



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

***“PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN  
PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA, EXPERIENCIA DE 38 AÑOS”***

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE NEFROLOGA PEDIATRA**

**PRESENTA  
DRA. KARLA EVELYN SEBASTIAN GUZMAN**

**TUTORES DE TESIS  
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSEVICH  
DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA**

**ASESOR METODOLÓGICO  
DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE**

**MÉXICO D.F. ABRIL 2010**



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.

## **TITULO DE LA TESIS**

**“PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN  
PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA, EXPERIENCIA DE 38 AÑOS”**

**DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**

**DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA Y TUTOR  
DE TESIS**

**DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA  
TUTOR DE TESIS**

**Dr. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE  
ASESOR METODOLOGICO**

## AGRADECIMIENTOS

Hoy sábado 17 de abril del año 2010 por fin logro concluir con la meta trazada hace 2 años y como tradición redactaré los agradecimientos necesarios.

En primer lugar doy gracias a Dios por dejarme ser YO, y por haber puesto momentos lindos y difíciles en mi vida; los cuales me han permitido el día de hoy, ser lo que soy. Gracias a mi mamá por haberme dado la vida y haberme apoyado siempre en cada decisión tomada, me fortalecía escuchar su voz vía telefónica. A mi papá por ser siempre un ejemplo a seguir y que ha estado todos estos años únicamente en mi mente. A Beatriz por ser siempre la inspiración a ser un ejemplo, a Alejandro que es el ser que me ha traído mucha alegría y deseos de seguir de pie en la vida. A la doctora Ana Evelyn por su apoyo incondicional, desde Guatemala, también a Daniel.

A cada uno de los niños que me permitieron ser su doctora y ayudarles en sus momentos de enfermedad, y compartir con ellos no solo en sus momentos de dolor sino en ocasiones ser parte de su vida familiar, y darme los gestos de cariño, los voy a extrañar.

Por supuesto no falta el agradecimiento a mis maestros Dr. García, Dra. Bojorquez, Dr. Zaltzman y Alfonso no solo me enseñaron Nefrología, sino tips en la carrera de la vida, siempre los recordaré y tendré en la mente sus consejos y llamadas de atención, todo esto me permite decir ahora que no soy la misma persona que llegó a México hace 2 años, calculo que tengo más experiencia en la vida. Gracias al Dr. Francisco Otero por guiarme en la realización de esta tesis y su disponibilidad y amabilidad, Dr. García por su apoyo inmediato, al Dr. Zaltzman por la presión ejercida para culminarla a tiempo, a Nati por brindarme los datos necesarios del archivo del laboratorio de Virología.

Al equipo de enfermeras, nutrición, psicología, trabajo social limpieza que conforma el servicio de Nefrología, en el primer piso del Instituto Nacional de Pediatría, ya que los llegue a acoger como parte de mi familia en este país.

A mis amigas Sara, Claudeth, Angeles y Ariosto, Evelyn, Victor y Pablo ya que siempre tuve su apoyo en los momentos difíciles que pasé y disfrutamos juntos también momentos felices. No me alcanzaría esta hoja para mencionar al resto de personas sin embargo a cada uno de ellos los llevo no solo en mi mente sino en mi corazón.

PD: La Biblia es el prisma que descompone la luz de Jesucristo en sus muchos y hermosos colores...

## INDICE

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Título de la Tesis         | 2  |
| Agradecimientos            | 3  |
| Índice                     | 4  |
| Resumen Estructurado       | 5  |
| Antecedentes               | 8  |
| Planteamiento del Problema | 14 |
| Justificación              | 15 |
| Objetivos                  | 16 |
| Material y Métodos         | 16 |
| Resultados                 | 20 |
| Discusión de Resultados    | 25 |
| Conclusiones               | 28 |
| Referencias Bibliográficas | 29 |
| Anexos                     | 30 |

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### 1. TITULO:

PRESENTACION CLINICA DE LA INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EXPERIENCIA DE 38 AÑOS, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDAITRIA.

### 2. AUTORES:

Dr. Samuel Zaltzman Girshevich

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

Tesista: Dra. Karla Evelyn Sebastián Guzmán

Asesor Metodológico: Dr. Silvestre García de la Puente.

### 3. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO:

El éxito del trasplante renal aumentó con la administración de Prednisona y Azatioprina (1962-1963) para suprimir la respuesta inmune y evitar el rechazo al injerto durante 20 años, hasta la introducción de la ciclosporina en 1980. Desde entonces los agentes inmunosupresores han reducido la incidencia de rechazo del injerto, sin embargo incrementan la susceptibilidad del paciente a presentar infecciones oportunistas. La infección primaria por CMV después del trasplante es mucho más severa que la reactivación, incrementando el riesgo de presentar enfermedad severa; la enfermedad sintomática después del trasplante ocurre en un 8-32%, la falta de inmunidad específica del receptor permite una gran replicación del CMV. La infección suele aparecer durante los primeros meses postrasplante (2-6 meses) aunque también puede aparecer años después. Los hallazgos físicos dependen de la edad, vía de infección y estado inmunológico del paciente, la infección puede ocurrir por reactivación de una infección latente o puede ser transmitida vía transfusión sanguínea o por el donador seropositivo. La infección por CMV puede ser identificada por diferentes métodos, incluyendo la identificación de antígeno pp65 en leucocitos, reacción en cadena de polimerasa para detectar el ADN de CMV en plasma indicando la replicación viral activa, cultivo viral, seroconversión por anticuerpos IgM, aumento en cuatro veces más de anticuerpos IgG ya existentes. Por el contrario el aislamiento de CMV en sangre periférica constituye un marcador importante de diseminación viral y está fuertemente relacionado con la enfermedad. El grupo de estudio de la infección en el trasplante GESITRA (2005) de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC) ha desarrollado un consenso que incluye las últimas recomendaciones del tratamiento de la infección por CMV postrasplante: Profilaxis: Se administra un fármaco antiviral de forma continua durante el período de mayor riesgo (Pacientes D+/R-), la profilaxis con valaciclovir ha confirmado reducción significativa de la enfermedad. Los trabajos que han comparado la profilaxis universal con ganciclovir intravenoso frente a valganciclovir o ganciclovir oral frente a valganciclovir no han demostrado diferencias significativas respecto a la reducción de la enfermedad, sin embargo en todos estos trabajos la frecuencia de enfermedad se mantuvo 15% por debajo de pacientes que recibieron tratamiento con placebo.

Tratamiento anticipado: Consiste en monitorizar de forma periódica mediante técnicas diagnósticas (antigenemia pp65 o PCR-CMV) para detectar infección por CMV; si las pruebas son positivas, a partir de un punto de corte definido se inicia tratamiento antiviral hasta negativización de la prueba y resolución clínica.

#### 4. JUSTIFICACION:

Se conoce que dos tercios de los receptores de trasplante renal presentan infección primaria o reactivación por CMV secundaria al tratamiento inmunosupresor y que la presentación clínica y sus complicaciones son variadas y graves si no se efectúa un diagnóstico y tratamiento oportuno y existe controversia en relación a prescribir manejo profiláctico o preventivo y qué tipo de pacientes son candidatos a recibirlo. Por otra parte el uso de antivirales y la necesidad de hospitalización para su administración endovenosa incrementan los costos en el tratamiento del paciente. En el Instituto Nacional de Pediatría en los años de experiencia de trasplante renal ha habido avances en el diagnóstico oportuno de la infección por CMV, y los métodos diagnósticos han cambiado, por lo que considero muy interesante realizar la descripción de todos estos eventos y la evolución en general de los pacientes que presentaron infección por CMV después del trasplante renal.

#### 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría con los pacientes receptores de trasplante renal, que cursan con infección por Citomegalovirus?

#### 6. OBJETIVO:

Describir la presentación clínica de la infección por CMV en pacientes receptores de trasplante renal, independientemente del método diagnóstico utilizado, en el Instituto Nacional de Pediatría.

