



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

Facultad de Medicina



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**Tipo de terapia inmunosupresora y su asociación con el desarrollo de infección o enfermedad por Citomegalovirus en pacientes pediátricos con trasplante renal**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA MÉDICA

**Tesista:** Dra. Nallely Lizbeth Estrada Téllez. Residente de Pediatría Médica.

**Tutor.** Dr. José Guillermo Vázquez Rosales.

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

**Colaboradores.** Dr. Roberto Carlos Ortiz Galván. Dr. Nicolás Fernández Mezo. Servicio de trasplantes UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

**México, D.F.**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 12/11/2012

**M.C. JOSÉ GUILLERMO VÁZQUEZ ROSALES**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Tipo de terapia inmunosupresora y su relación con el desarrollo de infección o enfermedad por citomegalovirus en pacientes pediátricos con trasplante renal**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
-------------------------

<b>R-2012-3603-61</b>
-----------------------

ATENTAMENTE

**DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## SINODALES

Dr. Héctor Jaime González Cabello  
Profesor titular de Pediatría

Dra. Julia Rocío Herrera Márquez  
Encargada de la División de Investigación

Dra. María Guadalupe Miranda Novales  
Médico adscrito al Servicio de Infectología

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas  
Médico adscrito al Servicio de Infectología

Dra. Juana Lorena Sánchez Barbosa  
Médico adscrito al Servicio de Nefrología

**MI TUTOR**

**DR. JOSÉ GUILLERMO VÁZQUEZ ROSALES**

---

Por todas sus enseñanzas, consejos no sólo en el plano profesional sino personal. Ha sido un honor trabajar con usted todo este tiempo. Gracias por su paciencia y entrega en nuestro proyecto.

## DEDICATORIAS

### **A MI MAMI**

La mujer que me dió la vida, todo su amor, comprensión y las armas para poder realizar mis sueños. Eres mi ejemplo de vida a seguir. Me siento muy orgullosa de ser tu hija. TE AMO.

### **A MI PADRE**

Mi ejemplo de constancia y que cuando se sueña es posible alcanzarlo. Gracias por todo tu apoyo y amor todos estos años.

### **A MIS HERMANOS**

Luis y Monse gracias por estar conmigo y espero que logren sus metas y sueñen en grande para alcanzar todos sus anhelos. Los quiero siempre.

### **AL DOCTOR HÉCTOR JAIME GONZÁLEZ CABELLO**

Usted sabe que no solo es mi maestro del posgrado, también representa para mi un ejemplo de un gran ser humano, confidente y amigo que siempre ha estado en mis mejores y peores momentos. Le agradezco todas sus enseñanzas, todo mi respeto hacia su persona. Me siento honrada de ser su alumna.

### **A MIS PACIENTES**

Porque han sido mis mejores maestros durante este camino, no sólo me han enseñado la medicina pediátrica, también me han hecho crecer como ser humano y mujer.

## INDICE

	Página
Resumen	7
Abstract	9
Antecedentes	11
Justificación	18
Planteamiento del problema	19
Objetivos	20
Hipótesis	21
Metodología	22
Análisis estadístico	30
Aspectos éticos	30
Resultados	31
Discusión	43
Conclusiones	46
Bibliografía	47
Anexo 1	49

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la asociación del tipo de terapia inmunosupresora y el desarrollo de infección o enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes pediátricos con trasplante renal de la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Así como determinar si existe alguna combinación de terapia inmunosupresora y esquema de terapia profiláctica que disminuya la frecuencia de infección o enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal de esta unidad.

