



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"

EPIDEMIOLOGIA DE INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS EN
PACIENTES POSTRASPLANTADOS RENALES DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO "Federico Gómez" 2005-2006.

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. ISIDRO FRANCO ALVAREZ

TUTOR DE TESIS
DR. LUIS FERNANDO VELASQUEZ JONES

CO-TUTOR DE TESIS
DR. BENJAMIN ROMERO NAVARRO



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MEXICO, DF.

ENERO 2010



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.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A mis padres que me han enseñado que el que persevera alcanza, que me han dado todo su amor y por el ejemplo de luchar hasta el último minuto.
GRACIAS

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

Gracias al Dr. Luís Velásquez Jones, por la dirección en este trabajo, por su apoyo en todo momento y su amistad

Gracias al Dr. Benjamín Romero Navarro por permitir formar parte de su equipo y compartir no solo conocimientos teóricos y prácticos si no también ejemplo de vida. Por su amistad que me han brindado. Gracias a Dra. Mara Medeiros, Dra. Rebeca Gomezchico, Dr. Saúl Valverde.

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

	No de página.
1.- Marco teórico	2
2.- Planteamiento del problema.....	15
3.- Justificación.....	15
4.- Objetivos.....	16
5.- Hipótesis.....	17
6.- Características del lugar donde se desarrollo el estudio.....	17
7.- Diseño de estudio	18
8.- Variables.....	19
9.- Metodología.....	21
10.- Resultados	22
11.- Discusión.....	26
12.- Conclusiones.....	28
13.- Bibliografía.....	29
14.- Anexos.....	33

RESUMEN

**EPIDEMIOLOGIA DE INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS EN
PACIENTES POSTRANSPLANTADOS RENALES DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO “Federico Gómez” 2005-2006.**

Por

Dr. Isidro Franco Alvarez

Tesis propuesta para obtener el título en

Nefrología Pediátrica

**Universidad Nacional
Autónoma de México**

2009

RESUMEN

Marco Teórico: El trasplante renal es el tratamiento de elección en el paciente con insuficiencia renal crónica terminal. El objetivo de la terapia inmunosupresora después del trasplante es una medida eficaz para la prevención de rechazo agudo y crónico con aceptable tolerabilidad y seguridad. El citomegalovirus (CMV) es el agente infeccioso más importante entre los receptores de trasplante renal; la infección ocurre preferentemente entre el segundo y el sexto mes postrasplante, la infección por CMV en ocasiones lleva a síndrome por CMV o enfermedad por CMV aumentando la incidencia de rechazo e infecciones oportunistas; todo ello contribuye a su vez, a aumentar la mortalidad del paciente receptor de trasplante renal.

Objetivos: Describir la frecuencia y la epidemiología de las manifestaciones de infección por CMV en pacientes postoperados de trasplante renal, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo comprendido de 01 enero 2005 al 31 de diciembre de 2006.

Material y métodos: Se realizó estudio retrospectivo descriptivo y observacional de 62 pacientes con insuficiencia renal crónica, receptores de trasplante renal con correlación de datos demográficos y seguimiento documentado por 12 meses. Se agruparon de acuerdo a la serología IgG e IgM para CMV del donador y receptor considerándose alto riesgo D+/R- y riesgo intermedio D+/R+. El seguimiento se realizó de acuerdo al protocolo de trasplante renal y los datos recolectados son los registrados en el expediente clínico. El protocolo establece la administración de profilaxis con ganciclovir por 10 días y valganciclovir por 90 días en pacientes considerados de alto riesgo para infección por CMV, y seguimiento cada dos semanas con antigenemia pp65 para CMV.

Resultados: Se recolectaron datos de 62 pacientes con seguimiento de 12 meses en los cuales se presentó infección por CMV en 16 (25%). En el grupo considerado de alto riesgo (24 pacientes) se reporta infección por CMV en 10 (16%), posterior a la semana 14 postrasplante, en el grupo de riesgo intermedio (38 pacientes) se documentó infección por CMV en 6 pacientes (9.6%) en promedio posterior a la semana 30 postrasplante. El riesgo relativo para infección por CMV es de 2.6 para el grupo de alto riesgo y de 0.6 para el de riesgo intermedio. El seguimiento con antigenemia pp65 antecede en todos los pacientes a las manifestaciones clínicas de enfermedad por CMV; no se documentó enfermedad por CMV. La respuesta al tratamiento es adecuada en todos los pacientes.

Conclusiones: Se encontró mayor incidencia de infección por CMV en el grupo de alto riesgo; sin embargo no se reportan formas graves de infección por CMV. La profilaxis indicada da la oportunidad de retrasar a aparición de la infección por CMV en los pacientes de alto riesgo. El seguimiento con antigenemia pp65 da la oportunidad de identificar de forma precoz la infección por CMV en todos los pacientes receptores de trasplante renal

MARCO TEORICO

El trasplante renal es el tratamiento de elección en los niños con insuficiencia renal crónica terminal, el objetivo de la terapia inmunosupresora después del trasplante renal es la prevención del rechazo agudo y crónico con aceptable tolerabilidad y seguridad. El estándar de oro en la terapia de inducción es prevenir la activación de las células T. (1)

El Citomegalovirus (CMV), es el agente infeccioso más importante entre los receptores de trasplante renal (2) La infección ocurre preferentemente entre el segundo y el sexto mes postrasplante, con un pico en el tercer mes, después de este periodo es rara, pero se ha descrito la existencia de la infección tardía por CMV. La infección por CMV en ocasiones lleva a un síndrome por CMV (fiebre, leucopenia, trombocitopenia) o enfermedad por CMV (clínica sindrómica acompañada de disfunción orgánica). Además aumenta la incidencia de rechazo agudo e infecciones oportunista, todo ello contribuye a su vez, a aumentar la mortalidad del paciente sometidos a un trasplante renal (3)

EL CMV es un virus que pertenece a la familia Herpesviridae subfamilia beta herpesviridae, son virus DNA, es el virus más grande que infecta al hombre. El CMV se considera linfótrofo, contiene de 230 a 240 kb de DNA en su genoma constituido por lo menos en 190 genes, le incluyen dos secuencias, una larga y una corta, unidas por secuencias vertidas relativamente y unidas entre sí. En consecuencia el genoma puede tomar 4 formas isoméricas. La partícula viral tiene una capsida de 10nm compuesta por 162 capsómeros.