#### 7. CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:

Dado que es un estudio descriptivo, el tamaño de la muestra es a conveniencia y se incluirán todos los pacientes que fueron receptores de trasplante renal, en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período comprendido de 1971 a 2009 y que cumplan con los criterios de selección referidos

#### 8. METODO DE ESTUDIO:

En base al listado de pacientes trasplantados en el servicio de Nefrología desde el año 1971 hasta el año 2009 se solicitaron los expedientes clínicos al archivo del hospital, seleccionando los expedientes de los pacientes que fueron positivos para CMV. Posteriormente se recolectó la información en la hoja de colección de datos.

#### 9. ANALISIS ESTADISTICO:

Se efectuó estadística descriptiva, en el caso de las variables categóricas se buscó las frecuencias: género, causa de la insuficiencia renal, tipo de donador, riesgo de infección, signos y síntomas gastrointestinales, signos y síntomas

respiratorios, signos y síntomas generales, datos de laboratorio, método diagnóstico para CMV, rayos X de tórax, tratamiento antiviral, complicaciones del tratamiento antiviral y evolución. Con estos datos se realizó descripción de la sintomatología más frecuente y se determinó la evolución de los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico y los que no lo recibieron. Las únicas variables continuas fueron edad y fecha del trasplante, y se ocupó la variable de fecha de diagnóstico de CMV para calcular el período transcurrido. A la variable edad se le reportó su media y desviación estándar.



## ANTECEDENTES

Hasta los años 50's la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) por cualquier causa era letal, una esperanza en el tratamiento de la insuficiencia renal creció con el desarrollo de técnicas quirúrgicas que permitieron la anastomosis de vasos sanguíneos a principios del siglo XX y posteriormente el trasplante renal, cuya principal indicación es mejorar la calidad de vida del paciente.

En 1950 en Chicago se realizó el primer trasplante renal de donador cadavérico, con implantación intraabdominal, a una mujer afectada de poliquistosis renal y con función renal precaria. En México el primer trasplante lo realizaron en 1963, Federico Ortiz Quezada, Manuel Quijano y Francisco Gómez en el Centro Médico Nacional del IMSS, la paciente sobrevivió 20 años. (3)

Se determinó que no era posible ningún nuevo trasplante sin disminuir o anular la reactividad natural frente a los antígenos de histocompatibilidad. Billingham, Brent y Medawar en Boston, publicaron su primer trabajo sobre inducción de un estado de falta de respuesta específica a los antígenos del injerto.

Durante la década de los años 50' se avanzó en la investigación inmunológica, siendo en Boston donde se realizó un trasplante usando dosis de inmunosupresores, el riñón sobrevivió pero la paciente falleció a causa de las infecciones debidas a la inmunosupresión. (4)

El éxito del trasplante renal aumentó con la administración de Prednisona y Azatioprina (1962-1963) para suprimir la respuesta inmune y evitar el rechazo al injerto durante 20 años, hasta la introducción de la ciclosporina en 1980. Desde entonces los agentes inmunosupresores han reducido la incidencia de rechazo del injerto, sin embargo incrementan la susceptibilidad del paciente a presentar infecciones oportunistas. (4, 6)

El postoperatorio inmediato del trasplante es un período crucial, puede presentar complicaciones isquémicas (necrosis tubular aguda), inmunológicas (rechazo agudo), quirúrgicas (trombosis vascular, fístulas, etc.) e infecciosas (bacterias, virus, hongos).

Los inmunosupresores antilinfocitarios como las globulinas antilinfocíticas o antitimocíticas o los anticuerpos monoclonales OKT3 se acompañan de la producción y secreción de citoquinas, en particular el factor de necrosis tumoral, que desencadena la cascada inflamatoria y estimula de forma intensa la replicación del virus.

Las elevadas dosis de corticoides, las cargas elevadas de CMV, la estimulación alogénica, las coinfecciones por otros herpes virus, el micofenolato mofetil, la hipotermia intraoperatoria y el estrés asociado son factores de mayor riesgo de replicación del CMV. (1,7-10)

El CMV pertenece a la familia de los herpesvirus, en 1960 Keller propuso la denominación que se ha aceptado hasta hoy de Citomegalovirus en relación con las inclusiones citomegálicas típicas que produce la invasión viral en las células. El virus consta de un genoma de doble cadena de ADN, la estructura de la partícula es icosaédrica, con diámetro de 150 a 200nm rodeado por una bicapa lipídica por fuera de la envoltura.

El ADN está rodeado por tres capas: un tegumento, una cápside con 162 proteínas (capsómeros) y una envoltura externa. La cápside encierra los

tegumentos consistentes de tres fosfoproteínas: pp150, pp65 y pp171. En su envoltura se encuentran las glicoproteínas, las cuales determinan la cepa. La membrana nuclear contiene múltiples glicoproteínas, la B y H parecen ser las principales determinantes de la protección contra la inmunidad humoral. La generación de células T citotóxicas es una respuesta importante en el control de la infección, estas involucran al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), restringiendo la respuesta de las células CD8+. Recientes investigaciones sobre la biología molecular del CMV han revelado la presencia de varios productos génicos que parecen modular la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune; hasta la fecha tres productos génicos han sido relacionados con la inhibición de la presentación al CMH clase I: US11, US3 y US6. (5, 11)

Tras la primoinfección durante la vida postnatal, generalmente asintomática, el virus permanece latente en la sangre periférica en el interior de las células (linfocitos, monocitos, leucocitos), ocasionalmente algunos pacientes desarrollan un cuadro transitorio de tres a cinco semanas de duración tipo mononucleosis infecciosa. Toda circunstancia que ocasione un déficit celular de linfocitos T, provocará mayor susceptibilidad para infectarse y padecer cuadros clínicos de localización ocular o sistémica. En México cerca del 80% de la población adulta tiene anticuerpos anti-CMV, porcentaje que aumenta con la edad y en los estratos sociales menos favorecidos. (3)

Prácticamente el 100% de los pacientes presenta una serología de anticuerpos positiva para el CMV, asociando además el 50% de los mismos viremia, con o sin cuadro febril u otro hallazgo de la infección acompañante. (16)

En la población en general, la exposición al virus expresado por la presencia de anticuerpos contra CMV en plasma aumenta con la edad, éste virus ha sido asociado con rechazo del injerto y disfunción crónica del injerto debido a arteriosclerosis; una hipótesis propuesta es que la actividad inmune es restringida por las células endoteliales infectadas por CMV en el injerto. La activación de células T produce citoquinas que son capaces de aumentar la aloinmunogenicidad del endotelio no infectado. Muchos mecanismos han sido propuestos incluyendo la sobrerregulación de MHC clase I y II, de las moléculas de adhesión ICAM-1 y LFA-3. Sin embargo es bien conocido que el número de células infectadas por CMV no siempre es un reflejo de la severidad del estado clínico. (7)

La infección primaria por CMV después del trasplante es mucho más severa que la reactivación; incrementando el riesgo de presentar enfermedad severa; la enfermedad sintomática después del trasplante ocurre en un 8-32%, la falta de inmunidad específica del receptor permite una gran replicación del CMV (tasa de crecimiento de 1.82U/día), esta se suele asociar con infección sintomática en el 50-60% de los pacientes. En las reactivaciones la propia inmunidad humoral y celular del receptor disminuye la dinámica de replicación del virus (0.61U/día), lo que disminuye la incidencia y gravedad de la enfermedad en 10-20% de los casos. (9)

El CMV causa dos problemas principales: efectos directos (enfermedad por CMV) y efectos indirectos (rechazo agudo o crónico, reactivación, complicaciones cardíacas, diabetes y linfoma). (17-18)

La infección suele aparecer durante los primeros meses postrasplante (2-6 meses) aunque también puede aparecer años después. Los hallazgos físicos

dependen de la edad, vía de infección y estado inmunológico del paciente, la infección puede ocurrir por reactivación de una infección latente o puede ser transmitida vía transfusión sanguínea o por el donador seropositivo. (7-9,12-13)

Según el consenso de la Canadian Society of Transplantation sobre manejo del CMV en órganos sólidos se define:

*Infección asintomática:* Detección de CMV pp65 en más de una célula por  $2 \times 10^5$  PMN, o la detección de ADN de CMV por PCR en una muestra de sangre en ausencia de síntomas actuales de infección viral.