**Material y métodos.** Es un estudio de una cohorte -retrospectiva.

Mediante la revisión de la base de datos del Servicio de Trasplantes de la UMAE del Hospital de Pediatría de CMN SXXI, del periodo del 7 de Enero 2008 al 10 de Abril del 2012 se obtuvieron los nombres y números de afiliación de los pacientes que fueron trasplantados en este periodo de tiempo, revisándose posteriormente los expedientes y los estudios de laboratorio contenidos en ellos. Así mismo se revisaron las libretas de diagnóstico serológico del laboratorio de virología para la obtención de datos sobre el estado inmunológico para CMV mediante ELISA, así como del ensayo de PCR para la determinación del material genético de CMV en plasma y el ensayo de determinación de antígenos tempranos de CMV en leucocitos (antigenemia pp65), las cuales en ocasiones se realizaron en laboratorios externos a la unidad. Los criterios de selección fueron: pacientes con edad entre los 2 y 16 años de edad con expediente físico o electrónico completo y con al menos 6 meses de seguimiento postrasplante. Los criterios de exclusión fueron: pacientes pediátricos que no hayan sido trasplantados en la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y pacientes que hayan presentado rechazo hiperagudo de injerto. En cuanto a los criterios de eliminación: pacientes que hayan fallecido durante el procedimiento quirúrgico o con un tiempo menor de 6 meses y con falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor o antiviral, así como la modificación de la terapia inmunosupresora en más de 2 ocasiones.

Las variables correspondientes fueron: edad, género, etiología de la enfermedad renal terminal, tipo de donador, estado serológico para CMV (donador/receptor) previo al trasplante, tipo de terapia inmunosupresora (primer y segundo esquema en caso de modificación), la profilaxis administrada contra CMV (adecuada o no adecuada). Se reportó de acuerdo a las diferentes presentaciones clínicas de CMV en: sospecha de enfermedad, infección activa, enfermedad activa, enfermedad con invasión a tejidos, rechazo de órgano trasplantado debido a CMV, mortalidad por CMV y libre de infección o enfermedad.

Se estadificó el riesgo en los pacientes de acuerdo al estado serológico donador/receptor previo al trasplante renal. En cuanto a la terapia inmunosupresora se consideró la administración de terapia de inducción y posteriormente la terapia de mantenimiento con primer y segundo esquema en caso de modificación; y para la profilaxis si se administró de forma adecuada o no.

Finalmente los datos obtenidos se capturaron para su análisis en la base de datos SPSS versión 12. Se realizó un análisis estadístico con medidas de dispersión (mínimos y máximos), con medidas de tendencia central (mediana), y de asociación con prueba de Chi2 y exacta de Fisher estableciéndose el riesgo con razón de momios (OR).

**Resultados.** Durante los 5 años de estudio se realizaron en esta unidad 140 trasplantes renales, de los cuales 81 cumplieron los criterios de selección, 59.3% fueron del sexo femenino, con una mediana de edad de 15 años. Durante el seguimiento, 2 pacientes

presentaron sospecha de infección, 8 pacientes infección activa, 4 pacientes enfermedad por citomegalovirus. Todos los pacientes recibieron un primer esquema de terapia inmunosupresora de mantenimiento y en 21 pacientes se modificó por efectos secundarios, necesidad de incremento de inmunosupresión o falta de fármaco.

El esquema inmunosupresor que se utilizó con más frecuencia fue el de tacrolimus, micofenolato y prednisona en un (64.2% como primer esquema de mantenimiento y en un 38% como segundo esquema de mantenimiento durante la modificación). La frecuencia de infección o enfermedad por CMV al recibir este esquema de inmunosupresión fue de 14% contra 24% de frecuencia reportada al recibir otro tipo de terapia inmunosupresora.

Al comparar el esquema a base de Tacrolimus, micofenolato y prednisona contra el resto de los esquemas, no se reportó un resultado estadísticamente significativo, sin embargo parece ser que el riesgo de presentar infección o enfermedad por CMV es menor en aquellos que reciben este esquema con OR 0.49 (IC 95% 0.13-1.8)  $p=0.23$ .

Al analizar al grupo de pacientes que recibieron inmunosupresión inicial con tacrolimus, micofenolato y prednisona de acuerdo al tipo de esquema de profilaxis antiviral, se encontró que la frecuencia de infección fue menor en aquellos que recibieron una profilaxis clasificada como adecuada en comparación en aquellos que recibieron una profilaxis no adecuada con OR 0.73 (IC 95% 0.19-2.74)  $p=0.60$ , sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En 6 pacientes se documentó rechazo agudo (7.4%), en 4 rechazo crónico (4.9%), 1 paciente con infección por herpes simple y hepatitis reactiva (1.2%), un paciente con infección por parvovirus (1.2%) y un paciente desarrollo linfoma no hodgkin tipo burkitt estadio III con primario en abdomen al año del trasplante (1.2%), en el resto no se documentó complicaciones.