El virión está rodeado por una envoltura lipídica, dándole un diámetro final de aproximadamente de 200nm, contrastando con la definición tradicional de virus, que afirma que una partícula de virión contiene ADN o ARN, los estudios actuales indican que el CMV transporta ARNm en su partícula viral, que introduce en la célula para facilitar la infección. (4,5)

La infección por el virus de CMV es frecuente en todas las poblaciones humanas; alcanza el 60 a 70% en la población urbana de las grandes ciudades de los Estados Unidos (6) y casi el 100% en algunas partes de África. La tasa de seropositividad en la población varía de 30% a 70% en países desarrollados, y hasta un 100% en países en vías de desarrollo, basándose en las condiciones sociales, promiscuidad y hacinamiento (7,8). En las poblaciones como la mexicana, la prevalencia de anticuerpos totales contra CMV es de 70%(9).

El CMV es un virus oportunista, que en los seres humanos se acompaña de sintomatología variable, desde la ausencia de enfermedad en el huésped inmunocompetente hasta la presentación de un síndrome mononucleósico que se caracteriza por malestar, fiebre, alteraciones leves en las pruebas de función hepática y linfocitosis con presencia de linfocitos atípicos que ocurre en el 10% de los pacientes adultos. La infección por CMV llega a afectar diversos órganos entre los que incluye corazón, pulmones, sangre, piel, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, con frecuencia fatal (9,10) Las formas clínicas severas son muy raras en el huésped inmunocompetente. Hay reportes en la literatura mundial (MEDLINE) de 34 casos de infección severa por CMV en pacientes inmunocompetentes, 15 de los cuales fallecieron. (11)

Las vías congénita, oral, sexual, transfusión sanguínea y trasplante de tejidos, son las principales formas de transmisión del CMV. En la mayoría de los individuos sanos o inmunocompetentes el virus se replica y se elimina sin provocar síntomas. La presencia del CMV en las células epiteliales de los conductos facilita la secreción del virus en la mayoría de los líquidos corporales. El CMV está muy asociado a las células y se transmite por células infectadas, incluidos linfocitos y leucocitos. De ahí que el virus se puede transmitir a otros individuos mediante transfusiones de sangre y trasplante de órganos. La activación y replicación del virus en el riñón y en las glándulas secretoras facilita su transmisión por la orina y secreciones corporales, incluidos el semen y leche. El CMV se puede aislar en orina, sangre, lavados faríngeos, saliva, lagrimas, leche, semen, heces, líquido amniótico, secreciones vaginales y tejidos obtenidos para trasplante.

El trasplante de órganos sólidos se ha consolidado como un tratamiento rutinario para los niños afectados de insuficiencia de estos órganos en estado terminal, gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas y al desarrollo de fármacos inmunosupresores eficaces. Sin embargo, la alteración del sistema inmunitario producida por estos fármacos, necesaria para evitar el rechazo del órgano trasplantado, trae consigo la aparición de complicaciones que pueden llegar a afectar la supervivencia de los pacientes, y que son responsables de una considerada morbilidad. Fundamentalmente, estos niños van a presentar un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas, y un aumento de incidencia de patología tumoral (12,13)

Desde el decenio de 1960, se realizaron con éxito los primeros trasplantes de riñón así como el CMV humano se ha visto asociado a mayor número de infecciones oportunistas, además de las causadas por bacterias, hongos y *Pneumocystis jirovecii* (14,15). En el decenio de 1970 se describió la importancia de infección primaria por CMV, en comparación con la reactivación viral del huésped como factor predisponente primario de infección oportunista en pacientes que reciben trasplante de riñón y de corazón (16,17) Desde entonces han surgido múltiples informes acerca de esta asociación y sus consecuencias sobre la morbilidad y mortalidad posterior al trasplante de órganos (18,19). La aplicación de procedimientos estadísticos más estrictos (análisis dependientes del tiempo) a los posibles factores de riesgo pos-trasplante de órganos sólidos han favorecido a la identificación clara del CMV como factor de riesgo significativo de infecciones oportunistas independientes de la inmunosupresión subyacente inducida por fármacos o tratamiento antirrechazo. Mediante dichos estudios epidemiológicos se han demostrado que CMV es un factor adicional de infección bacteriana y micótica en pacientes con trasplante hepático (20)

La importancia del CMV en receptores de trasplante de órganos es muy diferente a la que tiene este patógeno en un sujeto normal. En los receptores de trasplante, el CMV es el patógeno oportunista más común. En una reciente revisión de estos casos de trasplante de órganos sólidos en el Hospital Infantil de México, la prevalencia de infección por CMV fue de 50%; el 22% de los pacientes tuvieron un episodio o más de infección sintomática de CMV. La infección por CMV ocurre de ordinario uno a cuatro meses después del trasplante y puede ser consecuencia de primoinfección en receptores sin contacto previo con el virus.

De reactivación de una infección latente o de súper infección con una cepa viral con características moleculares distinta a las de la cepa que portaba el individuo previamente infectado (21,22). En ausencia de profilaxis entre 25 y el 80 % de los receptores de un trasplante de órganos sólidos desarrollarán una infección por CMV que será sintomática en 8 a 14% de estos pacientes. La incidencia en los trasplantes de pulmón. (22-24)

Cada población de pacientes trasplantados es diferente, en términos del tratamiento inmunosupresor y de la profilaxis antimicrobiana que reciben, aunque los programas de inmunosupresión empleados en los distintos tipos de trasplante de órganos son similares, con ciclosporina o tacrolimus como base de tratamiento. Esto hace que los patrones y la cronología del tipo de infecciones sean similares en los distintos trasplantes (26, 27). La mayor parte de las infecciones que causan algunos virus y parásitos está determinada por el antecedente de infección tanto del donador como del receptor (12).