*Síndrome:* Presencia de fiebre de más de 38°C, con al menos uno de los siguientes criterios: malestar general, leucopenia mayor de 5% de linfocitos atípicos, trombocitopenia, elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) junto con evidencia de CMV en la sangre mediante cultivo viral, antigenemia o un ensayo basado en ADN/ARN, en ausencia de otra causa identificada de síntomas.

*Enfermedad invasiva:* Síntomas por el CMV y la detección de CMV en los tejidos por análisis inmunohistoquímico o hibridación "in situ". (25)

Existen diferencias entre la población adulta y pediátrica con respecto a la frecuencia y manifestación clínica, pero se puede deducir que la incidencia de infección es más alta en niños ya que muchos de ellos son seronegativos comparados con los adultos. Se ha observado que la severidad de la enfermedad está estrechamente relacionada con la carga viral, y que los síntomas desaparecen rápidamente cuando la carga desciende por antivirales. (7)

El significado clínico del tipo de anticuerpos anti-CMV del donante y del receptor se muestran en la siguiente tabla:

Relación de la incidencia de infección por Citomegalovirus y enfermedad con la seropositividad del donante y receptor

| Estado del Citomegalovirus |          |                    |             |              |              |
|----------------------------|----------|--------------------|-------------|--------------|--------------|
| Donante                    | Receptor | Terminología       | Infección % | Enfermedad % | Neumonitis % |
| Positivo                   | Negativo | Infección primaria | 70-88       | 56-80        | 30           |
| Negativo                   | Positivo | Reactivación       | 0-20        | 0-27         | Infrecuente  |
| Positivo                   | Positivo | Reinfección        | 70          | 27-39        | 3-14         |

De Davis, C.L: The prevention of cytomegalovirus disease in renal transplantation, Am. J. Kidney Dis, 16:175,1990

Los primeros síntomas de la infección por CMV en pacientes trasplantados son inespecíficos y una variedad de agentes oportunistas, rechazo agudo del injerto e incluso toxicidad por medicamentos pueden causar fiebre y disfunción del injerto y a menudo muchas de estas complicaciones se presentan de forma simultánea, van desde fiebre, malestar general, artralgias, mialgias, esplenomegalia, pancitopenia, linfocitosis atípica y elevación de las enzimas hepáticas. (7,20)

CMV puede causar varios síndromes clínicos en pacientes que están inmunocomprometidos y las manifestaciones clínicas varían dependiendo del grado de inmunosupresión del huésped. La diseminación viral permite afección de órganos y sistemas, siendo las manifestaciones más importantes neumonitis, enfermedad gastrointestinal y retinitis.

*Neumonitis:* CMV es la principal causa de neumonitis en pacientes inmunosupresos, niños o adultos; la enfermedad usualmente inicia uno a tres meses posterior al trasplante con síntomas de fiebre y deshidratación, tos no productiva, que progresa rápidamente con retracciones subcostales, disnea e hipoxia. Se encuentran hallazgos radiográficos de infiltrado intersticial bilateral. La neumonitis es la secuela más importante, manifestada por disnea, hipoxemia, infiltrados intersticiales y detección de antígenos de CMV, ácidos nucleicos y o cuerpos de inclusión en el BAL.

*Enfermedad gastrointestinal:* la afección por CMV a este nivel incluye esofagitis, gastritis, gastroenteritis, obstrucción pilórica, hepatitis, pancreatitis, colitis y colecistitis. Los signos y síntomas pueden incluir náusea, vómitos, disfagia, dolor epigástrico, ictericia y diarrea. Las heces pueden presentar sangrado oculto o evidente por lo que se recomienda realizar endoscopia y biopsia para evidenciar las inclusiones citomegálicas en el endotelio o en el epitelio gastrointestinal. El diagnóstico endoscópico puede mostrar úlceras y hemorragias solitarias o múltiples. La hepatitis por CMV se acompaña de citología o análisis inmunohistoquímico y elevación de transaminasas. Se ha encontrado asociación con el uso de micofenolato de mofetil y con inhibidores de calcineurinas. Otros síntomas pueden simular colitis por isquemia, pseudoobstrucción intestinal, megacolon tóxico y carcinoma de colon. En la literatura hay descrito un caso de un paciente masculino de 21 años, quien al segundo mes postrasplante cursó con colitis por CMV, diagnosticado mediante colonoscopia. (21)

*Retinitis:* CMV produce necrosis retiniana progresiva con infiltrado blanco perivascular con hemorragia. Las lesiones periféricas pueden ser asintomáticas y aún la enfermedad avanzada no causa dolor. En niños el estrabismo o falla para fijar o seguir objetos puede ser una clave importante para el diagnóstico. El daño puede progresar a ceguera total y desprendimiento de retina si no es tratado. (14,19)

*Rechazo del Injerto:* CMV ha sido relacionado con rechazo tanto agudo como crónico y disfunción crónica del injerto debida a arteriosclerosis. El rechazo agudo tardío se ha relacionado con la infección clínicamente silente por CMV. Se cree que la infección de las células endoteliales por el virus CMV desencadena la respuesta inmune del huésped contra el injerto. (7)

El diagnóstico clínico de la enfermedad por CMV no es confiable y rápido, por lo que son esenciales métodos laboratoriales. Pruebas serológicas basadas en la detección de anticuerpos específicos contra el virus no son de utilidad, ya que en el paciente inmunosupreso pueden aparecer tardíamente, pruebas para detección del virus en saliva y orina no brindan información, ya que el virus puede ser excretado por mucho tiempo después del período agudo de infección.

En el Instituto Nacional de Pediatría en un inicio la infección por CMV se definía histológicamente con la presencia del agente infectante en una muestra de tejido afectado (infección), a los datos anteriores se agregó el cuadro clínico,

estudios de laboratorio (serológicos: IgG e IgM) y de gabinete (radiografías), en una etapa posterior a los datos anteriores se agregaron estudios de laboratorio más sofisticados (pp65 y pp67) y en los últimos años la sospecha de la enfermedad de CMV se confirma con la determinación de cargas virales esto aunado a una sospecha clínica temprana que es confirmada con los estudios anteriores, ver siguientes cuadros (I y II):

I. Etapas diagnósticas para CMV en el Instituto Nacional de Pediatría

| <b>Etapas diagnósticas</b> | <b>Método diagnóstico</b> |
|----------------------------|---------------------------|
| 1 <sup>a</sup> .           | Histopatológico           |
| 2 <sup>a</sup> .           | IgM                       |
| 3 <sup>a</sup> .           | pp65, pp66                |
| 4 <sup>a</sup> .           | PCR                       |

II. Etapas diagnósticas para CMV en el Instituto Nacional de Pediatría

| <b>Etapa diagnóstica</b> | <b>Infección</b>  | <b>Enfermedad</b>                   |
|--------------------------|---|-------------------------------------|
| 1 <sup>a</sup> .         | Aislamiento del virus en orina o saliva, ocasionalmente | Hallazgo Histopatológico en tejidos |
| 2 <sup>a</sup> .         | IgM positiva  | Clínica e IgM positiva              |
| 3 <sup>a</sup> .         | pp65 positiva   | Clínica y pp65 positivo             |
| 4 <sup>a</sup> .         | PCR positiva  | Clínica y PCR positiva              |

La infección por CMV puede ser identificada por diferentes métodos, incluyendo la identificación de antígeno pp65 en leucocitos, reacción en cadena de polimerasa para detectar el ADN de CMV en plasma indicando la replicación viral activa, cultivo viral, seroconversión por anticuerpos IgM, aumento en cuatro veces más de anticuerpos IgG ya existentes. Por el contrario el aislamiento de CMV en sangre periférica constituye un marcador importante de diseminación viral y está fuertemente relacionado con la enfermedad. (7,15)

La infección activa por CMV puede ser detectada mediante aislamiento del mismo en cultivo de fibroblastos, su identificación puede ser hecha con anticuerpos monoclonales en tests de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasas. (23)

El diagnóstico de certeza se hace por la presencia de un cuadro clínico analítico compatible y la demostración de lesiones histológicas en la biopsia y/o cultivo positivo para CMV. Se puede realizar análisis morfológico más sensitivo utilizando inmunohistoquímica y/o técnicas de hibridación "insitu" para identificar células infectadas (2,9,22)

