



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

INCIDENCIA DE INFECCIÓN Y SÍNDROME POR CITOMEGALOVIRUS
DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE RENAL DE ACUERDO AL
GRUPO DE RIESGO SEROLÓGICO

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. YASMÍN ROCÍO CARREÑO RODRÍGUEZ

ASESOR: DR. LUIS ENRIQUE ÁLVAREZ RANGEL



MÉXICO, D. F.

2011



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.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

DR. BENJAMÍN VÁZQUEZ VEGA
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DRA. YASMÍN ROCÍO CARREÑO RODRÍGUEZ
Médico Residente de Nefrología

Número definitivo del protocolo:
R-2011-3501-54

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	3
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXOS	20

RESUMEN

TÍTULO: Incidencia de Infección y Síndrome por Citomegalovirus durante el primer año postrasplante renal de acuerdo al grupo de riesgo serológico

INTRODUCCIÓN: La infección por Citomegalovirus (CMV) constituye una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los receptores de trasplante renal, su incidencia varía entre el 30 y el 85%; de los cuales del 8 al 32% desarrollan síndrome por CMV. La determinación de serología IgG para CMV pretrasplante permite establecer los grupos de riesgo para desarrollar la infección por CMV.

OBJETIVOS: Determinar la incidencia de infección y síndrome por CMV durante el primer año postrasplante renal por grupo de riesgo serológico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un retrospectivo en receptores de trasplante renal entre enero del 2005 y diciembre del 2009. Se establecieron los grupos de riesgo serológico para infección por CMV de acuerdo al resultado pretrasplante de IgG para CMV en el binomio donante/receptor. Se determinó la incidencia de síndrome e infección por CMV durante el primer año de trasplante en cada grupo de riesgo.

RESULTADOS: Se incluyeron 246 pacientes para el análisis. La incidencia de infección y síndrome por CMV fue del 4.8%, en el grupo de alto riesgo fue del 2.63%, en el grupo de riesgo intermedio fue del 5.61% y 0% en el grupo de bajo riesgo.

CONCLUSION: La incidencia de infección por citomegalovirus en nuestra población trasplantada fue más baja a la reportada en la población mundial.

El grupo serológico de riesgo intermedio presentó la incidencia más elevada de infección por CMV.

Palabras clave: Citomegalovirus, trasplante renal

SUMMARY

TITLE: Incidence of Cytomegalovirus Infection and Syndrome during the first year after renal transplantation according to risk serologic group.

INTRODUCTION: Infection with cytomegalovirus (CMV) is one of the leading causes of morbidity and mortality in kidney transplant recipients, its incidence varies between 30 - 85%, 8-32% develop CMV syndrome. Determination of pretransplant CMV IgG serology allows for groups of risk for infection.

OBJECTIVE: To determine the incidence of CMV infection and syndrome during the first year after kidney transplantation for risk serologic group.

MATERIAL AND METHODS: We performed a retrospective recipients and kidney donors between January 2005 and December 2009, were established risk groups for CMV infection according to the outcome pretransplant CMV IgG in donor / recipient. We determined the incidence of CMV syndrome and infection during the first year of transplant in each risk group.

RESULTS: In 246 recipients of kidney transplant. The incidence of CMV infection and syndrome was 4.8%; in the high risk group was 2.63%, in the intermediate risk group was 5.61% and 0% in low-risk group.

CONCLUSION: The incidence of cytomegalovirus infection in our transplant population was less than that reported in others centers. The intermediate risk group presented the highest incidence.

KEY WORDS: Cytomegalovirus, kidney transplant.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El trasplante renal es la terapia de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica obteniéndose mejor supervivencia de paciente e injerto en comparación con la diálisis peritoneal y la hemodiálisis, permitiendo además una mejoría en la calidad de vida.

Las tasas de supervivencia a largo plazo del injerto y del paciente han aumentado en los años recientes, sin embargo la función del injerto se pierde en el 30% a los 5 años del trasplante. Entre las principales causas de la pérdida del injerto después del primer año postrasplante son: (1) nefropatía crónica del injerto; (2) muerte con el injerto funcionando, consecuencia directa de los inmunosupresores que aumentan el riesgo cardiovascular, el desarrollo de infecciones y de malignidad.

Por muchos años las infecciones han sido la principal causa de muerte de los receptores de trasplante renal, constituyendo del 15 al 20% de las causas de muerte.

Las enfermedades infecciosas después del trasplante se pueden dividir en 3 periodos: el primer periodo que comprende el primer mes después del trasplante, el segundo periodo que va de los 2 a los 6 meses y el tercer periodo que es posterior al sexto mes del trasplante.

El primer mes después del trasplante está dominado por complicaciones infecciosas postquirúrgicas incluyendo: infección del lecho quirúrgico, bronconeumonía, infección del tracto urinario e infecciones asociadas a catéteres, candidiasis orofaríngea o reactivación del virus de herpes simple a nivel de mucosas (oral, faríngea o genital) en pacientes seropositivos. Los agentes etiológicos en general son bacterias.