Para las infecciones virales y algunas parasitarias, la combinación de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad es D+/R-, en la que el receptor es seronegativo respecto a la infección en cuestión y adquiere ésta a partir del órgano donado. En general, las primoinfecciones que ocurren poco después del trasplante son de mayor gravedad que las reactivaciones (13). Los receptores de trasplante renal sin exposición anterior al citomegalovirus que reciben riñones de donantes seronegativos para el CMV y no reciben transfusiones sanguíneas presentan muy bajo riesgo de infección por CMV (26).

La infección viral más común durante el primer mes después del trasplante es la reactivación de la infección del virus herpes simple (VHS). El uso profiláctico con aciclovir durante este mes, reduce significativamente la incidencia de esta infección.

El periodo del segundo mes al sexto mes después del trasplante es el tiempo durante el cual las infecciones clásicas asociadas con trasplante llegan a ser manifiestas, siendo los patógenos oportunistas más comunes al CMV, *Pneumocystis carini*, *Aspergillus* species, *Nocardia* species, *Toxoplasma gondii* y *Listeria monocytogenes*. CMV, virus de hepatitis B (HBV), virus de Hepatitis C (HCV) y adenovirus frecuentemente ocurren dentro de los 30 a 60 días después del trasplante. Después de los 6 meses del trasplante, padecerán de algunas infecciones vistas en la comunidad en general (26,27)

Por otro lado, en la experiencia con los pacientes receptores de trasplante se observa que inmediatamente después de iniciar la terapia inmunosupresora presentan una disminución considerable en la inmunidad mediada por células. En este tipo de pacientes el CMV es el patógeno oportunista detectado con mayor frecuencia, y se han considerado una de las causas principales de morbi-mortalidad tras el trasplante de órganos sólidos y de medula ósea (6, 14). La morbi-mortalidad debida a la infección por CMV aumenta en los casos de primoinfección, cuando un receptor seronegativo recibe un órgano de un donador seropositivo, debido a la total ausencia de respuesta de inmunidad y bloqueo farmacológico para el desarrollo de la misma. Esta situación es rara sobre todo en los países en desarrollo, donde la frecuencia de infección por CMV es muy alta. Por esta razón, la mortalidad global asociada a CMV es mayor en casos de reactivación, que son mucho más frecuentes (22). Consecutivamente, en estos pacientes las infecciones por CMV frecuentemente pueden ser sintomática y ocasionalmente fatales (28).

Hay identificadas tres fuentes potenciales de infección por CMV en pacientes trasplantados de órganos sólidos: el órgano donador, transfusión de productos sanguíneos de un donador seropositivo, y la reactivación endógena del virus (28, 29).

Los factores que contribuyen a la aparición de una infección por CMV después del trasplante son diversos; entre ellos destacan, previos al trasplante:

- a) Falta de inmunidad específica en el huésped, es decir, ausencia de infección primaria o bien presencia de infección latente con respuesta de inmunidad muy limitada.
- b) Presencia de infección latente en el donador, especialmente en pulmón, hígado, riñón, corazón, páncreas, cerebro e íleon.

Durante el trasplante:

- a) Presencia de un órgano portador de la infección y uso múltiple de productos sanguíneos.
- b) Durante la inmunosupresión, en especial la dependiente de tipo de medicamentos y la secuencia con que se utilizan.

Se ha observado que los agentes citotóxicos y los anticuerpos monoclonales o policlonales antilinfocito (OKT) se asocian a la reactivación del virus latente, en tanto que la ciclosporina y la rapamicina, así como el FK56 (tacrolimus), se relacionan con aumento de la duplicación viral, tal vez como efecto directo contra los linfocitos T citotóxicos específicos para CMV (LTC de CMV específicos) y que dependen de la

presentación de antígenos por el complejo principal de histocompatibilidad tipo MHC-clase I (30, 26, 27).

Aun cuando su efecto citopático directo, el CMV interviene con el sistema de inmunidad del huésped, lo que predispone al paciente a una variedad de síndromes de gran efecto sobre el curso postrasplante. Es bien conocida la asociación entre infección por CMV y rechazo agudo y crónico del injerto, así como la sobre infección por otros microorganismos oportunistas patógenos, pero aún queda por determinar si el estado inmunosupresor elevado es resultado directo de la infección por CMV, o si la infección por CMV y otros microorganismos oportunistas se derivan de inmunosupresión más notable inducida por fármacos (14)

En receptores de trasplante, el CMV causa en forma directa neumonía, alteraciones gastrointestinales, daño hepático, problemas hematológicos y retinitis entre otras. Es claro que el CMV tiene mayor efecto patógeno sobre el órgano trasplantado que sobre órganos nativos. Esto tal vez se deba a una conjugación de factores, como el sinergismo entre los efectos del virus y del rechazo, la alta carga viral que por lo general aparece en el órgano trasplantado, el cual a su vez actúa como sitio de secuestro viral, donde los LTC, que son restringidos en su acción por la presencia de antígenos del MHC, no reaccionan por haber desigualdad de estos antígenos con los del receptor del trasplante (28, 31)

La infección por CMV en los receptores de trasplante renal, tiene un mayor impacto en morbilidad y mortalidad. El 60% a 90% de todos los candidatos a trasplante renal, tienen la infección por CMV, usualmente dentro de los primeros 3 meses después del

trasplante renal (32-34). La incidencia de enfermedad por CMV es significativamente mayor en receptores seronegativos que reciben trasplante de donadores seropositivos (catalogados como de alto riesgo) comparado con receptores seropositivos que reciben trasplante de donadores seropositivos y aquellos que recibieron de donadores seronegativos (riesgo habitual). Un estudio por Erikson y col. la enfermedad por CMV ocurrió significativamente mas frecuente en pacientes receptores seropositivos que recibieron órganos positivos CMV comparado con los receptores de donadores seronegativos (grupo de menor riesgo) (33)