El establecimiento de la antigenemia como marcador de infección activa por CMV fue un paso importante. Este método no solo permite el diagnóstico temprano, sino, tiene un valor pronóstico, y permite el establecimiento de terapia profiláctica con drogas antivirales, y es una prueba de seguimiento cuantitativa en la monitorización terapéutica. (24)

La antigenemia aparece antes del inicio de la enfermedad, lo cual permite una intervención temprana con tratamiento antiviral, siendo el valor de corte de 10,000 copias por mililitro de sangre seguro y clínicamente útil. (7,27)

El grupo de estudio de la infección en el trasplante GESITRA (2005) de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC) ha desarrollado un consenso que incluye las últimas recomendaciones del tratamiento de la infección por CMV postrasplante:

Profilaxis:

Se administra un fármaco antiviral de forma continua durante el período de mayor riesgo (Pacientes D+/R-), la profilaxis con valaciclovir ha confirmado reducción significativa de la enfermedad. Los trabajos que han comparado la profilaxis universal con ganciclovir intravenoso frente a valganciclovir o ganciclovir oral frente a valganciclovir no han demostrado diferencias significativas respecto a la reducción de la enfermedad, sin embargo en todos estos trabajos la frecuencia de enfermedad se mantuvo 15% por debajo de pacientes que recibieron tratamiento con placebo.

Tratamiento anticipado:

Consiste en monitorizar de forma periódica mediante técnicas diagnósticas periódicas (antigenemia pp65 o PCR-CMV) para detectar infección por CMV; si las pruebas son positivas, a partir de un punto de corte definido se inicia tratamiento antiviral hasta negativización de la prueba y resolución clínica. (9,25-27)

Recomendaciones:

En situaciones D+/R-, se recomienda profilaxis con valganciclovir oral o valaciclovir oral, o ganciclovir vía intravenosa si el paciente no tolera la vía oral hasta completar un máximo de tres meses postrasplante, todos ellos ajustados a función renal.

En situación R+, el tratamiento anticipado con ganciclovir intravenoso durante dos semanas y monitorizar; es deseable que los parámetros de replicación sean negativos o presenten clara reducción del título. Valganciclovir vía oral y sus buenos resultados en pacientes de alto riesgo hacen plausible su eficacia con éxito, aunque existen aún pocos casos publicados. No está claro usar profilaxis en receptor positivo.

En trasplantados de bajo riesgo y valores bajos de replicación, puede estar recomendado un intento de reducción de inmunosupresión, posibilitando en algunos casos evitar el uso de tratamiento anticipado. (9,25)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección por Citomegalovirus tiene una elevada morbilidad y mortalidad, incluyendo rechazo en el injerto en pacientes receptores de trasplante renal durante los primeros seis meses posteriores al trasplante.

La infección por CMV tiene una gran variedad de presentaciones clínicas las cuales dependen tanto de la relación huésped-virus como del tiempo en que se efectúa el diagnóstico; la morbimortalidad está principalmente relacionada al diagnóstico y tratamiento tardíos que influyen tanto en la severidad de la infección como en la presencia de complicaciones relacionadas con disfunción del injerto renal. Por otra parte, a partir de 1980 en que se incluyeron otros inmunodepresores más potentes que si bien disminuyeron la incidencia de rechazo, favorecieron distintas infecciones, como la infección por CMV. Los métodos diagnósticos como terapéuticos que han evolucionado a lo largo de los años y por consiguiente en los 38 años de experiencia de realizar trasplante renal, se ha utilizado varias medidas diagnósticos y tratamientos, tanto preventivos que han marcado la evolución de los pacientes.

## JUSTIFICACION

Se conoce que dos tercios de los receptores de trasplante renal presentan infección primaria o reactivación por CMV secundaria al tratamiento inmunosupresor y que la presentación clínica y sus complicaciones son variadas y graves si no se efectúa un diagnóstico y tratamiento oportuno y existe controversia en relación a prescribir manejo profiláctico o preventivo y qué tipo de pacientes son candidatos a recibirlo. Por otra parte el uso de antivirales y la necesidad de hospitalización para su administración endovenosa incrementan los costos en el tratamiento del paciente.

En el Instituto Nacional de Pediatría en los años de experiencia de trasplante renal ha habido avances en el diagnóstico oportuno de la infección por CMV, y los métodos diagnósticos han cambiado, por lo que considero muy interesante realizar la descripción de todos estos eventos y la evolución en general de los pacientes que presentaron infección por CMV después del trasplante renal.



## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Describir la presentación clínica de la infección por CMV en pacientes receptores de trasplante renal, independientemente del método diagnóstico utilizado, en el Instituto Nacional de Pediatría.

## MATERIAL Y METODOS

### Tipo de Estudio:

Observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo

### Población Elegible:

Expedientes clínicos de los niños que hayan recibido trasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de 1971 a 2009

### Población Objetivo:

Expedientes clínicos de los niños receptores de trasplante renal con infección por CMV en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de 1971 a 2009

### Criterios de Inclusión:

Todos los expedientes de los receptores de trasplante renal que hayan tenido infección por CMV confirmada por estudio histopatológico, serológico y/o biología molecular

### Criterios de Exclusión:

Se excluirán los expedientes que no contengan la información básica como fecha del trasplante y del diagnóstico de la infección, diagnóstico confirmado de la infección, tratamiento médico y evolución. Los síntomas pueden variar en cada paciente

### Cálculo del Tamaño Muestral:

Dado que es un estudio descriptivo, el tamaño de la muestra es a conveniencia y se incluirán todos los pacientes que fueron receptores de trasplante renal, en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período comprendido de 1971 a 2009 y que cumplan con los criterios de selección referidos

### Método de Estudio:

En base al listado de pacientes trasplantados en el servicio de Nefrología desde el año 1971 hasta el año 2009 se solicitará los expedientes clínicos al archivo del hospital, seleccionando los expedientes de los pacientes que

fueron positivos para CMV. Posteriormente se recolectará la información en base a la hoja de recolección de datos y se completará los datos necesarios revisando el cuadro clínico para cada una de las etapas de diagnóstico en base a los reportes obtenidos del laboratorio de virología

**Criterios de Evaluación de la Calidad de la Información:**

Para verificar la calidad de la información se excluirá los expedientes en base a los criterios de exclusión ya mencionados

**Definiciones Operacionales:**

| VARIABLE                                   | DEFINICION   | ESCALA DE MEDICION Y TIPO DE VARIABLE   |
|--|--|---|
| Edad                                       | Tiempo de existencia desde el nacimiento   | Numérica, Continua  |
| Género                                     | Características biológicas de un hombre o mujer  | Dicotómica, Categórica<br>1).Femenino<br>2).Masculino   |
| Causa de Insuficiencia Renal               | Motivo u origen que llevó a la incapacidad del riñón para realizar sus funciones adecuadamente. Puede ser lesión a nivel del glomérulo o a nivel del sistema tubular   | Politómica, Categórica<br>1). No especificada<br>2).Glomerulopatía<br>3). Nefritis Tubulointersticial                     |
| Tipo de donador                            | Persona sana que cede un órgano a otra persona que ha perdido la función de dicho órgano y que sean compatibles  | Dicotómica, Categórica<br>1).Vivo relacionado<br>2).Cadavérico  |
| Riesgo de Infección                        | Estar expuesto a presentar la infección. Puede ser: Bajo cuando el receptor tiene anticuerpos IgG positiva y el donador es negativo. Moderado si el receptor y donador tienen anticuerpos IgG positivos y Alto si el donador tiene anticuerpos IgG positivos y el receptor es negativo | Politómica, Categórica<br>1).Riesgo bajo<br>2).Riesgo habitual<br>3).Riesgo alto  |
| Fecha del trasplante                       | Tiempo en que se realizó el trasplante   |   |
| Fecha del diagnóstico de infección por CMV | Tiempo en que se identificó la infección   |   |
| Tratamiento inmunosupresor                 | Administración de fármacos vía oral o intravenosa, con el objetivo de disminuir la respuesta inmune y rechazo del injerto  | Politómica, Categórica<br>1). Prednisona<br>2).Ciclosporina<br>3).Azatioprina<br>4).Tacrolimus<br>5).Micofenolato mofetil |
| Signos y Síntomas gastrointestinales       | Manifestación subjetiva u objetiva de una enfermedad a nivel gastrointestinal  | Politómica, Categórica<br>1). Náusea<br>2). Vómitos<br>3). Epigastralgia<br>4). Diarrea                                   |