**Conclusiones.** La seroprevalencia en nuestra población pediátrica fue de 65% para CMV. Con una frecuencia de infección de 10% y de enfermedad de 5%. El esquema de inmunosupresión administrado con más frecuencia fue a base de tacrolimus, micofenolato y prednisona, el cual aunado a un esquema de profilaxis contra CMV adecuada podría disminuir el riesgo de infección o enfermedad por este agente en pacientes con trasplante renal.

Palabras clave: trasplante renal, terapia inmunosupresora, infección o enfermedad por CMV.



## ABSTRACT

**Objective.** To determine the association of the type of immunosuppressive therapy and the development of infection or disease by cytomegalovirus (CMV) in pediatric renal transplant UMAE Pediatrics Hospital National Medical Center Siglo XXI. And to determine whether any combination of immunosuppressive therapy and prophylactic therapy scheme to decrease the frequency of CMV infection and disease in renal transplant patients in this unit.

**Material and methods.** It is a study of a cohort-retrospective. By reviewing the database of the Transplant Service UMAE Pediatrics Hospital SXXI CMN, the period of January 7, 2008 to April 10, 2012 obtained the names and membership numbers of patients who were transplanted in this period of time, reviewing records and later laboratory studies contained therein. Likewise diaries were reviewed serological diagnostic virology laboratory to obtain data on CMV immune status by ELISA and PCR assay for the determination of genetic material of CMV in the test plasma and determination of antigens CMV early leukocytes (pp65 antigenemia), which is sometimes performed in laboratories outside the unit. The selection criteria were: patients aged between 2 and 16 years of age with physical or electronic record complete with at least 6 months follow-up after transplantation. Exclusion criteria were: pediatric patients have not been transplanted in UMAE Pediatrics Hospital National Medical Center Siglo XXI and patients who have had hyperacute graft rejection. As for the elimination criteria: patients who died during the surgical procedure or with a time less than 6 months and nonadherence to immunosuppressive therapy or antiviral, and modification of immunosuppressive therapy in more than 2 times. The relevant variables were age, gender, etiology of ESRD, donor type, CMV serostatus (donor / receiver) before transplantation, immunosuppressive therapy type (first and second scheme in case of modification), prophylaxis administered against CMV (adequate or inadequate). Reportedly, according to the different clinical presentations of CMV in: suspicion of disease, active infection, active disease, tissue invasion disease, organ transplant rejection due to CMV, CMV and mortality free of infection or disease. It established risk in patients according to HIV status donor / recipient prior to renal transplantation. As immunosuppressive therapy was considered therapy delivery and subsequent induction of maintenance therapy with first and second pattern in case of modification, and for prophylaxis when properly administered or not. Finally the data is captured for analysis in SPSS database version 12. Statistical analysis was performed with dispersion measures (minimum and maximum), with measures of central tendency (median), and association with Chi2 test and Fisher exact establishing risk with odds ratios (OR).

**Results.** During the five years of study in this unit were performed 140 kidney transplants, of which 81 met the selection criteria, 59.3% were female, with a median age of 15 years. During follow-up, 2 patients had suspected infection, 8 patients active infection, cytomegalovirus disease 4 patients. All patients received an initial schedule maintenance immunosuppressive therapy in 21 patients and was modified for side effects, increased need of immunosuppression or absence of drug. The immunosuppressive regimen was used most often was that of tacrolimus, mycophenolate and prednisone in (64.2% as a first maintenance scheme and 38% as second maintenance scheme for the amendment). The frequency of CMV infection or

disease when receiving immunosuppressive regimen was 14% against 24% frequency reported receiving other immunosuppressive therapy. Comparing Tacrolimus-based scheme, mycophenolate and prednisone against other schemes, not reported a statistically significant result, however it appears that the risk of CMV infection or disease is lower in those receiving this scheme with OR 0.49 (95% CI 0.13-1.8)  $p = 0.23$ . In analyzing the group of patients who received initial immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate and prednisone according to the type of antiviral prophylaxis scheme, it was found that the frequency of infection was lower in those receiving prophylaxis classified as adequate compared to those receiving inadequate prophylaxis with OR 0.73 (95% CI 0.19-2.74)  $p = 0.60$ , but no significant differences were found. In 6 patients was documented acute rejection (7.4%), chronic rejection in 4 (4.9%), 1 patient with herpes simplex infection and reactive hepatitis (1.2%), a patient with parvovirus infection (1.2%) and one patient developed Burkitt NHL with stage III primary abdominal year after transplantation (1.2%), the rest was not documented complications.