En el segundo periodo (2-6 meses) dominan las infecciones oportunistas asociadas con el trasplante y la inmunosupresión. Incluye la infección por citomegalovirus (CMV), el cual aparece con mayor frecuencia entre el 1er y 4o mes posterior al trasplante;^{1,2} a su vez puede predisponer a otras infecciones oportunistas, como infección por VHC, VEB, e incremento del riesgo de rechazo agudo y crónico del injerto.^{1,3} También en el segundo periodo pueden ocurrir las infecciones por la familia de los herpes virus, infecciones de las vías

respiratorias adquiridas en la comunidad (influenza, parainfluenza, virus sincitialrespiratorio, adenovirus), infecciones fúngicas (candidiasis, meningitis por criptococos o neumonitis), aspergilosis, mucormicosis y micosis endémicas como histoplasmosis y coccidioidomicosis; neumonía por *Pneumocystisjiroveci*, tuberculosis e infecciones parasitarias en áreas endémicas.⁴

En el tercer periodo (después de los 6 meses del trasplante) el riesgo de infecciones es parecido al de la población general y es consecuencia de la inmunosupresión residual, exposición a terapias depletoras de células T, función del injerto, donde altas dosis de inmunosupresores por una pobre función del injerto o rechazo, los hace vulnerables a patógenos oportunistas del segundo periodo. Son pocos pacientes que pueden desarrollar una infección tardía por CMV o recurrencia del CMV.^{1,4}

El citomegalovirus (CMV) es un miembro de la familia *Herpesviridae*, es uno de los patógenos virales más importantes después del trasplante. Tiene una prevalencia entre el 40 y el 100% de la población general por serología. Del 80-90% de los adultos son seropositivos (anti-CMV IgG positivos).⁵ En la edad escolar tiene una prevalencia del 20% y presenta un aumento de la incidencia en la adolescencia asociado directamente al inicio de la vida sexual.^{6,7}

El consenso de definiciones han establecido distinguir entre:

- a) **Infección activa por CMV** (evidencia de replicación por antigenemia o por Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)). La infección se adquiere del contacto estrecho con personas que excretan el virus de sus fluidos corporales (saliva, orina, sangre, leche materna, semen, garganta, cérvix e incluso del órgano trasplantado).⁶ La infección por CMV permanece latente en el huésped, en las células endoteliales, células hematopoyéticas, linfocitos de sangre periférica y monocitos,⁵ los leucocitos y las células CD13 positivas, que son los principales reservorios para el CMV.⁸ Los receptores de trasplante pueden adquirir el CMV por tres principales vías de transmisión: **la infección primaria** ocurre cuando un individuo seronegativo a CMV (R-) sin contacto previo con el virus, recibe células infectadas de un donador seropositivo (D+) ya sea del injerto del donante seropositivo o por transfusiones de sangre, seguido de reactivación viral, es la forma más severa y

constituye el grupo de alto riesgo. La **infección secundaria o superinfección o reinfección** ocurre cuando un receptor seropositivo (R+) recibe células infectadas con el virus en estado latente de un donador seropositivo (D+).^{5,7,8} El grupo D+/R+ y no el D+/R- tiene la peor supervivencia del injerto y del paciente, sin embargo se considera parte del grupo de riesgo intermedio.^{9,10} El CMV puede predisponer al rechazo subclínico y puede simular y/o predisponer a un rechazo agudo.^{5,8,11,12} El grupo D-/R- tienen el menor riesgo de presentar infección por CMV, constituyendo el grupo de bajo riesgo.¹³ Arias reportó que los pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV tenían un riesgo relativo 7 veces mayor en comparación con los pacientes de bajo riesgo.¹⁴ La **reactivación** de la infección por CMV ocurre cuando el sistema inmune del huésped se ve comprometido.^{6,7} **Sobreinfección**, en la cual un receptor seropositivo contrae una cepa diferente de un donante también seropositivo.

- b) **Síndrome por CMV** o infección sintomática (replicación del CMV mas fiebre, náuseas, cefalea, leucopenia, trombocitopenia, linfocitos atípicos, anemia, hepatomegalia, elevación leve de transaminasas, linfadenopatía, mialgias y artralgias; es la manifestación más frecuente de infección primaria por CMV en pacientes postrasplantados de riñón).
- c) **Enfermedad por CMV** (replicación del CMV y evidencia histológica de infección a órganos en hígado, tracto gastrointestinal, pulmón, riñón, etc.).^{3,6,15}

Isakov y col. Hicieron una revisión en donde concluyen que la incidencia global de desarrollar de infección por CMV que varía de 30 a 85%. La enfermedad sintomática por CMV ocurre en receptores de: riñón (8-32%). La infección primaria con punto de partida donante seropositivo y receptor seronegativo (tiene una incidencia alrededor de 60%). La reactivación con punto de partida donante seropositivo o seronegativo y un receptor seropositivo (incidencia de 20%). La superinfección ocurre entre 20 a 50% de los pacientes con trasplante, adquirida por el órgano trasplantado.¹⁶