|                                 |  |  |
|---------------------------------|--|--|
|                                 |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>5). Hepatalgia</li> <li>6). Hepatomegalia</li> <li>7). Esplenomegalia</li> <li>8). Ictericia</li> </ul>   |
| Signos y Síntomas Respiratorios | Manifestación subjetiva u objetiva de una enfermedad a nivel respiratorio  | Politómica, Categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>1). Tos</li> <li>2). Disnea</li> <li>3). Retracción intercostal</li> <li>4). Cianosis</li> <li>5). Estertores</li> </ul>   |
| Signos y Síntomas Generales     | Manifestación subjetiva u objetiva de una enfermedad   | Politómica, Categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>1). Malestar general</li> <li>2). Mialgias</li> <li>3). Artralgias</li> <li>4). Dolor del injerto</li> <li>5). Insuficiencia renal</li> <li>6). Fiebre de 38 grados o más</li> <li>7). Febrícula de 37-38 grados</li> <li>8). Fiebre por menos de 1 semana</li> <li>9). Fiebre de 1 semana</li> <li>10). Fiebre de más de 1 semana</li> <li>11). Hematuria macroscópica</li> </ul>   |
| Datos de Laboratorio            | Información que permite la deducción o diagnóstica de una enfermedad.  | Politómica, Categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>1). Leucocitos menos de 4000</li> <li>2). Leucocitos de 4000-10000</li> <li>3). Leucocitos más de 10000</li> <li>4). Neutrofilia</li> <li>5). Neutropenia</li> <li>7). Enzimas hepáticas altas</li> <li>8). Sodio Urinario alto &gt;10mmol/L</li> <li>9). Sodio Urinario bajo &lt;10mmol/L</li> <li>10). Leucocituria</li> <li>11). Hematuria Microscópica</li> <li>12). Proteinuria</li> <li>13). Hemocultivo positivo</li> </ul> |
| Método diagnóstico para CMV     | Información que permite la confirmación de la infección por CMV.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>1). IgM para CMV</li> <li>2). IgG para CMV</li> <li>3). PP65</li> <li>4). PP67</li> <li>5). PCR positiva</li> <li>6). PCR negativa</li> <li>7). Inclusiones en Orina</li> <li>8). Histopatológico</li> </ul>  |
| Rayos X de tórax                | Información obtenida en estudios radiológicos que deduce una enfermedad  | Politómica, Categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>1). Infiltrado intersticial</li> <li>2). Infiltrado alveolar</li> <li>3). Atelectasia</li> </ul>   |
| Tratamiento Antiviral           | Administración de fármacos vía oral o intravenosa, con el objetivo de prevenir o tratar la infección por CMV             | Politómica, Categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>1). Aciclovir</li> <li>2). Ganciclovir</li> <li>3). Valganciclovir</li> <li>4). Profilaxis con Ganciclovir/Aciclovir</li> </ul>  |
| Complicaciones del Tratamiento  | Situación propia del tratamiento y que agrava la evolución de la enfermedad, frecuentemente leucopenia y trombocitopenia | Politómica, Categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>1). Leucopenia por Ganciclovir</li> <li>2). Trombocitopenia por Ganciclovir</li> <li>3). Anemia por Ganciclovir</li> <li>4). Eosinofilia por Ganciclovir</li> <li>5). Hematuria</li> <li>6). Incremento de azoados</li> </ul>  |
| Evolución                       | Historia habitual o cambios esperados de   | Politómica, Categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>1). Rechazo Agudo del injerto</li> </ul>   |

|  |                |  |
|--|----------------|--|
|  | una enfermedad | 2). Insuficiencia renal aguda<br>3). Insuficiencia renal crónica<br>4). En vigilancia<br>5). Defunción |
|--|----------------|--|

**Análisis Estadístico:**

Se efectuó estadística descriptiva, en el caso de las variables categóricas se buscó las frecuencias: género, causa de la insuficiencia renal, tipo de donador, riesgo de infección, signos y síntomas gastrointestinales, signos y síntomas respiratorios, signos y síntomas generales, datos de laboratorio, método diagnóstico para CMV, rayos X de tórax, tratamiento antiviral, complicaciones del tratamiento antiviral y evolución. Con estos datos se realizó descripción de la sintomatología más frecuente y se determinó la evolución de los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico y los que no lo recibieron. Las únicas variables continuas fueron edad y fecha del trasplante, y se ocupó la variable de fecha de diagnóstico de CMV para calcular el período transcurrido. A las variables edad y período transcurrido se les reportó su media y desviación estándar.

**Consideraciones Éticas:**

Dado que es un estudio retrospectivo, la única consideración ética es que se guardará la confidencialidad de los datos encontrados y se usarán solamente con fines de investigación.

## RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Pediatría entre el año de 1971 al 2009 se realizaron 360 trasplantes. Se encontró que 39 pacientes presentaron afección por Citomegalovirus (CMV), lo cual corresponde a 10.8%. Treinta y tres (84.5%) pacientes de donador vivo relacionado y 6 (15.6%) de donador cadavérico. Del género femenino fueron 24 (61.5%) y 15 (38.5%) masculino. La edad promedio fue de 14 años con una desviación estándar de 2.43 años.

Se documentó infección en 7 (18%) pacientes y enfermedad en 32 (82%), así mismo se correlacionó la presentación según el riesgo del receptor y tipo de donador. Tablas 1, 2 y 3.

**Tabla No. 1 Presentación Clínica de CMV**

| Presentación Clínica | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|------------|------------|
| Infección            | 7          | 18         |
| Enfermedad           | 32         | 82         |

**Tabla No. 2 Pacientes que presentaron Infección o Enfermedad según determinación del Riesgo**

| Riesgo de Infección | Infección | Enfermedad |
|---------------------|-----------|------------|
| Alto                | 1         | 21         |
| Bajo                | 5         | 8          |
| Habitual            | -         | 1          |
| No Realizado        | 1         | 2          |

**Tabla No. 3 Determinación del Riesgo de Infección por CMV en pacientes receptores de trasplante renal, según el tipo de Donador**

| Riesgo de Infección | Donador Vivo Relacionado | Donador Cadavérico |
|---------------------|--------------------------|--------------------|
| Alto                | 17                       | 5                  |
| Bajo                | 12                       | 1                  |
| Habitual            | 1                        | -                  |
| No Realizado        | 1                        | 2                  |

Desde 1971 hasta 1983 el diagnóstico se realizó por hallazgo incidental en estudio histopatológico en 2 (5.12%) pacientes, en uno de ellos mediante biopsia renal se determinó las inclusiones citomegálicas en las células tubulares y en el otro paciente en pulmón en estudio postmortem. Los métodos diagnósticos utilizados posteriormente y hasta la fecha se presentan en la tabla No. 4.

**Tabla No 4 . Métodos utilizados para diagnóstico de Infección por CMV**

| <b>Método Diagnóstico</b>    | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Histopatológico              | 2                 | 5.12              |
| Inclusiones en Orina         | 1                 | 2.6               |
| IgM                          | 3                 | 7.7               |
| pp65 y pp67                  | 8                 | 20.5              |
| IgM, pp65 y pp67             | 13                | 33.3              |
| IgM, Carga Viral             | 3                 | 7.7               |
| IgM, pp65, pp67, Carga Viral | 9                 | 23                |

De los trasplantes de donador vivo relacionado 17 (51.1%) presentaron riesgo alto; 13 (39.4%) riesgo bajo, 1 (3%) riesgo habitual y en 2 (6%) no se realizó. Con respecto a los 6 casos de donador cadavérico, 5 (83%) presentaron riesgo alto y en 1 (3%) paciente no se realizó serología en el donador.