**Conclusions.** The prevalence in our pediatric population was 65% for CMV. Infection with a frequency of 10% and 5% of disease. The immunosuppressive regimen was administered more frequently based on tacrolimus, mycophenolate and prednisone, which together with an outline of appropriate prophylaxis against CMV may decrease the risk of infection or disease this agent in patients with renal transplantation.

**Keywords:** renal transplantation, immunosuppressive therapy, CMV infection or disease.

## ANTECEDENTES

La enfermedad renal terminal (ERT) es una patología de alta prevalencia en la población pediátrica. Las causas más importantes de la ERT en el grupo pediátrico incluyen: uropatía obstructiva secundaria a valvas uretrales posteriores 16%, displasia renal 16%, glomerulonefritis (glomeruloesclerosis focal y segmentaria 11%, membranosa 3.5%), reflujo vesicoureteral 5%, síndrome hemolítico urémico 3%, enfermedad poliquística renal 3% y algunos padecimientos severos poco comunes 36.5% aproximadamente. (1)

Hace 50 años no se tenía tratamiento, ya que no existía la diálisis o el trasplante renal. Este último se ha convertido en una opción terapéutica para diferentes enfermedades asociadas con ERT. El primer trasplante renal exitoso se llevo a cabo en 1954 en un adulto y para 1959 se realizó en población pediátrica. Sin embargo al no haberse desarrollado un tratamiento de inmunosupresión el rechazo fue inminente. En pacientes pediátricos se ha convertido de forma rutinaria en un procedimiento exitoso, con una tasa de supervivencia del 94% al 98% en lapso de 1 a 5 años respectivamente. Estos buenos resultados representan el efecto acumulativo del conocimiento de la inmunobiología del rechazo del injerto, del desarrollo del cuidado pre-post trasplante, las técnicas quirúrgicas, la terapia inmunosupresora, la profilaxis contra infecciones, el diagnóstico y tratamiento oportuno de las complicaciones. (1, 2)

Las complicaciones más comunes del trasplante renal son: cardiovasculares 45%, diabetes mellitus desde el 2% - 50%, hipertensión hasta el 90%, dislipidemia 60-80%, enfermedades malignas 19%, nefropatía crónica del injerto 30% e infecciones 14%. (2)

El desarrollo de la terapia inmunosupresora para el trasplante de órganos, ha permitido la disminución del rechazo del injerto, sin embargo ha incrementado la susceptibilidad para las infecciones oportunistas, así como de enfermedades malignas. De manera constante las complicaciones infecciosas se han incrementado en las últimas 2 décadas, con una incidencia de 10% a un 30%. Las complicaciones como la infección y el rechazo del injerto y su relación con la terapia inmunosupresora, implican las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con trasplante renal. (3, 4, 5, 6)

La exposición epidemiológica en estos pacientes se encuentra dada por la seroprevalencia del donador y la exposición a agentes en la comunidad o nosocomiales. Las infecciones activas de los receptores deben ser erradicadas o controladas previamente al trasplante para disminuir la reactivación durante la inmunosupresión. (4)

El concepto de “estado de inmunosupresión”, es una herramienta de seguimiento y vigilancia utilizada en los pacientes con trasplante de órgano que comprende todos los factores que contribuyen al riesgo de infección, la relación con el receptor y la estrategia de inmunosupresión así como su intensidad; que permite realizar diagnóstico diferencial en los diferentes periodos. Los principales determinantes de riesgo para el desarrollo de infección debido a la inmunosupresión incluyen: la dosis, la duración y la secuencia de la terapia. Las infecciones oportunistas se presentan cuando la inmunosupresión alcanza su máxima intensidad. (4, 7, 8)