En estudios recientes se ha demostrado que el desarrollo de infección por CMV a enfermedad por CMV ocurre en solo del 10-15% de los pacientes.¹⁷

Por otra parte algunos fármacos inmunosupresores se ha visto que incrementan el riesgo de infección por CMV, entre los que se encuentran los *esteroides* cuando se aplican en pulsos, el *micofenolato de mofetilo*, las *globulinas antitimocito* y el *OKT3* usadas en la terapia de inducción o en el tratamiento del rechazo del injerto, ya que se ha demostrado que cuando no se cubre al paciente con una adecuada profilaxis, se asocia con un incremento en la incidencia de infección por CMV y de la severidad de los síntomas.^{3,18}

Entre otros factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad por CMV se han identificado *género masculino*, *diabetes mellitus* como causa de la enfermedad renal crónica, *edad mayor a 55 años*, *terapia de reemplazo renal antes del trasplante*, *leucopenia y linfopenia (<900 células/mL)*, esta última aumenta el riesgo relativo 14.75 veces de presentar enfermedad por CMV, con alto valor predictivo.

En receptores de trasplante renal el CMV tiene 4 principales efectos: (1) es causa de enfermedad infecciosa; (2) se ha implicado como causa de leucopenia, inmunodepresión y alteración de la función de los macrófagos a nivel alveolar, lo cual explica su frecuente asociación con otras enfermedades infecciosas oportunistas tanto por hongos como por *P. jirovecii*; (3) se ha asociado con nefropatía aguda y rechazo crónico del injerto; y (4) se ha asociado con disminución a largo plazo de la supervivencia del paciente.^{19,20}

Fuera del injerto, el síndrome por CMV se manifiesta con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal manifestado por lesiones ulcerativas desde la boca hasta el ano, síndrome diarreico, sangrado gastrointestinal, vómito, dispepsia o disfagia. A nivel pulmonar el CMV se caracteriza por neumonitis manifestada por fiebre, disnea y tos seca y a nivel de la radiografía de tórax hay infiltrados intersticiales bilaterales. La hepatitis por CMV es lo más frecuente en receptores de trasplante hepático, se presenta por fiebre, elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. La retinitis por CMV se presenta usualmente después de los 6 meses postrasplante, los pacientes pueden cursar asintomáticos o pueden experimentar visión borrosa, escotomas o disminución de la agudeza visual. Por otra parte la infección por CMV se ha asociado con trombocitopenia idiopática, miocarditis, epididimitis, pancreatitis y con polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria.⁵

Entre los cambios histopatológicos asociados a enfermedad por CMV en el injerto renal, se relacionan con la nefropatía crónica del injerto, que comprenden la fibrosis del intersticio y la atrofia tubular. La persistencia del CMV en el injerto se ha asociado con disminución del pronóstico después del trasplante al provocar una respuesta inflamatoria excesiva, induciendo prematuramente cambios crónicos en el injerto con subsecuente deterioro de la función del mismo.^{8,21}

Anteriormente se consideraba que el mejor estudio diagnóstico para establecer la infección por CMV era la serología con anticuerpos IgM para CMV, no obstante los receptores de trasplante pueden fallar en producir anticuerpos, por lo que este método no juega un papel en el diagnóstico de enfermedad activa por CMV postrasplante.⁸ Los anticuerpos por otra parte pueden no mostrar un pico máximo hasta 4 a 7 semanas después del inicio de la infección. Los anticuerpos IgM producidos en respuesta a una infección aguda por CMV pueden permanecer elevados por más de 1 año en más del 20% de los pacientes. En pacientes infectados, los niveles de anticuerpos IgG para CMV deben de continuar elevados al menos cuatro veces durante la infección aguda. Por lo tanto, monitorizar los niveles de IgG es el mejor método para determinar si el CMV es la causa de fiebre en estos casos.⁶ De acuerdo a las Guías Internacionales del Consenso sobre el Manejo de CMV en trasplante de órganos sólidos 2010.²² La serología se debe realizar tanto en el donador y receptor previo al trasplante. Si la serología del donador es dudosa o se encuentra cerca del punto de cohorte, se deberá considerar positiva. Si la serología en el receptor es dudosa o cerca del punto de cohorte se deberá considerar negativa.

