y potencia de terapias inmunosupresoras para el desarrollo de infección por CMV en pacientes postrasplantados.

Se conoce que al agregar anticuerpos policlonales a la terapia inmunosupresora se ocasiona una linfopenia prolongada y supresión de CD4 durante varios meses a años, debido a que son anticuerpos citotóxicos dirigidos contra una gran variedad de marcadores de células T, además de que la misma respuesta inflamatoria después del trasplante lleva a una liberación de citocinas proinflamatorias que pueden activar a la infección latente por CMV del órgano trasplantado e incrementar la frecuencia de dicha infección. Sin embargo en nuestro estudio solo el 20% de los pacientes que recibieron ATGAM desarrollaron infección, quizá debido a que el 60% de estos pacientes tenían anticuerpos protectores contra CMV previo al trasplante que de alguna manera protegieron a los pacientes que recibieron dicho compuesto biológico.

Aun no se ha demostrado en la literatura si el solo hecho de recibir injerto de donador cadavérico puede incrementar el riesgo de presentar infección y/o enfermedad por CMV, solo se ha demostrado que éstos pacientes requieren de una terapia inmunosupresora de mayor grado incrementándose el riesgo de desarrollar infección y/ o enfermedad por CMV por el estado de inmunosupresión mayor al que se somete al paciente, En un estudio de 72 pacientes pediátricos con trasplante renal, no se encontró alguna relación entre la infección por CMV y el recibir injerto de cadáver ⁽³²⁾. En nuestro estudio esta característica tuvo un valor marginal para el desarrollo de infección por CMV (0.96-16) sin embargo no fue significativo ($p=0.169$), en parte quizá debido a la adecuada administración de profilaxis o a un temprano rechazo del injerto por causas diferentes a la infección por CMV.

Es posible que la suma de los diversos factores de riesgo encontrados en algunos pacientes incremente el riesgo para desarrollar infección y/o enfermedad por CMV. En nuestro estudio cinco de diecisiete (30%) de los pacientes infectados contaban con tres o más factores de riesgo: eran seronegativos para CMV, tenían injerto de

cadáver y 4 de ellos recibieron ATGAM, además en todos estos pacientes pudo documentarse una inadecuada administración de profilaxis farmacológica.

Por otra parte se ha demostrado que los rechazos de trasplante renal de tipo inmunológico son más frecuentes en la población masculina únicamente por frecuencia sin embargo en nuestro estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los géneros, así como también la edad y las transfusiones administradas.

Por otra parte la condición clínica a que dio lugar la infección por CMV en el grupo de pacientes estudiado es muy variable, la infección asintomática se presentó en el 60%, el 30 % presentó síntomas generales e inespecíficos y solo el 10% de los sujetos infectados presentaron datos clínicos con enfermedad, desarrollando uno de ellos síndrome viral caracterizado por síntomas generales y el otro presentó enfermedad invasiva a nivel pulmonar con síntomas respiratorios moderados. Esto está de acuerdo con las experiencias publicadas por Smith y cols ⁽²⁷⁾, donde mencionan que el curso clínico de una infección primaria no difiere de la reactivación o superinfección, siendo en la mayoría de las ocasiones la presentación clínica asintomática, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio. Usualmente se considera que la enfermedad por CMV se inicia como una infección aguda asintomática y posteriormente evoluciona a un síndrome por CMV (fiebre leucopenia e incremento en los títulos de antígeno CMV) y/o a una enfermedad invasiva (neumonitis, hepatitis y alteración gastrointestinal). Sin embargo en algunos estudios histopatológicos se demuestra que la enfermedad asociada a CMV se localiza inicialmente en el órgano trasplantado y posteriormente se disemina a nivel sistémico, causando neumonitis, enteritis y hepatitis.

En la actualidad el diagnóstico de infección por CMV está basado en la determinación del material genético viral o bien en la identificación en leucocitos de los antígenos virales de producción temprana durante la infección. El presente trabajo tiene la limitación además de su naturaleza retrospectiva, de que el diagnóstico estuvo basado principalmente en determinaciones serológicas de una

respuesta inmune (76.4%) y en pocos casos se realizó la identificación de los antígenos virales mencionados (17.6%).