El primer periodo comprende del 1º día a las 4 semanas postrasplante, las infecciones asociadas son secundarias al procedimiento quirúrgico, neumonía, infección de vías

urinarias e infecciones asociadas a catéter, generalmente con infecciones oportunistas están ausentes; el segundo periodo del 1° mes al 6° mes postrasplante, pueden persistir las infecciones postquirúrgicas, infecciones virales y el rechazo de injerto; este es el periodo de mayor frecuencia de las infecciones oportunistas secundarias al trasplante e inmunosupresión, el citomegalovirus (CMV) es el principal agente oportunista e infeccioso, además de otros tipos de virus como herpes, bacterias y hongos, los cuales incrementan el riesgo de rechazo agudo o crónico del injerto. Y el tercer periodo, superior a los 6 meses postrasplante el riesgo de infecciones es similar al de la población en general, algunos pocos pacientes presentan de forma tardía infección por CMV o reactivación del mismo. (2,4)

### **INFECCIÓN POR CMV**

La infección por CMV es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con trasplante renal. Los primeros reportes de infección por CMV asociado al rechazo de injerto y a la disminución de la supervivencia fueron entre 1970 y 1980s. (4,7)

Posterior al trasplante renal aproximadamente del 10% al 20% de los receptores padecen una infección sintomática por CMV. (6) La infección por CMV es la causa más común de síndrome viral manifestado por fiebre, malestar, leucopenia y transaminemia. También se puede presentar neumonía, sangrado gastrointestinal y retinitis. Aproximadamente el 60% de los receptores de trasplante renal desarrollarán infección activa y >20% desarrollarán enfermedad (7,8). En un estudio retrospectivo realizado en Australia y Nueva Zelanda la incidencia reportada fue de 38% en un periodo de 12 meses. Otro estudio prospectivo en Estados Unidos de América (EUA) reportó una incidencia del 31% y se incrementó a un 45% en pacientes con estado serológico D+/R-. En un estudio de cohortes realizado por Cordero y col., se estableció como el periodo de mayor riesgo de contraer la infección por CMV entre el 1° y 6° mes con un pico máximo entre el 2° y 3° mes pos trasplante, la fiebre fue el hallazgo clínico más frecuente acompañado de manifestaciones inespecíficas como malestar general, anorexia y mialgias. Las alteraciones de exámenes de laboratorio más frecuentes fueron: leucopenia y transaminemia. (5, 8, 9)

Los factores de riesgo asociados a la infección por CMV son: a) el estado serológico del receptor como del donador; clasificándose como de riesgo alto los receptores seronegativos para CMV con donador seropositivo para CMV (desde el 80% al 90%); de riesgo habitual/intermedio con estado serológico D-/R+ (65-88% sin administración de profilaxis) y de riesgo bajo con estado serológico D-/R-, con una incidencia de infección por CMV <5%; b) la triple terapia inmunosupresora (47.6%), c) la inducción con globulina antitimocito (54.8%), d) los episodios de rechazo (26.1%), e) el uso de metilprednisolona (76.2%) y f) el deterioro de la función renal. (6,7,8)

Existen tres mecanismos de transmisión de CMV: 1) infección primaria: cuando los pacientes receptores seronegativos para CMV reciben el virus de donadores seropositivos, 2) infección secundaria o reactivación de la infección de una infección viral latente cuando el receptor ya ha estado en contacto con el virus y 3) reinfección, que ocurre cuando un receptor seropositivo recibe células en periodo de latencia de un donador seropositivo. (10)

El mecanismo patogénico del CMV es por efecto directo, con la activación de citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, molécula de adhesión intracelular ICAM-1, productos de crecimiento [derivado de plaquetas, vascular endotelial]); otros son secundarios a la reperfusión posterior a la isquemia lo cual induce replicación viral. Estos factores han demostrado estar presentes en paciente con rechazo agudo del injerto así como con nefropatía crónica del injerto; por lo cual se considera que el CMV tiene un importante papel como inmunógeno. Y por efecto indirecto que produce lesiones proliferativas del injerto (síndrome de bronquiolitis obliterante, proceso de aterogénesis cardíaca), susceptibilidad a la replicación viral, incremento de otras infecciones oportunistas (aspergillus, bacterias, otros). (7)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes por enfermedad por CMV son el síndrome mononucleósico (fiebre, malestar, mialgias, artralgias) usualmente asociadas a leucopenia y linfocitosis. (8)