La cuantificación del CMV en sangre, plasma u otros fluidos puede ser de utilidad en la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV, predecir la ocurrencia del primer episodio después del trasplante, para determinar el momento en el que se debe suspender el tratamiento, para la evaluación de nuevos tratamientos y para el rápido reconocimiento de la resistencia a los fármacos empleados en la infección por CMV. Para la cuantificación son útiles el análisis de antigenemia pp65 y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La antigenemia pp65 para CMV es un test semicuantitativo, el estudio es laborioso y potencialmente subjetivo porque requiere el conteo de antígenos por campos al examen microscópico, pueden resultar falsos negativos si se procesa la muestra después de 6h de la toma. Los resultados se expresan con número de leucocitos positivos para CMV pp65. Todos los pacientes con niveles de DNA de CMV >500copias/ ml en sangre periférica tiene evidencia clínica de enfermedad. Lo normal es que no haya más de 200 copias/ml.^{14,23}

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) arroja rápidamente un resultado (el mismo día), es uno de los estudios más sensibles. Los resultados positivos indican actividad del CMV pero no necesariamente infección sintomática.

El cultivo de células convencional, tarda en arrojar un resultado entre 1 a 3 semanas. Un resultado positivo indica infección activa por CMV. La sensibilidad disminuye drásticamente si el procesamiento de la muestra excede las 6h.

Dentro del estudio histopatológico de una biopsia del injerto renal en pacientes con factores de riesgo para infección por CMV deben buscarse intencionadamente cambios citopáticos por CMV, que son los cuerpos de inclusión u ojos de búho, que son un método poco sensible pero altamente específico para determinar la asociación con CMV.⁶ La lesión por síndrome urémico hemolítico /microangiopatíatrombótica es una de las más comunes patologías vasculares asociadas con CMV y puede ser confundida por o la presente toxicidad por ciclosporina y tacrolimus.⁸

Las guías KDOQI-KDIGO recomiendan la profilaxis para CMV en todos los receptores de trasplante renal, excepto aquellos en donde tanto el donador como el receptor son seronegativos para CMV, deberán recibir ganciclovir 1 g 3 veces al día por 12 semanas o valganciclovir 900mg vo c/24h por 12 semanas después del trasplante y por 6 semanas después del tratamiento con anticuerpos depletors de células.⁸ Se sugiere disminuir la dosis de inmunosupresores durante el tratamiento para la enfermedad por CMV y hasta que esta se resuelva, administrar trimetoprima/sulfametoxazol para prevenir la infección por *P. jiroveci* con monitorización estrecha de la función del injerto renal.^{24,25}

El tratamiento de la enfermedad establecida es con ganciclovir, a una dosis de 5mg/kg IV cada 12h con ajustes para la función renal, por 21 días.²¹ Otra alternativa es la administración de vanganciclovir en dosis de 450 a 900mg vía

oral c/12-24h con ajustes para la función renal. La resistencia al ganciclovir responde usualmente al foscanet o al cidofovir.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes, observacional y retrospectivo en expedientes clínicos de pacientes trasplantados renales entre enero del 2005 y diciembre del 2009. Se registro el estado serológico de cada receptor y donante, clasificándose como positivo o negativo de acuerdo al nivel de IgG para CMV, estableciéndose como punto de corte 0.6 UI/mL. Los casos fueron divididos de acuerdo al riesgo de infección por citomegalovirus. Se clasificaron como grupo de alto riesgo (D+/R-), riesgo bajo (D-/R-) y riesgo intermedio [(D+/R+) o (D-/R+)]. Los dos primeros grupos con riesgo para desarrollo de primoinfección, el tercero y el cuarto con riesgo de superinfección y reinfección respectivamente. Se determino la incidencia de infección y síndrome por CMV de acuerdo al grupo de riesgo serológico pretrasplante. El diagnóstico de infección por CMV se realizo mediante antigenemia pp65 o PCR para CMV. Se calculo la incidencia de infección por CMV y Síndrome por CMV, definido por al menos 1 de los siguientes: fiebre (temperatura $>38^{\circ}$ C por 2 o más días sin exceder el periodo de 7 días sin que hubiese otra explicación, leucopenia ($<4 \times 10^9$ WBC/L en 2 ocasiones consecutivas), trombocitopenia ($<150 \times 10^9$ /L en 2 ocasiones consecutivas), elevación inexplicable de la creatinina sérica, en asociación con detección de viremia por PCR o por antigenemia pp65.

Se obtuvieron datos demográficos (edad, género), datos clínicos (peso del receptor, tipo de donante, terapia inmunosupresora de inducción y mantenimiento) y datos de laboratorio (creatinina sérica, TFG calculada por fórmula MDRD).

El valor de p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS para Windows. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (DE) y las variables categóricas mediante frecuencias simples y proporciones. La incidencia de infección por CMV se expresó en porcentaje. Para las comparaciones entre el grupo con y sin infección por CMV, se empleó comparación de medias para muestras no relacionadas en el caso de variables escalares y χ^2 para variables categóricas.

RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2009 fueron realizados 335 trasplantes renales en nuestro hospital (289 [86.2%] de donante vivo y 46 [13.8%] de donante fallecido), con una edad media de 28.46 ± 9.70 años, predominio del género masculino (59.4%) y un índice de masa corporal de 23.09 ± 3.36 . El resto de las características clínicas y demográficas se describen en la tabla 1. Fueron excluidos para el análisis 89 pacientes debido a datos incompletos o falta de expediente clínico. No hubo diferencias significativas en las características clínicas y demográficas de los grupos con y sin infección por citomegalovirus.