Se han descrito situaciones de riesgo frecuentemente relacionadas con la infección-enfermedad por CMV, entre las que destacan la relación serológica entre donante y receptor (Donante positivo-Receptor negativo), y el tratamiento con anticuerpos mono o poli clónales como terapia antirrechazo (36)

Dada su implicación en la evolución a corto y largo plazo del trasplante renal se hacen necesarias técnicas diagnósticas rápidas, con alto valor predictivo y fácilmente realizables, así como el uso racional y adecuado de tratamientos antivirales para disminuir su morbilidad y prevenir las complicaciones asociadas a la infección por CMV, como la mayor incidencia de rechazo agudo, otras infecciones oportunistas, menor supervivencia de injerto renal aumentando los eventos cardiovasculares (37)

Aunque no existe una evidencia clara de que la infección por CMV también contribuya al desarrollo de la nefropatía crónica del injerto, en el hombre, hay estudios que han establecido una relación entre ellos y es probable que la infección por CMV también se debe considerar un factor de riesgo de desarrollo de enfermedad vascular; para

confirmarlo sería preciso disponer de estudios diseñados específicamente con esta finalidad.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La infección por CMV es una de las complicaciones infecciosas más frecuentes en los receptores de trasplante de órganos, incluyendo el renal. Existen tres principales complicaciones derivadas de la infección por CMV en estos pacientes y son la propia enfermedad viral, la posibilidad de adquirir otras infecciones oportunistas y el daño del injerto, bien como consecuencia de la propia invasión viral o por la facilidad de ciertas formas de rechazo, siendo imprescindible el esfuerzo importante en la búsqueda de medidas eficaces para su control. Existiendo algunas diferencias en cuanto a la frecuencia, gravedad y formas de presentación clínica de la infección por CMV en los receptores de los diferentes órganos, del mismo modo los factores de riesgo modifican la frecuencia y la gravedad de la infección en los receptores con la intensidad del tratamiento inmunosupresor y el estado serológico pretrasplante ante el CMV de donador y receptor (42).

Varios estudios en diferentes poblaciones de pacientes con trasplante han demostrado la eficacia del Ganciclovir (5 mg/kg/12hr IV, durante 2 a 3 semanas) en el tratamiento de la enfermedad establecida por CMV. En 50 % a 90 % de los enfermos se observa respuesta clínica satisfactoria. Algunos autores han demostrado que en el 15% a 20% de los casos de enfermedad por CMV tratados inicialmente con éxito con ganciclovir ocurren recidivas en etapa temprana después de suspender el antiviral, aunque casi todos vuelven a responder al fármaco (38). Por vía oral, el ganciclovir se observa poco

(menos del 20%), y erráticamente, por lo que idealmente la profilaxis requiere de la administración por vía intravenosa.

Los tipos de tratamiento en el escenario de la infección por CMV son los siguientes: *uso terapéutico*: tratamiento basado en la presencia de infección establecida

Uso profiláctico: uso en situación de riesgo de infección de CMV

Uso anticipado: tratamiento antimicrobiano antes de la presencia de signos clínicos de infección, guiado por laboratorio u otros marcadores (39).

La denominada terapéutica anticipada o preventiva constituye una vía intermedia, en la que se aplica un auténtico tratamiento sólo a pacientes con mayor riesgo de padecer infección sintomática por CMV. Su ventaja reside en la administración en fases tempranas de la reactivación viral en las que el progreso clínico puede detenerse con mayor facilidad. (40)

El aciclovir fue el primer antiviral evaluado para prevenir la enfermedad por CMV en el receptor de trasplante de médula ósea. Meyer et al. (41) demostraron la eficiencia moderada de la administración de aciclovir intravenoso a dosis elevadas para reducir la ocurrencia y gravedad de neumonitis por CMV en esta población. Sin embargo, el ganciclovir intravenoso es el tratamiento de elección. Los preparados de hiperinmunoglobulina anti-CMV se han utilizado en receptores seronegativos de órganos seropositivos; Foscarnet puede ser considerado como terapia de rescate en caso de falla con Ganciclovir, SINDO su principal limitación la nefrotoxicidad.

Otro antiviral disponible es el Valganciclovir. Tiene la ventaja comparado con el Ganciclovir que tiene una excelente biodisponibilidad oral, lo que permite mantener una

alta eficacia antiviral administrada por esta vía obviando la necesidad de una vía intravenosa con todos los inconvenientes y riesgos asociados.

Para el trasplante de órgano sólido, la prevención con Ganciclovir se puede hacer en forma de profilaxis clásica: mediante la administración del fármaco a todos los pacientes, o bien como terapéutica anticipada (preventiva) dirigida sólo a quienes demuestren infección subclínica, y a partir de la determinación de la misma (42, 43)

En la profilaxis clásica, se ha evaluado extensamente el Ganciclovir para la prevención de infecciones por CMV en el paciente con trasplante. En sí los resultados de los diferentes estudios publicados son difíciles de interpretar, dada la variedad de regímenes, dosis y controles utilizados; sin embargo se puede concluir que la administración de Ganciclovir parenteral ha demostrado ser eficaz para prevenir la infección sintomática por CMV en varios tipos de trasplante. Como regla general, la eficacia es mayor cuanto más prolongada sea la duración de la profilaxis, existiendo ciertos inconvenientes de la profilaxis. El primero es la toxicidad, a nivel medular y renal, el segundo es la necesidad de mantener un acceso vascular durante un tiempo prolongado, el tercero consiste en la posibilidad de seleccionar cepas resistentes, sobre todo cuando se prolonga el tratamiento durante meses (44)

En lo que respecta a la terapéutica anticipada se han usado para prevenir la infección sintomática por CMV con apoyo de algunos marcadores de laboratorio (centrifugación y cultivo rápido en frascos; antigenemia) o alguna característica del sujeto (uso de sueros antilinfocitos). Esto permite descubrir a los pacientes e incluso definir el momento de máximo riesgo de enfermedad clínica. Esta estrategia tiene importantes

ventajas con respecto de la profilaxis clásica en general y administrada de manera fija en el periodo inmediato postrasplante.