La infección por CMV se clasifica en 1) sospecha de infección por CMV: la probabilidad de infección basada en datos clínicos y/o laboratorio sin prueba confirmatoria (antigenemia pp65 o PCR o serología); 2) infección activa: presencia de material genético del CMV presente en un individuo sin manifestaciones clínicas, mediante la presencia de anticuerpos IgM para CMV posterior al trasplante o de seroconversión, o por antigenemia pp65 positiva o determinación positiva de CMV-DNA por PCR; 3) enfermedad por CMV: a la presencia de signos y síntomas, que pueden ser: a) síndrome viral (fiebre >38°C grados, sin otro foco infeccioso evidente, PCR o antigenemia positiva para CMV) b) alteraciones de laboratorio sugestivas (leucocitos < 4000/mm<sup>3</sup>, linfocitos atípicos >3%, plaquetopenia <100 mil/mm<sup>3</sup>); 4) enfermedad con invasión a tejidos: focalización de la infección por CMV a algún órgano o tejido demostrado por histopatología; 5) rechazo de órgano trasplantado debido a la infección por CMV: presencia del CMV en órgano trasplantado detectado por histología o PCR y 6) mortalidad asociada por CMV: muerte dentro de los 6 semanas del diagnóstico de la enfermedad por CMV determinada por técnicas de biología molecular, biopsia o autopsia. (6,11)

Las pruebas serológicas no son de gran utilidad en el diagnóstico de la enfermedad aguda por CMV, sin embargo en los últimos años la infección de CMV se diagnostica mediante la determinación de la replicación viral por la antigenemia de la fosfoproteína 65 (pp65) o la determinación cuantitativa de ADN de CMV por PCR así como signos y síntomas típicos. La detección del antígeno pp65 ha sido la técnica más utilizada para el monitoreo debido a su buena sensibilidad y alta especificidad, así como para el tratamiento de la infección activa por CMV en pacientes inmunocomprometidos en nuestro país. Mientras que la PCR ha demostrado ser una técnica de gran sensibilidad y permite evaluar la respuesta al tratamiento antiviral en la infección activa por CMV. (7,10, 12)

Los medicamentos para el tratamiento por infección por CMV tienen un alto costo, con efectos secundarios tóxicos y pueden inducir resistencia. Además la infección por CMV se ha asociado con un mayor riesgo de rechazo agudo o crónico, puede promover la fibrosis del injerto y reducir el tiempo de supervivencia del injerto; aumentar el riesgo de coinfecciones oportunistas con aumento de la mortalidad incluso posterior a los 100 días del trasplante sobre todo por causa cardiovascular. (3)

El riesgo de recurrencia de CMV después del trasplante, está relacionado con varios factores incluyendo la intensidad de la terapia de inmunosupresión, el estado serológico del donador y receptor, así como la profilaxis universal y terapia anticipada. (3, 8, 11)

El tratamiento de la infección por CMV requiere de una terapia antiviral y si es posible la reducción de la terapia inmunosupresora. El tratamiento estándar tiene una duración entre 2 y 3 semanas. Existen múltiples fármacos antivirales como: ganciclovir, valganciclovir o valaciclovir y algunas terapias no aprobadas por la FDA en receptores de trasplante por órgano sólido son foscarnet, cidofovir y leflunomide, los cuales generalmente se administran cuando existe resistencia. El valganciclovir, es un profármaco del ganciclovir, que tiene mayor biodisponibilidad por vía oral, es el fármaco más usado actualmente como terapéutica y tratamiento preventivo. El ganciclovir oral no debe administrarse como tratamiento para CMV porque tiene absorción limitada y pobre biodisponibilidad. En pacientes seronegativos y aquellos que responden lentamente a la terapia se puede agregar globulina hiperinmune con mejores resultados. El foscarnet es útil con resistencia por ganciclovir con efecto secundario neurotoxicidad y nefrotoxicidad (tubulopatía por magnesio). Cidofovir puede usarse sin embargo produce nefrotoxicidad. (6, 10, 13)