Los resultados de la serología IgG para CMV del binomio receptor/donador pretrasplante renal se puede observar en la gráfica 1. La mayor proporción de pacientes se ubicaron en el grupo R+/D+ (72.76%) seguido del grupo R-/D+ (15.45%).

Al agruparlos por grupo de riesgo serológico, se observó que la mayor proporción la ocupó el grupo de riesgo intermedio con 79.6% seguido del grupo de alto riesgo 15.45%.

La incidencia acumulada de infección y síndrome por CMV fue de 4.87% (12 casos). El grupo que mayor riesgo tuvo para desarrollar infección y síndrome para CMV fue el de riesgo intermedio D+/R+, de 179 pacientes, 10 desarrollaron infección y síndrome por CMV (5.6%) seguido del grupo de alto riesgo (2.6%). No se observaron casos de infección y síndrome por CMV en el grupo de riesgo bajo (gráfica 2).

Entre los 89 pacientes excluidos, 5 desarrollaron infección por CMV (5.7%), no se pudo establecer el grupo de riesgo serológico por falta de determinación de serología IgG para CMV previo al trasplante.

La afección orgánica más frecuente fue la renal. No hubo diferencias entre los grupos con o sin síndrome por CMV en cuando a la aparición de rechazo agudo, el cual se presentó en ambos grupos en el 17% de los casos.

En cuanto a la función renal, no se observaron diferencias significativas entre los grupos con y sin síndrome por CMV en la tasa de filtrado glomerular

estimada (TGFe) por fórmula MDRD al año del trasplante: 62.26 ± 23.01 y 62.49 ± 18.43 mL/min respectivamente (Tabla 2).

En cuanto al tratamiento inmunosupresor, hubo una mayor incidencia de infección y síndrome por CMV en los que tuvieron inmunosupresión inicial basada en prednisona, micofenolato de mofetilo e inhibidores de la calcineurina (Tabla 3).

DISCUSION

La incidencia de infección por CMV fue discretamente menor a la reportada en la literatura mundial. La incidencia para síndrome por CMV fue del 4.8%, menor a la reportada en la población mundial que como mínimo se ha encontrado en el 8% y como máximo en un 32%.¹⁵ Este hecho se explica porque en nuestra unidad no realizamos determinación de reacción en cadena de la polimerasa o antigenemia pp65 para CMV a todos los pacientes, solamente se llevan a cabo estas pruebas diagnósticas cuando se tiene la sospecha de síndrome por CMV; es decir cuando hay un cuadro clínico altamente sugestivo, de tal forma que la incidencia de infección por CMV puede estar subestimada.

En cuanto al grupo de riesgo, encontramos la mayor incidencia para desarrollar infección y síndrome por CMV en el de riesgo intermedio, es decir aquellos que presentan reinfección o sobreinfección, a diferencia de lo reportado en la literatura mundial, en donde adjudican el mayor riesgo al grupo de alto riesgo (R-/D+) que presenta primoinfección. El grupo D+/R+ de acuerdo a lo reportado en la literatura y no el D+/R- tiene la peor supervivencia del injerto y del paciente, sin embargo se considera de acuerdo a las clasificaciones internacionales como parte del grupo de riesgo intermedio.^{9,10} El motivo por el cual relacionamos esta baja en la incidencia, podría deberse al empleo de terapia profiláctica por al menos 100 días en pacientes de alto riesgo serológico que se lleva a cabo de forma rutinaria en nuestra unidad.^{24,25}

En cuanto a la terapia inmunosupresora, coincidimos que la terapia inmunosupresora inicial a base de prednisona, micofenolato de mofetil y un inhibidor de la calcineurina tuvieron la mayor incidencia de infección y síndrome por CMV, al compararlos con el grupo tratado con prednisona, azatioprina e inhibidores de la calcineurina. En nuestro centro todos los pacientes reciben de forma inicial triple terapia, que incluye ciclosporina o tacrolimus, por lo que no es posible establecer si los inhibidores de la calcineurina aumentan la incidencia de infección y síndrome por CMV, además de que la finalidad del estudio no fue establecer los factores de riesgo asociados.^{3,18, 26}

No se observó diferencia en la incidencia de infección y síndrome por CMV al comparar la inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales. Ninguno de los pacientes con tratamiento a base de timoglobulina presentó infección o síndrome por CMV, que es de los factores asociados en la literatura mundial a esta patología.^{3, 18}

En cuanto a la etiología de la insuficiencia renal crónica, no encontramos relación entre alguna causa en particular y el desarrollo de infección o síndrome por CMV. En el periodo estudiado solamente se trasplantaron 4 pacientes que tuvieron como causa de su insuficiencia renal crónica la diabetes mellitus y de ellos ninguno desarrolló infección por CMV.^{19, 20}