Cinco pacientes presentaron la infección por CMV en los primeros 30 días después del trasplante, 27 (69.2%) entre 1 y 6 meses, 5 (12.8%) entre 7 y 12 meses y 2 (5.12%) pacientes 1 año después del trasplante. Los signos y síntomas en los pacientes que desarrollaron enfermedad y los hallazgos de laboratorio se describen en las tablas 5, 6 y 7.

**Tabla No 5 . Síntomas de los Pacientes con Enfermedad por CMV**

| <b>Síntoma</b>         | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| Malestar General       | 13                | 33.3              |
| Nausea                 | 8                 | 20.5              |
| Vomito                 | 7                 | 17.9              |
| Dolor Abdominal        | 7                 | 17.9              |
| Tos                    | 7                 | 17.9              |
| Retracción Intercostal | 3                 | 7.7               |
| Diarrea                | 2                 | 5.1               |

|                   |   |     |
|-------------------|---|-----|
| Disnea            | 2 | 5.1 |
| Dolor del Injerto | 2 | 5.1 |
| Odinofagia        | 1 | 2.6 |
| Estertores        | 1 | 2.6 |

**Tabla No 6. Signos en los Pacientes con Enfermedad por CMV**

| Signo         | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------|------------|------------|
| Fiebre        | 27         | 69.8       |
| Hepatomegalia | 1          | 2.6        |
| Ictericia     | 1          | 2.6        |

**Tabla No 7. Datos de Laboratorio en los Pacientes con Enfermedad por CMV**

| Dato de Laboratorio                |    |      |
|------------------------------------|----|------|
| Elevación de las Enzimas Hepáticas | 15 | 38.5 |
| Leucopenia                         | 13 | 33.3 |
| Neutrofilia                        | 13 | 33.3 |
| Proteinuria                        | 13 | 33.3 |
| Hematuria Microscópica             | 9  | 23   |
| Leucocituria                       | 8  | 20.5 |
| Sodio Urinario Bajo                | 6  | 15.3 |
| Hematuria Macroscópica             | 5  | 12.8 |
| Linfocitosis                       | 4  | 10.3 |
| Neutropenia                        | 4  | 10.3 |
| Sodio Urinario Alto                | 2  | 5.1  |
| Leucocitosis                       | 1  | 2.6  |

Quince pacientes tuvieron alteraciones radiológicas. Infiltrado intersticial en 13 (33%) pacientes e infiltrado alveolar en 2 (5.12%).

Dos pacientes presentaron reactivación viral. Uno de ellos con riesgo alto, inició 1 mes después del trasplante con tos se documentó IgM para CMV y Carga viral positiva; se inició tratamiento antiviral con Ganciclovir y durante el tratamiento se diagnosticó sobreinfección por *Pneumocystis jirovecii*; a las tres semanas de tratamiento antiviral presentó fiebre como único signo, se documentó carga viral nuevamente positiva a los 90 días de tratamiento, faltando diez días para terminarlo, por lo que se consideró desapego al tratamiento antiviral.

El segundo paciente se consideró de bajo riesgo, presentando 2 meses después del trasplante tos e infiltrado intersticial en los estudios de imagen, se confirmó CMV por pp65, pp67 y carga viral se inició tratamiento antiviral y 6 meses después se presenta IgM, pp65, pp67 y carga viral positivos sin ninguna sintomatología. Se inició nuevamente ganciclovir y finalizó el tratamiento con valganciclovir sin presentar sintomatología, con remisión de la infección y actualmente en vigilancia.

Posterior a la infección por CMV 7 (18%) pacientes presentaron insuficiencia renal aguda, rechazo agudo del injerto 5 (12.5%), insuficiencia renal crónica 2 (5.1%) y una defunción (2.6%). Se presentó sobreinfección en 3 (7.7%) pacientes, 2 pacientes de donador cadavérico y 1 paciente de donador vivo relacionado.

Uno de los pacientes presentó deterioro neurológico y en líquido cefalorraquídeo se aisló *Serratia marcescens*

El segundo paciente presentó choque séptico de foco pulmonar, se aisló en hemocultivo *Pseudomonas aeruginosa* y el tercer paciente presentó *Pneumocystis jirovecii* en esputo.

Se administró profilaxis a 13 pacientes de los cuales 2 (15.4%) presentaron la infección.

Uno de los pacientes presentaba riesgo alto, se dio Ganciclovir por 11 días, a los 2 meses del trasplante presentó IgM para CMV positiva y pp67 positiva asociadas a fiebre de más de una semana, síntomas gastrointestinales, leucopenia, elevación de las enzimas hepáticas e insuficiencia renal, con buena evolución.

El otro paciente de alto riesgo, recibió profilaxis por 14 días con Ganciclovir; a los 52 días presentó malestar general, fiebre de más de 1 semana, tos e infiltrado intersticial, se da tratamiento antiviral y presenta buena evolución. De todos los pacientes que recibieron profilaxis 8 (61.5%) presentaban riesgo alto y 5 (38.4%) riesgo bajo.

**Tabla No 8. Pacientes que recibieron Tratamiento Profiláctico y presentaron Enfermedad por CMV**

| Riesgo de Infección | Si | No |
|---------------------|----|----|
| Alto                | 2  | 6  |
| Bajo                | 0  | 5  |



**Tabla No 9 . Tratamiento antiviral en los pacientes con Infección o Enfermedad por CMV**

| <b>Tratamiento Antiviral</b> | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Ganciclovir y Valganciclovir | 29                | 74.4              |
| Ganciclovir                  | 6                 | 12.8              |
| Aciclovir                    | 2                 | 5.12              |
| Ningún tratamiento           | 2                 | 5.12              |

Treinta y siete pacientes recibieron tratamiento antiviral, 2 (5.12%) presentaron leucopenia y trombocitopenia asociada a ganciclovir, en un paciente se suspendió el ganciclovir luego de 14 días, se documentó en ese momento carga viral negativa. En el otro paciente hubo necesidad de administrar estimulador de colonia de leucocitos, 3 dosis.

## DISCUSION

La infección por CMV es una importante causa de morbilidad en los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos. La incidencia es mayor en el paciente pediátrico a comparación del adulto debido a que no tienen el antecedente de seroconversión previo al trasplante, nuestra incidencia fue 10.8%. Es posible que esta sea mayor debido a que en los primeros años del programa de trasplantes no se sospechaba esta enfermedad y generalmente los signos y síntomas que presentan estos pacientes no son específicos. (7) En estudios realizados en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal con infección por CMV se ha demostrado que es una enfermedad letal, sin embargo en los últimos años ha llegado a ser un evento tratable con la consecuente disminución de la morbilidad y mortalidad, en nuestra experiencia se presentó un 2.6% de mortalidad (24)

En estudios realizados en población adulta el porcentaje de infección o enfermedad es del 20-60% en pacientes con riesgo alto para infección por CMV. (15)

En nuestro trabajo se encontró el 56.4%, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura; así mismo su incidencia es frecuente después del primer mes hasta los 6 meses después del trasplante se determinó el 69%, lo cual se relaciona con el período en que el paciente recibe dosis altas de inmunosupresores y favorece la replicación viral. (1, 7, 10, 17, 18)

Pescovitz describe en un estudio del año 2005 sobre CMV en pacientes trasplantados de órgano sólido que generalmente presentan síntomas generales que incluyen fiebre como manifestación y elevación de las enzimas hepáticas como datos de laboratorio. Los pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría presentaron como manifestación principal fiebre en un 69.8%, siendo esta mayor de una semana así como la reportan en la literatura; seguida de presentación de síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios con menos frecuencia.

Se describe a la infección por CMV como diagnóstico diferencial entre diversas complicaciones en el niño trasplantado, entre estos se menciona rechazo agudo del injerto, toxicidad por medicamentos u otras infecciones oportunistas. (24)

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron la elevación de las enzimas hepáticas en un 38.5% de los pacientes, leucopenia y neutrofilia se encontró en menos porcentaje y ninguno presentó trombocitopenia. La presencia de linfocitosis se encontró en pocos pacientes.