### **PROFILAXIS UNIVERSAL Y TERAPIA ANTICIPADA**

Existen 3 estrategias preventivas: 1) vacunación (experimental), 2) profilaxis universal y 3) terapia anticipada. (10,14)

La profilaxis universal incluye la administración de la terapia antiviral a pacientes clasificados de alto riesgo por lo que se inicia inmediatamente posterior al trasplante con duración aproximada de 1 a 3 meses. Algunos fármacos utilizados son: aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir y preparaciones de globulina inmune, sin embargo los más utilizados actualmente son ganciclovir y valganciclovir. (10)

Mientras que la terapia anticipada utiliza técnicas de diagnóstico de infección por CMV con alta sensibilidad y generalmente cuantitativas (pp65 y PCR) para monitorizar a los pacientes idealmente semanal al inicio del seguimiento y posteriormente cada 15 días, y así diagnosticar de forma oportuna la infección activa y administrar tratamiento ambulatorio por 3 meses aproximadamente. (3,10, 15)

Las dosis farmacológicas deben ajustarse de acuerdo a la depuración de creatinina de los pacientes, en general la administración para el ganciclovir es de 5mg/kg/día cuando la depuración de creatinina es >50ml/min y para el valganciclovir de 10-15mg/kg/día o 400mg/m<sup>2</sup>sc/día. (15)

El uso de ganciclovir endovenoso y su continuación con valganciclovir vía oral por 3 a 6 meses posterior al trasplante renal son medidas estratégicas para la prevención de la enfermedad por CMV. (4,5)

En un metaanálisis realizado por Paya y cols., se reportó que el ganciclovir es más efectivo que el aciclovir para la prevención de la enfermedad por CMV. La combinación de valganciclovir y ganciclovir intravenoso fueron más efectivos que el ganciclovir oral como profilaxis. Sin embargo, el uso de ganciclovir puede estar asociado con un mayor riesgo de resistencia de CMV comparado con valganciclovir. El tratamiento profiláctico debe ser administrado con un tiempo mínimo de 3 meses. (10,17)



En un estudio retrospectivo realizado por Manuel O. y cols. Reportó la efectividad del valganciclovir para inhibir la replicación de CMV y prevenir la infección por CMV en la etapa de mayor inmunosupresión, en este estudio se incluyeron 143 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos, por periodo de tiempo y por esquema inmunosupresor; al primer grupo, se le administró basiliximab, ciclosporina, esteroides y micofenolato y profilaxis con valganciclovir en pacientes con estado serológico D+/R- y sin algún esquema de profilaxis para pacientes receptores positivo; al segundo grupo se le administró basiliximab, esteroides, y micofenolato con profilaxis por 3 meses con valganciclovir en todos los pacientes de alto riesgo, con incidencia de más del 30% de infección para CMV en los pacientes del primer grupo en comparación con 11.4% de los pacientes del segundo grupo, concluyendo que tanto el régimen de inmunosupresión como el esquema de profilaxis pueden disminuir la infección por CMV. (17)

Otro estudio retrospectivo realizado por Avidan y cols., en el 2008 reportó que el uso de valganciclovir oral a dosis de 900mg/día, por 100 días postrasplante demostró ser tan efectivo como el ganciclovir oral administrado durante un periodo similar, y aún más efectivo que el uso de ganciclovir por 2 semanas. En otro estudio realizado por Akalin y cols., en el 2004, reportó que el uso prolongado de dosis bajas de valganciclovir por 6 meses disminuía la incidencia de un 25% a un 8 % en pacientes con alto riesgo de infección por CMV, concluyendo que el uso prolongado de profilaxis posterior a 100 días de trasplante en pacientes de alto riesgo es una garantía de disminución de riesgo para infección por CMV. (18)

La ausencia de una estrategia preventiva se traduce en un aumento del riesgo de infección, la cual se desarrolla entre el primer mes y el tercero cuando la terapia inmunosupresora está al máximo. (10)