Entre los marcadores más sensibles y precoces de la infección viral subclínica, la antigenemia o las técnicas e biología molecular (PCR cuantitativa), sirven de guía en este tipo de estrategia profiláctica (42).

Las ventajas teóricas del tratamiento anticipado (preventivo) sobre la profilaxis clásica por el uso de antivirales para prevenir la infección por CMV en receptores de trasplante, se encuentra:

- 1) Dirigir la prevención sólo a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedad.
- 2) Efectuar la prevención en el momento de mayor riesgo
- 3) Limitar la toxicidad
- 4) Reducir costos
- 5) Disminuir la selección de cepas resistentes.

Una estrategia inmediata es utilizar el tratamiento profiláctico con Ganciclovir/Valganciclovir en el periodo inmediato postrasplante al grupo de pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar infección por CMV y no a todos. Esta profilaxis selectiva implica reservar el uso de Ganciclovir exclusivamente a los pacientes seronegativos receptores de trasplante de donadores seropositivos, aumentando la proporción beneficio-riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital Infantil de México no existen reportes recientes sobre la incidencia y prevalencia de Infección por CMV en pacientes postoperados de trasplante renal.

Asimismo, no se ha definido la utilidad del tratamiento profiláctico y el control seriado de antigenemia pp65 para CMV en estos pacientes.

JUSTIFICACION

Al no existir reporte sobre la epidemiología de las manifestaciones de infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero 2005 a diciembre 2006, el presente estudio se describen las características de los casos de pacientes con esta enfermedad, para definir ruta de diagnóstico y tratamiento oportuno.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir la frecuencia y epidemiología de las manifestaciones de infección por CMV en pacientes postoperados de trasplante renal, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero 2005 a diciembre 2006.

ESPECIFICOS

Establecer la frecuencia con que se presenta la infección por CMV documentada previa a la instalación del injerto, la infección y enfermedad que ese presenta posterior a la realización de este procedimiento.

Describir una ruta critica para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

HIPOTESIS

Hay una mayor prevalencia de infección por CMV en pacientes trasplantados renales considerados de alto riesgo (D+/R-). El tratamiento profiláctico retrasa la aparición de la infección por CMV. El control seriado de la antigenemia para CMV es un método útil de diagnóstico precoz de la infección.

CARACTERISTICAS DEL LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL ESTUDIO

El Hospital Infantil de México “Federico Gómez” es un instituto nacional de salud ubicado en la calle Dr. Márquez no. 62 colonia Doctores en la delegación Cuauhtémoc. Este hospital es de tercer nivel y atiende a población abierta referida de todas las instituciones de salud del distrito federal, área metropolitana y resto de la república mexicana con cobertura las 24 hrs. del día y los 365 días del año

El área donde se llevara a cabo el estudio es del servicio de nefrología pediátrica, en donde se realizan alrededor de 30 trasplantes renales por año y que cuenta con 13 camas censables.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en forma retrospectiva, descriptiva y observacional efectuando la correlación de datos demográficos de la población de niños con insuficiencia renal crónica que son sometidos a trasplante renal en una unidad de trasplante renal, con seguimiento documentado por 12 meses

Población objeto de estudio: Se incluyeron a todos los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal sometidos a trasplante renal en el periodo de 01 de enero 2005 al 31 de diciembre del 2006 en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, en los cuales se documentó la infección y enfermedad por CMV mediante la determinación de pruebas como; Antigenemia pp65, estudio serológico (IgG, IgM) para CMV

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia renal crónica Terminal sometidos a trasplante real en el periodo comprendido de 01 enero 2005 al 31 de diciembre del 2006 con seguimiento a 12 meses.

Criterios de exclusión: Pacientes con expediente incompleto, los cuales no es posible documentar el seguimiento.

Criterios de eliminación: Pacientes con disfunción de injerto en las primeras 24 hrs. post-trasplante.

VARIABLES

Edad: variable cuantitativa continúa expresada en meses

Sexo: variable cualitativa, dicotómica (masculino y femenino)

Tipo de trasplante renal: variable cualitativa, dicotómica (donador vivo relacionado y donador cadavérico)

Infección por CMV en el paciente donador; Presencia de anticuerpos IgG e IgM para CMV

Infección por CMV en el paciente receptor; Presencia de anticuerpos IgG e IgM para CMV

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 de choque séptico, variable nominal.

Niveles de creatinina, concentración de ciclosporina, tacrolimus, dosis de inmunosupresores: variables cuantitativas

Riesgo para CMV, antigenemia pp65, variables cualitativas dicotómicas (alto y bajo riesgo, positivo y negativo).

Tiempo pos trasplante en que se diagnosticó en CMV: variable cuantitativa expresada en semanas

Numero de eventos de Rechazo: veces en que fue diagnosticado el rechazo

Enfermedad pulmonar por CMV: Paciente con una o más 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 al basal antigenemia pp65 positiva), 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 0.5mg con respecto a la basal, además de fiebre, y con presencia de una o as 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 considerara como enfermedad aun cuando los estudios serológicos y de cultivo sean negativos.

Enfermedad intestinal: La presencia de diarrea sanguinolenta, dolor retroesternal, y evidencia de daño por endoscopia demostrando efecto citopático y con una de las pruebas serológicas y/o la presencia de antigenemia pp65 positiva. En caso de biopsia intestinal positiva para el efecto citopático, se tornará 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 serologicas y o la presencia de antigenemia pp65 positiva.

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 as alteraciones siguientes; Fiebre ictericia, coluria, dolor en cuadrante superior derecho, hepatomegalia y la presencia de una o mas pruebas serológicas y/o antigenemia pp65 positiva.