Respecto a la función del injerto renal, el CMV no aumento el riesgo de rechazo agudo o nefropatía crónica del injerto, ni tuvo un impacto en general en la función renal del paciente trasplantado. La afección renal fue el tipo de afección más frecuente en los pacientes con infección y síndrome por CMV, a todos se les detecto por elevación de sus cifras de creatinina, evidencia de replicación por PCR para CMV o antigenemia pp65, solamente a 1 se le diagnostico por biopsia del injerto, en ninguno de los cuales se acompañó de datos de rechazo agudo, ni se encontraron datos de nefropatía crónica del injerto, todos los pacientes afectados recibieron manejo de acuerdo a las guías,^{6, 21} no hubo casos de pérdida del injerto condicionadas por infección o síndrome por CMV.
19,20, 32

No encontramos asociación entre la infección o síndrome por CMV y la aparición de infecciones oportunistas.²⁹ De los pacientes que desarrollaron infección por CMV todos tuvieron el antecedente de donador vivo, es decir no encontramos mayor incidencia en el grupo de donador cadavérico en donde no siempre se conto con la serología para CMV pretrasplante optándose por otorgarles terapia profiláctica a todos ellos, lo cual pudo haber disminuido la incidencia en este grupo de pacientes.^{21, 22, 27, 28, 29}

En cuanto a la afección de otros órganos, solamente en 1 paciente se consigno en el expediente afección gastrointestinal, en 3 casos se documento síndrome diarreico, a ninguno de los cuales se les hizo estudio histopatológico, 2 pacientes presentaron neumonitis, 1 de ellos requirió apoyo mecanico ventilatorio, 1 curso con hepatitis y 1 con afección pancreática; encontramos con mayor frecuencia afeccion renal (10 de los casos), hematológica en 8 de

los casos, es decir en nuestro estudio se detecto que después de la afección renal, la hematológica le sigue en orden de frecuencia, lo cual difiere de lo reportado en la literatura mundial en donde la afección gastrointestinal es la segunda en el orden de frecuencia.³⁰ No se reportaron casos con afección cardiaca, ocular ni afección de sistema nervioso.^{21, 24, 32}

CONCLUSIONES

La incidencia acumulada de infección por citomegalovirus durante el primer año en nuestra población trasplantada fue del 4.8%.

El grupo serológico de riesgo intermedio presentó la incidencia más elevada (5.6%), seguido del grupo de alto riesgo (2.6%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fischer S. Infections complicating organ transplantation. *SurgClin North Am* 2006; 86:1127-45.
2. Hariharan S. Recommendations for Outpatient Monitoring of Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S22-S36.
3. Fishman J, Issa N. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601.
4. Padiyar A, Akoum F, Hricik D. Management of the Kidney Transplant Recipient. *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35:433-450.
5. Fischer S. Infections complicating organ transplantation. *SurgClin North Am* 2006; 86:1127-45.
6. Taylor G. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003; 67:519-524, 526.
7. Keough W, Michaels M. Infectious complications in pediatric solid organ transplantation. *PediatrClin N Am* 2003; 50: 1451-1469.
8. Morris M, Fischer S, Ison M. Infections Transmitted by Transplantation. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24: 497-514.
9. Nadhavan H, Samson M, Ishwarya M, Vijayakumar R, Jambulingam M. pp65 antigenemia and real time polymerase chain reaction (PCR) based-study to determine the prevalence of human cytomegalovirus (HCMV) in kidney donors and recipients with follow-up studies. *Virology Journal* 2010; 322: 3-7.
10. Tibbles, L. Reducing the Risk of Viral Infection in Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2008, 40: S48–S51.
11. Bunnapradist S, Danovich G. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. *Am J Kidney Dis* 2007; 890-898.

12. Pham P, Wilkison A. Evaluation of the Potential Living Kidney Donor. *Am J Kidney Dis* 2007; 6: 1043-1051.
13. Boucher A, Lord H, Collette S, Morin M, Dandavino R. Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients: Evolution of Approach Through Three Eras. *Transplantation Proceedings* 2006, 38: 3506–3508.
14. Corona-Nakamura, Monteón-Ramos, Troyo-Sanromán, Arias-Merino, Anaya-Prado. Incidence and Predictive Factors for Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2009, 41: 2412–2415.
15. Funk G, Gosert R, Hirsch H. Viral dynamics in transplant patients: implications for disease. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:460-472.
16. Danziger-Isakov L, Storch G. Prevention and treatment of cytomegalovirus infections in solid organ transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (5): 432-434.
17. Taherimahmoudi M, Ahmadi H, Baradaran N, Montaser-Kouhsari, Salem S, Mehrsai A, et al. Cytomegalovirus Infection and Disease Following Renal Transplantation: Preliminary Report of Incidence and Potential Risk Factors. *Transplantation Proceedings* 2009, 41: 2841–2844.
18. Cinacio G, Burke G, Miller. Induction Therapy in renal transplantation: an overview of current developments. *Drugs* 2007;67:2667.
19. Hariharan S. Recommendations for Outpatient Monitoring of Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S22-S36.
20. Kletzmayr J. Long-term oral ganciclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection and disease cytomegalovirus high risk renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1174.
21. Helanterä I, Egli A, Koskikien P, Lautenschlager I, Hirsch H. Viral Impact Long-term Kidney Graft Function. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24: 339-31.