En nuestro Hospital previo a 2006 no se tenía un seguimiento sistematizado de la infección por CMV y además tampoco se disponía de un fármaco con adecuada actividad contra CMV y biodisponibilidad adecuada que permitiera un seguimiento ambulatorio de los pacientes trasplantados. En este estudio, la mayor parte de las infecciones se desarrollaron durante el año 2004. Se observó que la frecuencia de administración de profilaxis adecuada fue muy baja durante ese año lo cual justifica el riesgo elevado para desarrollar infección por CMV durante el mismo. Se ha descrito una reducción del 4% de enfermedad diseminada por CMV al administrar terapia profiláctica adecuada posterior al trasplante renal, sin embargo no podemos establecer esta reducción en nuestro estudio inicialmente por el tipo de estudio realizado y porque la recomendación de administración de profilaxis en los pacientes de alto riesgo en su mayoría fue inadecuada (71%).

Si bien todos los pacientes que fueron diagnosticados con infección aguda eran de alto riesgo, no hay una explicación por la cual 15 de los 25 pacientes restantes en este grupo que no recibieron profilaxis adecuada no desarrollaron infección.

La principal limitante del estudio es la naturaleza retrospectiva del mismo. No se encontraron en los expedientes el seguimiento en detalle, los fundamentos para descartar la infección en pacientes con sospecha, la prueba confirmatoria en los pacientes con serología positiva, y el total de las dosis de antiviral administradas (en algunas infecciones). Es posible que la terapia inmunosupresora administrada en año 2004 condicionara mayor inmunosupresión en los pacientes, o bien que se sobreestimara la frecuencia verdadera de infección. A partir del año 2005 aparentemente disminuyen el número de pacientes con infección, pero también es posible que el diagnóstico hubiese mejorado y se hubieran solicitado pruebas confirmatorias antes del inicio de tratamiento en pacientes asintomáticos.

En el momento actual aún se debate sobre el manejo óptimo de un paciente con trasplante renal, la mayoría de las publicaciones parecen favorecer la administración de profilaxis en pacientes de alto riesgo y de una terapia anticipada en aquellos de bajo riesgo. Los datos aquí analizados muestran que la omisión de la profilaxis, o el dar ésta con fármacos inapropiados, o por tiempo o dosis insuficiente, incrementan

el riesgo de infección, sobre todo si esto sucede en sujetos de alto riesgo. Finalmente, el seguimiento estandarizado para todos los pacientes, con pruebas virológicas sensibles y específicas a intervalos determinados y el inicio de tratamiento antiviral en forma oportuna, permitirá disminuir la frecuencia de enfermedad por CMV en este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES

1.- La frecuencia de infección por CMV en pacientes pediátricos trasplantados en el periodo del 2004 – 2006 fue del 20% en general, presentándose en el 34% de los pacientes de alto riesgo y del 9% en los de bajo riesgo para CMV. La frecuencia de enfermedad fue del 2.5% en general.

2.- En 60% de los pacientes infectados, la presentación fue asintomática, 30% con síntomas generales y 10% con síntomas específicos de enfermedad. El diagnóstico estuvo basado en el 76% en determinaciones de anticuerpos (IgM para CMV).