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

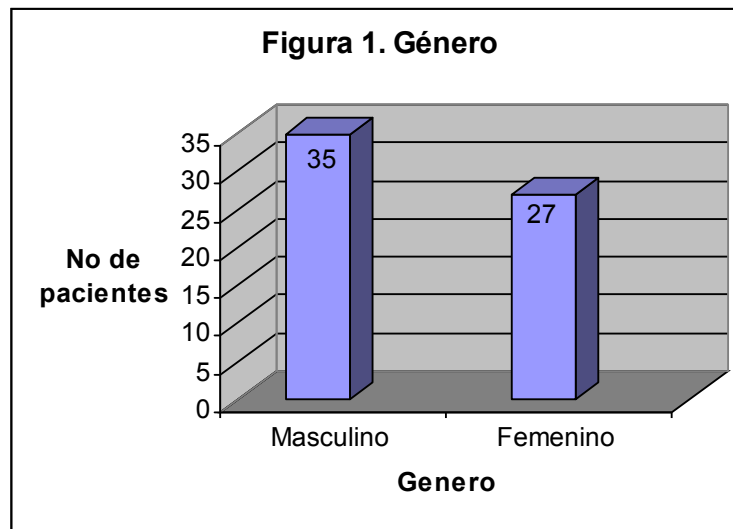
METODOLOGIA

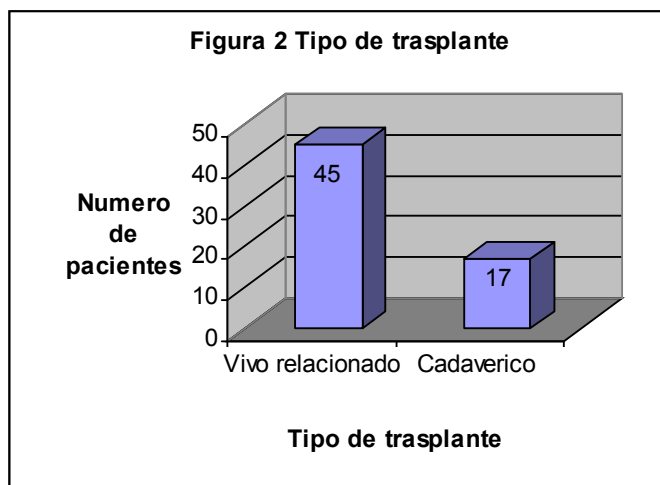
Se realizó revisión y recolección de datos del seguimiento de acuerdo al protocolo de seguimiento del paciente con trasplante renal, con visita cada semana durante los primeros tres meses, cada 2 semanas del cuarto al sexto mes y cada mes del séptimo mes al año, con llenado de hoja de recolección de datos (ver anexo I).

Se capturaron los datos en hoja del programa Microsoft Excel, posteriormente se extrapolo para poder ser utilizada en el programa de análisis estadístico SPSS versión 13.0

RESULTADOS

Se recolectaron datos de 62 pacientes de los cuales 27 (43.5%) son mujeres y 35 (56.5%), con edad media 12.7años (1año a 17años) de estos pacientes 17 (27.4%) recibieron trasplante de donador cadavérico y 45 (72.6%) de donador vivo relacionado. La etiología de la insuficiencia renal fue desconocida en 36 pacientes (58.0%), glomerulopatías en doce pacientes (19.3%), uropatía obstructiva en ocho pacientes (13.0%), y otras causas principalmente alteraciones anatómicas en seis pacientes (9.7) ver cuadro No 1. En los pacientes que recibieron trasplante de donador vivo relacionado, 40 pacientes (64.4%) lo recibieron de alguno de sus padres, dos pacientes (3.2%) lo recibieron de sus hermanos, un paciente (1.6%) de su abuelo, y dos pacientes (3.2%) de otro familiar (tía materna), 17 pacientes (27.8%) recibieron trasplante de donador no relacionado que corresponde a los trasplantes de donador cadavérico.





Cuadro 1. Etiología de insuficiencia renal crónica.

Causa etiológica de IRC	No de pacientes	Porcentaje
Desconocida	36	58
GLomerulopatía	12	19.3
Uropatía Obstructiva	8	13
Otras	6	9.7
Total	62	100

Inmunosupresión: Actualmente el esquema de inmunosupresión utilizado en nuestra población de pacientes trasplantados es en base a inducción con Basiliximab (Simulec®) (anti CD25): 10 mgs. Para pacientes menores de 35kgs y 20 mgs. Para pacientes mayores de 35kgs las días cero y siete y triple terapia con prednisona dosis de 0.13mg/kg/día, tacrolimus 0.13mg/kg/día manteniendo valores sericos en promedio de 5.5ng/ml y micofenolato de mofetilo a dosis promedio de 733.3mg/m²/día.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos de acuerdo a la serología IgG e IgM del donador y receptor, considerando alto riesgo para serología D+/R- y riesgo intermedio D+/R+, Cuadro 2

Cuadro 2: Presencia de infección por CMV vs. Serología pretrasplante

	Infección CMV		Total
	SI	NO	
Serología ARD+R- Pretrasplante	10	14	24
RID+R+	6	32	38
Total	16(25%)	46(75%)	62(100%)

Los pacientes considerados alto riesgo (D+/R-) se administro profilaxis intravenosa por 10 días con ganciclovir dosis de 5mg/kg/día, y posteriormente valganciclovir 15mg/kg/día por 90 días, se realizo seguimiento con atigenemia pp65 en cada visita en los dos grupos de pacientes

Se presento infección por CMV en 16 pacientes representando 25% de todos los pacientes, con mayor incidencia en el grupo de alto riesgo 16% (10 pacientes) y 9.6% (6 pacientes) considerados de riesgo intermedio.

En el grupo de alto riesgo la infección por CMV se presento posterior a la semana 14 pos trasplante, con mínima de 4 semanas y máxima de 38 semanas, en comparación

con el grupo de riesgo intermedio donde el promedio es 30 semanas con mínimo de 9 semanas y máxima de 105 semanas pos trasplante.

Al diagnóstico de infección de CMV no se refieren manifestaciones clínicas, el diagnóstico oportuno con antigenemia pp65 antecede a las infecciones graves por CMV, los datos de laboratorio reportados son leucocitos en promedio 5400/ml, sin presencia de trombocitopenia en promedio 244000/mm³, no se reportan elevación de transaminasas, afectación pulmonar, gastrointestinal, ocular o datos de choque séptico.