En nuestro estudio el 38% de los pacientes presentó alteraciones radiológicas, y comparado con lo descrito por Verschuuren la afección pulmonar se presenta en casos con enfermedad severa, y en nuestros pacientes se encontraron además síntomas respiratorios leves.

En el Instituto Nacional de Pediatría a lo largo del tiempo ha ido evolucionando los métodos diagnósticos para determinar infección por CMV, al inicio de los años de experiencia de trasplante no se sospechaba la infección, prueba de ello es que los primeros casos reportados se determinaron por histopatología con determinación de las inclusiones virales, posteriormente se

agregó la evaluación de las inclusiones del virus en orina, sin embargo en estudios realizados sobre métodos diagnósticos para infección por CMV se concluye que esta valoración no es muy fidedigna debido a que el paciente puede pasar períodos largos con positividad de esta prueba; en este estudio se encontró que fue practicada de forma muy esporádica ya que se encontró en un solo paciente. Se inició el estudio de la serología con IgM para CMV y determinar infección activa, así IgG para CMV con el objetivo de clasificar el riesgo de presentar la infección de los receptores, métodos utilizados hasta la fecha. El avance de los métodos diagnósticos continuó con la realización de la antigenemia y determinación de pp65 y 67, prueba de procesamiento rápido, sensibilidad de 80-90% para infección y en pacientes con manifestaciones clínicas de un 99-100%, especificidad del 93-95% y muy útil en el monitoreo del curso de la infección así como efectos de la intervención antiviral. Recientemente se agregó la realización de carga viral mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Todo ello ha permitido realizar un diagnóstico temprano y así disminuir la incidencia de las complicaciones de la infección, ya que actualmente se lleva control periódico de la carga viral, determinando un valor de corte de más de 10,000 copias del virus con el objeto de iniciar terapia antiviral incluso si el paciente no presentaba sintomatología con Ganciclovir a 10mg/Kg/d intravenoso, con ajuste según aclaramiento de creatinina en algunos casos hasta obtener resultado de la carga viral negativa, así como evolución clínica para posteriormente evaluar el cambio a tratamiento oral con valganciclovir para manejo ambulatorio hasta completar cien días de tratamiento después de obtener carga viral negativa.

En pacientes de alto riesgo de presentar infección, se describe en la literatura el inicio de tratamiento profiláctico posterior al trasplante en pacientes de alto riesgo, sin embargo entre los datos encontrados se dio profilaxis a 13 pacientes, de ellos 2 de 8 pacientes se positivizaron lo cual evidencia que es puede ser una modalidad terapéutica efectiva para disminuir la incidencia de la infección, sin embargo, no se utiliza de forma rutinaria por el riesgo de presentar efectos adversos y favorecer la resistencia al tratamiento antiviral. En nuestra institución utilizamos la modalidad de seguimiento clínico y con carga viral para evaluar el inicio del tratamiento antiviral. (7, 9, 24, 27)

La estrategia del consenso canadiense integra abordajes empleando profilaxis selectiva para los pacientes de riesgo alto de infección por CMV, los otros pacientes son monitorizados y tratados solamente ante la evidencia de activación viral. Dmitrienko en el estudio de 270 pacientes de alto riesgo para infección por CMV el 27% presentó infección, el 9% enfermedad al recibir tratamiento profiláctico. En nuestro estudio de los pacientes con alto riesgo y que recibieron tratamiento profiláctico el 15% presentó enfermedad, estos datos sugieren que el tratamiento profiláctico a pacientes de alto riesgo permite disminuir la incidencia de morbilidad por CMV.

El porcentaje de complicaciones secundario a la terapia antiviral es muy escaso en nuestra experiencia.(9, 25, 27)

En nuestro trabajo se encontró que entre las complicaciones infecciosas en el paciente receptor de trasplante renal, la infección por CMV es una de las más frecuentes, sin embargo recientemente ha habido disminución de la letalidad

gracias a la detección temprana o simplemente la sospecha de la infección cuando un paciente presenta como única manifestación fiebre. En el Instituto Nacional de Pediatría a los pacientes en protocolo de trasplante renal se les realiza entre sus estudios serología para CMV en el donador como receptor para determinar el Riesgo de presentar la infección posterior al trasplante y tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias para prevenir la morbilidad por este virus.

## CONCLUSIONES

Con el advenimiento de mejores inmunodepresores para prevenir el rechazo en los pacientes con trasplante renal, han surgido algunas complicaciones relacionadas a los mismos, principalmente infecciosas como es la Infección por CMV, en nuestra población pediátrica encontramos una frecuencia de 10.8% de los pacientes trasplantados, porcentaje menor a lo reportado en estudios en población adulta explicado probablemente porque en los niños no hay antecedente de seroconversión para CMV.

Es recomendable practicar serología para CMV previo y posterior al trasplante en el donador y receptor para determinar el riesgo de presentar la infección, en nuestro estudio se encontró que de los pacientes con alto riesgo el 4.5% presentó Infección y el 95.5% presentó Enfermedad, comparado con lo descrito en "Canadian Consensus Guidelines on Cytomegalovirus Management el 27% presentó Infección y 9% presentó Enfermedad; datos que revelan que nuestro porcentaje de enfermedad es mayor en pacientes de alto riesgo es mayor.

Es necesario el monitoreo de la antigenemia y carga viral en los primeros 6 meses posterior al trasplante de forma periódica con el objeto de diagnosticar en forma temprana esta enfermedad y dar tratamiento antiviral oportuno, dado que el tratamiento preventivo para CMV en los pacientes de alto riesgo fue exitoso en el 85% de nuestros casos así como lo describen en estudios realizados al respecto.

Del grupo de pacientes trasplantados, en 39 se diagnosticó infección por CMV, que fueron los pacientes evaluados en este estudio; de estos sólo uno falleció (2.6%). En este caso el diagnóstico se hizo de manera incidental en el estudio postmortem al encontrarse inclusiones de este virus en las células del pulmón, este paciente no recibió tratamiento antiviral, puesto que el diagnóstico se hizo en el estudio de autopsia. Aunque la causa de muerte en este paciente fue multifactorial (falla multiorgánica), infección bacteriana en pulmón y sistema nervioso, su muerte no puede atribuirse a la infección por CMV. En contraste con los datos al respecto en la literatura sobre agente etiológico de alta mortalidad en un estudio por Verkruyse sobre infección por CMV en receptores de células madre se reportó el 0% de mortalidad. Y según una revisión realizada por el Dr. Barba en el Instituto Mexicano del seguro social la mortalidad abarca un 2%, ambos datos correlacionan con nuestra experiencia.