22. Kotton C, Kumar D, Caliendo A, Asberg A, Chou S, Snyderman D, et al. International Consensus on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779-795.
23. Schnitzler M, Lowell J, Hmiel P, Hardinger K, Liapis H, Ceriotti C, et al. Cytomegalovirus Disease after Prophylaxis with Oral Ganciclovir in Renal Transplantation: The Importance of HLA-DR Matching. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:780-785.
24. Bia M, Adey D, Bloom R, Chan L, Kulkarni S, Tomlanovich S. KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 189-218.
25. Knoll G, Hansen T, Campbell P, Cantarovich M, Cole E, Fairhead T, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 219-246.
26. Giral M, Nguyen J, Daguin P, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Mycophenolate Mofetil Does Not Modify the Incidence of Cytomegalovirus (CMV) Disease after Kidney Transplantation but Prevents CMV-Induced Chronic Graft Dysfunction. *JASN* 2001 12: 1758-1763.
27. Giral M, Nguyen J, Daguin P, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Impact of high-dose oral acyclovir prophylaxis on cytomegalovirus (CMV) disease in CMV high-risk renal transplant recipients. *JASN* 1996 7: 325-330.
28. Luan F, Stuckey L, Park J, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-Month Prophylaxis Is Cost Effective in Transplant Patients at High Risk for Cytomegalovirus Infection. *JASN* 2009 20: 2449-2458.
29. Murray BM, Amsterdam D, Gray V, Myers J, Gerbasi J, Venuto. Monitoring and diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *JASN* 1997 8: 1448-1457.

- 30.Helderman H, Goral S. Gastrointestinal Complications of Transplant Immunosuppression *JASN* 2002 13: 277-287.
- 31.Dupont P, Manuel O, Pascual M. Infection and chronic allograft dysfunction. *Kidney International* 2010, 78: S47-S53.
- 32.Dmitrienko S, Yu A, Balshaw R, Shapiro R, Keown P. The use of consensus guidelines for management of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Kidney International* 2008, 72:1014-1022.

ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Características de los pacientes	Total	Sin síndrome por CMV	Con síndrome por CMV	p
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
	No. casos (%)	No. casos (%)	No. casos (%)	
Edad Receptor	28.46±9.70	28.52±9.80	27.24±7.81	0.595
Peso (Kg)	60.64±11.54	60.51±11.41	63.02±13.92	0.384
Talla (m)	1.62±0.09	1.62±0.09	1.64±0.10	0.347
Índice de Masa Corporal	23.09±3.36	23.08±3.35	23.31±3.76	0.780
Tiempo en diálisis en meses	28.23±19.76	28.33±20.05	26.41±13.77	0.698
Edad Donador (años)	39.72±10.11	39.77±10.20	38.88±8.70	0.727
Etiología No Determinada	275 (82.08)	263 (82.7)	12 (70.6)	NS
Preclampsia	17 (5.07)	16 (5.0)	1 (5.9)	NS
Glomerulopatías	15 (4.47)	14 (4.4)	1 (5.9)	NS
Hipertensión Arterial Sistémica	7 (2.08)	6 (1.9)	1 (5.9)	NS
Lupus Eritematoso Sistémico	7 (2.08)	6 (1.9)	1 (5.9)	NS
Diabetes Mellitus tipo 1	4 (1.19)	4 (1.3)	0	NS
Otras	10 (3.03)	9 (2.8)	1 (5.9)	NS

CMV, citomegalovirus; DE, desviación estándar; NS, no significativa.