El riesgo relativo para infección por CMV en nuestra población de refieren 3.8 en toda la población, para alto riesgo 2.6 y riesgo intermedio 0.6 (cuadro3)

Cuadro 3 Estimación de riesgo

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for SERPTCMV (ARD+R- / RID+R+)	3.810	1.158	12.537
For cohort INFCMV = SI	2.639	1.102	6.322
For cohort INFCMV = NO	.693	.481	.998
N of Valid Cases	62		

Se reporta rechazo agudo de injerto en 17 pacientes de nuestra población (27%) en promedio se presenta 12 meses (mínimo 2.2 meses y máximo 24meses), en 4 pacientes antecede la infección por CMV a la presencia de rechazo agudo.

DISCUSION

El trasplante renal constituye actualmente el tratamiento de elección en el paciente pediátrico con insuficiencia renal crónica, sin embargo la inmunosupresión para el manejo de rechazo de injerto condiciona mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas dentro de las principales se encuentra infección por CMV. (1,7)

La mayoría de los pacientes (60%) que son sometidos a trasplante renal en el Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”, muestran serología previa a trasplante positiva IgG para CMV, lo que puede estar en relación con la edad del paciente ya que la media se reporta en 12 años, en comparación a lo referido a la serología para población mexicana (9) con seroprevalencia de 70%.

La infección por CMV se reporta en 25% de los pacientes, con mayor incidencia en pacientes considerados alto riesgo con serología IgG D+/R- para citomegalovirus, en comparación con lo reportado en la literatura mundial se encuentra con menor incidencia donde se refiere hasta el 80% de los pacientes antes de los 3 meses pos trasplante (32)

No se observaron diferencias significativas en relación al tipo de donador y la presencia de infección por CMV, lo importante es conocer la serología para CMV previa a trasplante.

En el grupo considerado alto riesgo la infección se presenta en promedio después de la semana 14 pos trasplante lo que esta en relación a la administración de profilaxis con ganciclovir por 14 días y valganciclovir por 90 días.

Se refiere en la literatura la presencia de infecciones graves en el grupo considerado de alto riesgo (34), sin embargo en nuestra población nos se reporta casos graves de infección por CMV, por lo que la determinación de antigenemia pp65 de forma precoz

en el seguimiento identifica a los pacientes en formas tempranas de infección evitando las formas graves.

La respuesta al tratamiento con ganciclovir a dosis de 5mg/kg/día durante 14 días, se reporta en 96% solo 2 pacientes presentaron recidiva sin embargo respondieron con aumento a 10mg/kg/día de ganciclovir, con adecuada respuesta.

La incidencia de rechazo que se reporta en nuestra serie de paciente se encuentra en el 25% de los pacientes la intensidad del rechazo es considerada leve, se encuentra en promedio después de la semana 12.

Solo en 4 pacientes se identifico rechazo posterior a infección por CMV; sin embargo, no se identifico en la revisión histopatológica de la biopsia daño citopático o inclusiones virales, se debe de realizar estudio para identificar factores que no pueden ser vencidos con administración de ganciclovir.

El riesgo para presentar infección por CMV se refiere en para el grupo de alto riesgo 2.6 y para el grupo de riesgo intermedio en 0.6.

La profilaxis en pacientes considerados de alto riesgo retrasa la presencia de infección de CMV ya que la mayor prevalencia se reporto posterior a suspender la administración de valganciclovir.

CONCLUSIONES

Dentro de nuestro grupo de estudio se observó mayor prevalencia de infección por CMV en pacientes considerados de alto riesgo, sin embargo no se identificó infecciones graves en la evolución de los pacientes, ni pérdida de injerto por esta causa.

El seguimiento seriado con antigenemia pp65 nos permite identificar la infección en estadio temprano y dar tratamiento oportuno con adecuada respuesta a tratamiento.

La profilaxis en pacientes considerados de alto riesgo está justificada ya que retrasa la incidencia de la infección por CMV más de los 3 meses postrasplante, que nos da la oportunidad de disminuir la inmunosupresión y mejorar la respuesta inmunológica.

Con la administración de profilaxis y seguimiento con antigenemia pp65 se identifican la infección por CMV en fase de replicación viral anticipándose el tratamiento, evitando infecciones graves.

ANEXOS I

Epidemiología de CMV en pacientes PO de trasplante renal 2005-2006

Nombre: _____ Registro _____ Edad _____
 Dx de IRCT: _____ Talla _____ Peso _____
 Fecha de diagnostico _____
 Manejo;
 Diálisis SI _____ No _____
 Fecha de trasplante: _____
 Serología pretrasplante: CMV _____
 Donador: _____
 Receptor: _____
 Tipo de Trasplante _____
 Cadavérico: _____
 Vivo Relacionado: Madre _____ Padre _____ Otro _____
 HLA: haplotipos compartidos: No _____
 Inducción: _____
 Inmunosupresion: _____ - _____ -- _____

Fecha de trasplante	1ra	2d	3ra	4ta	5ta sem	6ta sem	7sem	8va sem	3me	6mes	9me	12m
Creatinina												
MMF												
FK												
Prednisona												
Antigenemia												

Diagnostico de infección por CMV

Creatinina

Fecha												
Valor/talla												
Swhartz												

Recibió tratamiento

Recibió profilaxis

Ganciclovir _____
 Valganciclovir _____

Rechazo;