Este estudio sugiere la necesidad de realizar un estudio prospectivo en nuestra institución, evaluando la evolución de pacientes trasplantados que son de alto riesgo, comparando de manera aleatoria el tratamiento profiláctico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Barba E. Citomegalovirus y trasplante renal: Una combinación peligrosa. *Rev Mex Patol Clin*. 2006;Vol. 53:52-61
2. Calne R. The development of immunosuppressive therapy. *Annals of the New York Academy of Science*. 1962;99:743.
3. Casanova D, M, Zurita R , Sandoval J. Colitis por Citomegalovirus en Trasplante Renal. Unidad Médica de Altas Especialidades No. 25 IMSS, Monterrey Nuevo León México. Resúmenes del XXIV Congreso Nacional y XL Reunión Anual. 2006;Vol.27:3
4. Dalshaw, R. Shapiro, Keown P. Uso de las guías de consenso para el manejo de la infección por citomegalovirus en el trasplante renal. *Kidney Internacional* 2008, 278-286.
5. Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection and disease. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1996;11:135-62.
6. Gerna G, Lilleri D, Caldera D, M Furione. Validation of a DNA emia cut off for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplantation* (2008)41:873-879.
7. Gerstenkorn C, et. al. The impact of cytomegalovirus serology for 7-year graft survival in cadaveric kidney transplantation the Newcastle experience. *Transpl Int* .2000
8. Halwachs-Baumann G. Cytomegalovirus diagnosis in renal and bone marrow transplant recipients: the impact of molecular assays. *Journal of Clinical Virology*. 2001;20:49-57.
9. Helanterä I, Koskinen P, Tornroth T, Gronhagen-Riska C et al. The impact of cytomegalovirus infections and acute rejection episodes on the development of vascular changes in 6-month protocol biopsy specimens of cadaveric kidney allograft recipient. *Transplantation* 2003;75:1858-64.
10. Jay A. Fishman, Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357:2601-2614.
11. Llamas F, Juan P, M. Cytomegalovirus in Kidney Transplantat. *Arch. Med*. 2006;2(6)
12. López N, Kulisevsky J, Caballero F. Evaluación y manejo en el donante de órganos y tejidos. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona 1997
13. Lowance D, Neumayer H.H, Legendre C.M, et. al. Valacyclovir for the Prevention of Cytomegalovirus Disease after Renal Transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340:1462-1470
14. Martín-Dávila P, Fortún A. J. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal, ¿Cuál es la mejor forma de prevenirla? *Nefrología* 2008;28(3), 253-256.
15. Melgosa H. M et. al. Preemptive treatment with oral ganciclovir for pediatric renal transplantation. *Clinical Nephrology*. 2004;61(4):246-252
16. Otero A. Citomegalovirus e inmunodepresión. *Med Clin* 1993;100:58-60
17. Osemwegie E. Emovon, Baillie G. Marck, Chavin K. Infections After Kidney Transplantation. *Advances in clinical Nephrology and kidney Transplantation*. American Society of Nephrology 35th Annual Meeting, 2002
18. Pescovitz M. Cytomegalovirus and Polyomavirus Infection in the Kidney Transplant Recipient. *Management of the Kidney Transplant Recipient by the General Nephrologist*. American Society of Nephrology, 2005
19. Razeghi E, et. al. Clinical Manifestation, Laboratory Findings, and the Response of Treatment in Kidney Transplant Recipients With CMV Infection. *Transplantation Proceedings*. 2007;39:993-996
20. Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(7):424-37.
21. Secretaría de Salud México. Centro Nacional de Trasplantes. Manual de Coordinador Hospitalario en Trasplantes, Programa de donación de órganos.
22. Solbjorg S, Rollagb H, Hartmanna H. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk. *Clin Transplant*. 2007;21: 309-313
23. Solbjorg S. et. al. The Impact of Cytomegalovirus Infection and Disease on Rejection Episodes in Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2002;2:850-6
24. Verschuuren W. et. al. Lessons From Cytomegalovirus Disease in Pediatric Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1999;31:238-240
25. Yango A et. al. Comparative study of prophylactic oral ganciclovir and valacyclovir in high-risk kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18: 809-813

## ANEXO 1

### INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA Hoja de Recolección de Datos

#### 1. DATOS GENERALES:

Registro: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Género:

1). Femenino

2). Masculino

#### 2. ANTECEDENTES:

Causa de la Insuficiencia Renal:

1). Causa no determinada

2). Glomerulopatía

3). Nefritis Tubulointerstitial

Tipo de Donador:

1). Vivo relacionado

2). Cadavérico

Riesgo para Infección por Citomegalovirus (CMV):

1). Riesgo bajo

2). Riesgo moderado

3). Riesgo alto

Fecha del trasplante: \_\_\_\_\_

Fecha del diagnóstico de infección por CMV: \_\_\_\_\_

Tratamiento Inmunosupresor:

1). Prednisona

2). Ciclosporina

3). Azatioprina

4). Tacrolimus

5). Micofenolato mofetil

#### 3. CUADRO CLINICO:

##### *Signos y síntomas gastrointestinales*

|                 |    |    |                             |
|-----------------|----|----|-----------------------------|
| Nausea          | si | no | No lo reporta el expediente |
| Vómitos         | si | no | No lo reporta el expediente |
| Epigastralgia   | si | no | No lo reporta el expediente |
| Diarrea         | si | no | No lo reporta el expediente |
| Dolor abdominal | si | no | No lo reporta el expediente |
| Hepatalgia      | si | no | No lo reporta el expediente |
| Hepatomegalia   | si | no | No lo reporta el expediente |
| Esplenomegalia  | si | no | No lo reporta el expediente |
| Ictericia       | si | no | No lo reporta el expediente |

##### *Signos y síntomas respiratorios*

|                        |    |    |                             |
|------------------------|----|----|-----------------------------|
| Tos                    | si | no | No lo reporta el expediente |
| Disnea                 | si | no | No lo reporta el expediente |
| Retracción intercostal | si | no | No lo reporta el expediente |
| Cianosis               | si | no | No lo reporta el expediente |
| Estertores             | si | no | No lo reporta el expediente |

##### *Signos y síntomas generales*

|                  |    |    |                             |
|------------------|----|----|-----------------------------|
| Malestar general | si | no | No lo reporta el expediente |
| Mialgias         | si | no | No lo reporta el expediente |

|   |                          |    |                             |
|---|--------------------------|----|-----------------------------|
| Artralgias  | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Dolor del injerto                                   | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Insuficiencia renal                                 | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Fiebre de 38 grados o más                           | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Febrícula de 37-38                                  | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Fiebre por menos de 1 semana                        | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Fiebre de 1 semana                                  | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Fiebre de más de 1 semana                           | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Hematuria macroscópica                              | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| <b>4. DATOS DE LABORATORIO:</b>                     |                          |    |                             |
| Leucocitos menos de 4000                            | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Leucocitos de 4000-10000                            | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Más de 10000  | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Linfocitosis  | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Neutrofilia   | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Neutropenia   | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Enzimas hepáticas elevadas                          | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Sodio Urinario alto                                 | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Sodio Urinario bajo                                 | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Leucocituria  | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Hematuria Microscópica                              | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Proteinuria   | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Hemocultivo positivo                                | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| <b>5. METODO DIAGNOSTICO:</b>                       |                          |    |                             |
| IgM +   | <input type="checkbox"/> |    |                             |
| IgG +   | <input type="checkbox"/> |    |                             |
| pp65  | <input type="checkbox"/> |    |                             |
| pp67  | <input type="checkbox"/> |    |                             |
| PCR Positiva  | <input type="checkbox"/> |    |                             |
| Histopatológico                                     | <input type="checkbox"/> |    |                             |
| <b>6. DATOS DE GABINETE:</b>                        |                          |    |                             |
| Rx de tórax con infiltrado intersticialsi           |                          | no | No lo reporta el expediente |
| Rx de tórax com infiltrado alveolar                 | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Rx de tórax con atelectasia .                       | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| <b>7. TRATAMIENTO:</b>                              |                          |    |                             |
| Aciclovir   | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Ganciclovir /Valganciclovir                         | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Profilaxis con Ganciclovir/Aciclovir                | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| <b>8. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL:</b> |                          |    |                             |
|   | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| <b>9. TIPO DE COMPLICACION:</b>                     |                          |    |                             |
| Leucopenia por ganciclovir                          | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Trombocitopenia por ganciclovir                     | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| <b>10. EVOLUCION:</b>                               |                          |    |                             |
| Rechazo del injerto                                 | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Insuficiencia renal aguda                           | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Insuficiencia renal crónica                         | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| En vigilancia                                       | si                       | no | No lo reporta el expediente |
| Defunción   | si                       | no | No lo reporta el expediente |



## ANEXO 2

### ABREVIATURAS

|       |  |
|-------|--|
| ADN   | Acido desoxirribonucleico  |
| ALT   | Alanina aminotransferasa   |
| AST   | Aspartato aminotransferasa   |
| ARN   | Acido ribonucleico   |
| CMV   | Citomegalovirus  |
| CMH   | Complejo Mayor de Histocompatibilidad                                  |
| PCR   | Reacción en cadena de Polimerasa                                       |
| D +   | Donador con serología positiva para CMV                                |
| D -   | Donador con serología negativa para CMV                                |
| IgG   | Inmunoglobulina G  |
| IgM   | Inmunoglobulina M  |
| IRA   | Insuficiencia Renal Aguda  |
| IRCT  | Insuficiencia Renal Crónica Terminal                                   |
| SEIMC | Sociedad Española de Microbiología Clínicas y Enfermedades Infecciosas |