Tabla 2. Resultados de laboratorio de los pacientes trasplantados renales

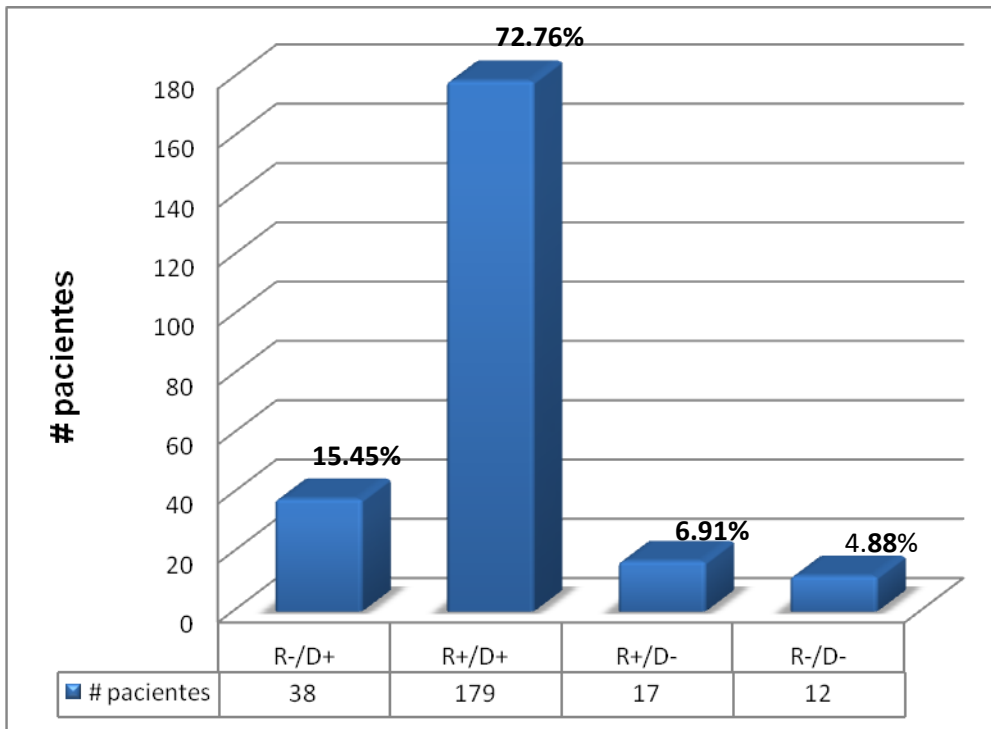
Resultados de laboratorio	Sin síndrome por CMV	Con síndrome por CMV	<i>p</i>
	Media±DE	Media±DE	
DepCr (MDRD Basal)	5.38 ±2.49	5.12 ±1.35	0.671
DepCr (MDRD Egreso)	71.70 ±24.99	75.44 ±28.83	0.578
DepCr (MDRD mes 1)	68.58 ±24.09	74,17 ±16.08	0.376
DepCr (MDRD mes 3)	67.68 ±22.35	80.63 ±27.68	0.032
DepCr (MDRD mes 6)	66.98 ±22.20	70.70 ±14.03	0.522
DepCr (MDRD mes 12)	62.49 ±18.43	62.26 ±23.01	0.963
Creatinina sérica basal	12.55 ±4.13	12.29 ±3.43	0.797
Creatinina sérica al egreso	1.40 ±0.91	2.00 ±3.33	0.051
Creatinina sérica mes 1	1.42 ±0.69	1.20 ±0.20	0.223
Creatinina sérica mes 3	1.43 ±0.64	1.15 ±0.24	0.097
Creatinina sérica mes 6	1.40 ±0.47	1.25 ±0.21	0.207
Creatinina sérica mes 12	1.46 ±0.42	1.68 ±1.20	0.090

Tabla 3. Tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados renales

Tratamiento inmunosupresor		Sin Síndrome	Con Síndrome	<i>p</i>	
		por CMV			
		Media±DE	Media±DE		
Terapia	de Ninguna	80 (31.6)	4 (25)	NS	
Inducción	Daclizumab	55 (21.7)	6 (37.5)	NS	
	Basiliximab	101 (39.9)	6 (37.5)	NS	
	Timoglobulina	17 (6.7)	0 (0.0)	NS	
Inmunosupresión Inicial	PDN/MMF/CsA	144 (45.3)	8 (47.1)	NS	
	PDN/MMF/TAC	103 (32.4)	7 (41.2)	NS	
	PDN/AZA/CsA	63 (19.8)	2 (11.8)	NS	
	PDN/MMF/SIR	1 (.3)	0 (0.0)	NS	
	PDN/AZA/SIR	1 (.3)	0 (0.0)	NS	
	PDN/AZA/TAC	6 (1.9)	0 (0.0)	NS	
	PDN/AZA	0 (0.0)	0 (0.0)	NS	
	PDN/MMF	0 (0.0)	0 (0.0)	NS	
	Inmunosupresión Actual	PDN/MMF/CsA	96 (30.2)	4 (23.5)	NS
		PDN/MMF/TAC	93 (29.2)	7 (41.2)	NS
PDN/AZA/CsA		36 (11.3)	1 (5.9)	NS	
PDN/MMF/SIR		59 (18.6)	3 (17.6)	NS	
PDN/AZA/SIR		20 (6.3)	0 (0.0)	NS	
PDN/AZA/TAC		8 (2.5)	0 (0.0)	NS	
PDN/AZA		0 (0.0)	0 (0.0)	NS	
PDN/MMF		6 (1.9)	2 (11.8)	NS	
	PDN/SIR	0 (0.0)	0 (0.0)	NS	

PDN, prednisone; MMF, micofenolato de mofetil; CsA, ciclosporina; AZA, azatioprina; TAC tacrolimus; SIR, sirolimus.

Gráfica 1. Grupos de riesgo serológico para infección por CMV pretrasplante renal.



Gráfica 2. Infección y síndrome por CMV por grupo de riesgo serológico.