Fecha; creatinina _____ Biopsia _____
 Leucocitos: _____ Leucopenia S/N _____

BIBLIOGRAFIA

1. Smith JM, Nemeth et al. Current immunosuppressive agents in pediatric renal transplantation: Efficacy, side-effects and utilization. *Pediatric Transplantation* 2004; 8:445-453
2. An Update on Herpes Virus Infection in graft recipients. Markus Uta Kunter and Jürgen Floge. *NDT*.2003.18 1703-1708
3. Documento de consenso GESITRA-SEIMC sobre infección y tratamiento de pacientes trasplantados. Grupo de estudios de la infección en el trasplante (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbiología Clínica.
4. Patrick R Murria, Ken S Rosenthal, George S Kobayashi, *Microbiología Médica*. Cuarta edición.2002. Capítulo 51 pags. 468-489.
5. Mandell, BennettJ, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica* 5ta edición 2002. Vol. 2. Capítulo 127, Págs. 1939-1954.
6. Zhang LJ, ANFP P, Rutherford C, et al. Detection of cytomegalovirus, DNA, RNA, and antibody in normal donors blood, *J Infect Dis*. 1995; 171: 1002-1006.
7. Souha S. Kanj. Ata I. Sharara, Pierre A, Clavien et al. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: Review of the literature. *Clint Inf Dis*. 1996; 22: 537-49.
8. Apperley JF, Goldman JM, Cytomegalovirus: biology, clinical features and methods for diagnosis. *Bone Marrow Transplant*, 1988; 3: 353-64
9. Martin SS, Avilés SE, Beltrán F, Prevalencia de anticuerpos fijadores de complemento contra citomegalovirus en varias comunidades mexicanas. *Bol Méd Hosp. Infant Méx* 1978; 1: 13-17.
10. Cohen JL, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore)* 1985, 64: 100-114
11. M. Eddleston, S. Peacock, M. Juniper, et al. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients.
12. A Moreno Galdó, S liñan Cortés, N Cobos Barroso, S Gartner. Complicaciones pulmonares asociadas con inmunosupresión en los niños trasplantados de órganos sólidos. *Annals of Pediatrics*. 2001
13. Snyderman DR. Epidemiology of infections complications after solid-organ transplantation. *Clin Inf Dis*. 2001; 33(Suppl 1): 5-8
14. Rifkind D, Goodman N, Hill RB, JR. The clinical significance of CMV infection in Renal transplant recipients. *Ann Intern Med*. 1967; 66: 1116

15. Wang NS, Huang SN, Thurlbeck WN, Combined Pneumocystis carinii and CMV infection. Arch Pathol. 1970; 90:529.
16. Chtaterjee SN, Fiala M, Weiner j et al. Primary CMV and opportunistic infections. Incidence in renal trasnsplant recipients. JAMA 1978; 240: 2446.
17. Rand KH, Pollard RB, Merigan TC. Increased pulmonary super infections in cardiac transplant patients undergoing primary CMV infection. N Engl J Med 1978, 298: 951
18. Rubin RH. Impact of CMV infection in organ transplant recipients. Rev Infect Dis 1990; 12: S754.
19. Peterson PK, Balfour HH, Jr, Marker SC et al. CMV disease in renal allograft recipients. A prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation Medicine. 1980; 59:283
20. Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE et al. Risk factors and impact on renal infections following liver transplantation. A prospective, multivariate time- dependent analysis. J Hepatol. 1993; 18: 185.
21. Chou S. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus strains from individual organ donor. J Infect Dis. 1989; 160: 11-15
22. Fishman JA, Rubin RH Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998; 338: 1741-51
23. Van der Bij W, Speich R. infectious complications after lung transplantation. Eur Respir Mon. 2003; 26: 193-07.
24. Bueno J, Ramil Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. Pediatr Drugs. 2002; 4: 279-90
25. Simley ML , Wodlayever GG, Groosoman RA et al. The role of pretansplant immunity in protection from cytomegalovirus disease following renal transplantation. Transplant. 1985; 40: 157-161.
26. Presiksaitis JK, Brown L, McKenzie M, The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppressant, J Infect Dis. 1988; 157: 523-529
27. Ho. M, Suwansirikuk S, Dowling JN, The Transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. N Engl Med . 1975; 293: 1190-1012
28. Betts RF, Freeman RB, Douglas RG Jr. Talley TE, Rundell B. Transmission of cytomegalovirus infection with renal allograft. Kidney Int. 1975; 8: 385-92
29. Fiala M, Payne JE, Berne TV, et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection after transplantation and immunosupresion. J Infect Dis. 1975; 132. 421-425.

30. Chou S, Norman DJ, Effect of OKT3 antibody therapy on cytomegalovirus reactivation in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1985; 17: 2755-2756
31. McCaughan GW, McDonald JA, Davies S, Painter DM, Clinic pathological approach to human liver allograft dysfunction. *J Gastroenterology Hepatol.* 1989; 4: 467-477.
32. Hibber PL, Tolckoff- Rubin Ne, Cosimi AB, et al, Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation.* 1992; 53: 68-72
33. Nevins TE, Dunn DL. Use of Ganciclovir for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 2(Suppl): S270-3.
34. Farrugia E, Schwab TR. Management and prevention of cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67: 879-90.
35. Van der Bij W, Schirm J, Torensma R, Van Son WJ, Tegzass AM, The TH. Comparison between viremia and antigenemia for detection of CMV en Blood. *J Clin Microbiol.* 1988; 26: 2531-2538.
36. Tratado SIEMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. V Auxina, S Moreno Guillen.- Médica panamericana 2005. ISBM 84-7909-921-3
37. Canadian Society of transplantation consensus workshop on Cytomegalovirus Management in solid Organ Transplantation Final report.. Jutta K. Preiksait, Daniel C. Brennan, Jay Fishman and Upto Allen, *American Journal of transplantation* 2005; 5: 218-227.
38. Rubin RH, Wollfson JS, Cosimi AB, et al, Infection in renal transplant recipient. *Am J Med.* 1981; 70: 405-411.
39. Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAM.* 1989; 261: 3607-3609.
40. Falagas ME, Snyderman DR. Recurrence cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 1995; 25(1); 34-37
41. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogenic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1998; 318: 70-75
42. Van der bij and Rudolf Speich. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(1): S 33-7
43. Fishman JA, Rubbin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl j Med* 1998; 338: 1741-51

44.Couchoud C, Cucherant M, Haugh M et al. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents in solid organ transplantation a meta-analysis. *Transplantation* . 1998; 65: 641-7.