3.- Los factores de riesgo estadísticamente significativo fueron la falta de respuesta inmune contra CMV previa al trasplante renal y el haberse trasplantado durante el año 2004.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tejani A, Harmor WE. Pediatric Renal Transplantation. En: Owen W, Pereira B, Sayegh M. Eds. Dialysis and Transplantation. 1st ed. W.B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2000 pp. 629-52.
2. Tolkoff-Rubin N, Rubin R. En: Owen W, Pereira B, Sayegh M. Eds. Infection in the Renal Transplant Recipient. 1st ed. W.B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2000 pp. 584-594.
3. Snyderman D.R. Epidemiology of Infections after Solid–Organ transplantation. CID 2001;33(Suppl 1):S5-8
4. Crumpacker CD. Cytomegalovirus. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolir R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Churchill Livingstone. Philadelphia. USA. 2001:Pp 1586-98.
5. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim H, Randolph S, Halldorson J, Healey P, Kuhr C, Levy A, Perkins J, Reyes J, Boeckh M. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Transplantation 2006;81:1645-52.
6. Gandhi M., Khanna R Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis 2004; 4:725-38
7. Rowshani A.T., Bemelman F.J., Van Leeuwen E.M, van Lier RA, Berge IJ. Clinical and Immunologic Aspects of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. Transplantation 2005;79:381-86.
8. Pereyra F, Rubin R. Prevention and treatment of Cytomegalovirus infection in solid organ Transplant-Recipients. Curr Opin Infect Dis 2004;17:357-61.
9. Demmler G. Cytomegalovirus. EN. Feingold R, Cherry J, Demmler G. eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th Ed. Saunders, USA. 2004, pp. 1912-32.
10. Ljungmann P., Griffiths P., Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. CID 2002;34:1094-7
11. Green M, Michaels M. Preemptive Therapy of Cytomegalovirus Disease in Pediatric Transplant Recipients. Pediatr Infect Dis J 2000;19:875-77.

12. Lim J., Kwon O., Kim H., et al. Adoptive Immunotherapy for Cytomegalovirus (CMV) Disease in Immunocompromised Patients. *Yonsei Med J* 2004;45: 18-22.
13. Kalil AC, Levitsky JL, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-Analysis: The Efficacy of Strategies To Prevent Organ Disease by Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients *Ann Intern Med* 2005;143:870-80.
14. Schaade L, Kockelkorn P, Ritter K, Kleines M. ,Detection of Cytomegalovirus DNA in Human Specimens by Light-Cycler PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4006-9
15. Hernando S, Folgueira L, Lumbreras C, et al Comparison of Cytomegalovirus Viral Load Measure by Real –Time PCR with pp65 Antigenemia for the Diagnosis of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Patients. *Transplantation Proceeding* 2005; 37:4094-96.
16. Strippoli G.F., Hodson E., Jones C., et al. Pre-emptive Treatment for Cytomegalovirus Viremia to Prevent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2006;81:139-45
17. Wiltshire H., Paya C., Pescovitz M., et al. Pharmacodynamics of Oral Ganciclovir and Valganciclovir in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2005;79:1677-1483.
18. Humar A, Siegal D, Moussa G, Kumar D A Prospective Assessment of Valganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2005; 192: 1154-7
19. Snyderman D. .Counterpoint: Prevention of Cytomegalovirus (CMV) Infection and CMV Disease in Recipients of Solid Organ Transplants: The Case for Prophylaxis. *C I D* 2005; 40: 709-12.
20. Couchoud–Heyer C. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation. *Cochrane Renal Group. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, 2006.
21. Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, Del Valle P, San Juan R, Hernando S, Folgueira D, Andrés A, Delgado J, Meneu J, Morales J, Moreno E, Aguado J. Efficacy and safety of valganciclovir as preemptive therapy for the prevention of

- cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Trasplant Proc* 2005;37:3766-67.
22. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Gayowski T, Wagener M, Cacciarelli T. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: impact of viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Trasplantation* 2005;79:85-90.
23. Ison M, Fishman J. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med* 2005;26:691-705.
24. Burri M, Wiltshire H, Kahlert C, Wouters G, Rudin C. Oral valganciclovir in children: single dose pharmacokinetics in a six-year-old girl. *Ped Infec Dis J* 2004;23:263-66.
25. Czock D, Scholle C, Rasche F, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. *Clin Pharma Therapeutic*
26. Bernard M. Complicaciones infecciosas del trasplante renal y su tratamiento En Danovitch G.M. *Trasplante renal 3ed Marban. UCLA Los Angeles, California USA 2002 Pp 221-262.*
27. Smith S, Butterly D, Alexander B, Greenberg A. Viral Infection After Renal Transplantation. *AJKD* 2001;37:659-676.
28. Khoury J., Brennan D. Infectious Complications in Kidney Transplant Recipients: Review of the Literature. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2005;16: 453-497.
29. Preiksaitis J, Brennan D, Fishmann J, Allen U. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report. *American Journal of Transplantation* 2005; 5:218-227.
30. Varga M, Rempert A, Czebe K, Péter A, Toronvi E, Sárváry E, et al. Cytomegalovirus infection after solid-organ transplantation, its risk factors, direct and indirect effect and prevention strategies *Orv Hetil* 2008; 12:551-8.
31. Pescovitz MD. Review of the CMV in Renal Transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18: 505-11.

32. Robinson L, Hilinski J, Graham F, Hymes L, Beck-Sague C, Hsia J, et. Al. Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal transplantation.

Infección y/o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos trasplantados renales

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE : _____ NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL _____
 EDAD _____ SEXO 1. F () 2. M () Enfermedades concomitantes _____ TRANSFUSIONES _____
 CAUSA DE INSUFICIENCIA RENAL 1) GMN() 2) Malformación urinaria () 3) Riñón poliquístico () 4. Vejiga neurogénica() 5. Otros _____
 SEROLOGIA IgG PARA CMV PREVIA AL TRASPLANTE: DONADOR (+) (-) RECEPTOR (+) (-) Fecha _____

TRATAMIENTO PARA CMV : PROFILÁCTICO 1. Si () 2. No ()
 TERAPIA INMUNOSUPRESORA _____

Fármaco	Vía	Dosis	Tiempo
1.Ganciclovir	IV		
2.Ganciclovir	VO		
3.Aciclovir	VO		

INFECCION CMV				PROFILAXIS	Anticuerpos	Enfermedad CMV		
SIGNOS Y SINTOMAS						SIGNOS Y SINTOMAS		
1.Fiebre>38oC						1.Fiebre>38Oc		
2.Hipertensión						2.Hipertensión		
3.Oliguria						3.Oliguria		
4.Dolor en injerto						4.Dolor en injerto		
5.Astenia						5.Astenia		
6.Adinamia						6.Adinamia		
7.Hiporexia						7.Hiporexia		
8.Mialgias						8.Mialgias		
9.Cefalea						9.Cefalea		
10.Vómito						10.Vómito		
11.Diarrea						11.Diarrea		
LABORATORIO						LABORATORIO		
Creatinina						Creatinina		
BUN						BUN		
AST						AST		
ALT						ALT		
FECHA						FECHA		
Leucocitos						Leucocitos		
Neutrófilos						Neutrófilos		
Linfocitos						Linfocitos		
Plaquetas						Plaquetas		
Hemoglobina						Hemoglobina		
Serología						Serología		
Antigenemia						Antigenemia		

GABINETE US					GABINETE US			
Tamaño del Injerto					Tamaño del Injerto			
IR					IR			
Relación cort/med					Relación cor/med			
Dx					ENFERMEDAD INVASIVA			
1.Rechazo					NEUMONITIS			
2.Hematoma					a)Disnea			
3.Linfocele					b)Hipoxemia			
					c)Infiltrados int			
					GASTROINTESTINAL			
					a)Esofagitis			
					b)Colecistitis			
					c)Duodenitis			
					d)Hepatitis			
HOSPITALIZACION					HOSPITALIZACION			
1.Ganciclovir IV					1.Ganciclovir IV			
2.Ganciclovir VO					2.Ganciclovir VO			
3.Aciclovir					3.Aciclovir			
4.Valganciclovir					4.Valganciclovir			
INFECCIONES ASOCIA					INFECCIONES ASOC			
BACTERIANAS					BACTERIANAS			
1.IVUS					1.IVUS			
2.Pielonefritis					2.Pielonefritis			
3.Neumonía					3.Neumonía			
VIRALES					VIRALES			
1.GEPI					1.GEPI			
2.Varicela					2.Varicela			
3.Herpes					3.Herpes			
MICOTICAS					MICOTICAS			
BIOPSIA					BIOPSIA			
DESENLACE					DESENLACE			
1.Curación					1.Curación			
2.Muerte					2.Muerte			
DX DE EGRESO 1. Infección por CMV () 2. Infección por CMV + Infección agregada() 3.Rechazo A) Hiperagudo () B) Nefropatía crónica () 4. Enfermedad por CMV BIOPSIAS:								