Los estudios diagnósticos serológicos para anticuerpos contra CMV deben ser realizados en todos los pacientes donadores y receptores antes del trasplante, para establecer el riesgo de desarrollo de infección y así ofrecer beneficios de prevención a los pacientes. (12,13, 16)

### **TERAPIA INMUNOSUPRESORA**

El primer agente inmunosupresor fue la azatioprina, el cual fue un agente anti cancerígeno fallido. Posteriormente se agregó el uso de esteroides a los inicios de los 60s. Para finales de los 70s y principios de los 80s, la ciclosporina (agente antifúngico), transformó el conocimiento hasta entonces del trasplante, mejorando los resultado del trasplante renal hasta un 85% de supervivencia al año del injerto. A finales de los 80s e inicios de los 90s se introdujeron agentes inmunosupresores como tacrolimus y micofenolato. (1)

El régimen más utilizado tanto en adultos como en población pediátrica en la mayoría de los centros hospitalarios es la “triple terapia de inmunosupresión” que es una de las mejores estrategias para prevención de rechazo de órgano, en la cual generalmente se administra, un inhibidor de calcineurina (ICNs), un antagonista de purina o antimetabolito y esteroide. Con este esquema se alcanza un estado de inmunosupresión mayor que con otros esquemas mediante un triple mecanismo de acción: con inhibición de la calcineurina (fosfatasa intracelular) la cual juega un importante papel en la traducción intracelular y la transcripción nuclear de IL-2 y otras citoquinas; segundo, la división de los linfocitos activados al afectar la producción de DNA o RNA y a través de la regulación y disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias inhibiendo la vía NF-Kb. Por

lo anterior la susceptibilidad y el riesgo de infección es mayor sobre todo por microorganismos oportunistas además pudiera presentarse otras reacciones secundarias como nefrotoxicidad principalmente. (1,10, 20)

El incumplimiento o falta de adherencia al tratamiento es el mayor factor de riesgo para el rechazo agudo. En el esquema de mantenimiento, la mayoría de los pacientes son tratados con una combinación de 2 o más inmunosupresores, cada uno con mecanismo de acción único y diversos efectos secundarios. El tipo de inmunosupresión puede afectar tanto la presentación como la severidad de la infección por CMV. (2,10)

La terapia inmunosupresora como factor de riesgo, ha sido reportada en algunos estudios. Bataille y cols., reportaron en un grupo de 300 pacientes (D+/R-) pos trasplantados un incremento en un 1.6% el riesgo de replicación viral de CMV en pacientes con esquema de inmunosupresión a base de tacrolimus, micofenolato y prednisona comparado con el esquema con ciclosporina, azatioprina y prednisona y con profilaxis contra CMV. (3)

### *CORTICOESTEROIDES*

Son múltiples los mecanismos de acción de inmunosupresión, pero el principal es la regulación y disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias inhibiendo la vía NF-Kb. (2,19)

Efectos secundarios incluyen alteración metabolismo de los carbohidratos, glucosa y metabolismo de lípidos, redistribución de la grasa corporal, retención de sodio, hipertensión, cataratas, miopatías, cambios en el estado de ánimo, aumento en la susceptibilidad de infecciones, osteoporosis y detención en el crecimiento, particularmente este de gran impacto en la población pediátrica. (20)

### *INHIBIDORES DE CALCINEURINA (ICNs)*

Actúan por inhibición de la fosfatasa intracelular calcineurina, la cual juega un importante papel en la transducción intracelular y la transcripción nuclear de IL-2 y otras citoquinas. Dos ICNs disponibles son ciclosporina y tacrolimus, que pueden causar nefrotoxicidad aguda o crónica. (14,16)

Los efectos secundarios más comunes de la ciclosporina son hirsutismo, hiperplasia gingival, hipertensión y dislipidemia. En cuanto al tacrolimus el efecto más temido es la nefrotoxicidad y la hiperglucemia. (2,21)

### *ANTAGONISTAS DE PURINAS (antimetabolitos)*

Inhiben la división de los linfocitos activados al afectar la producción de DNA o RNA. Dos agentes aprobados en el trasplante renal son azatioprina y micofenolato.

Los efectos más comunes de micofenolato son la diarrea, menos comunes náusea, vómito o dispepsia, además de mielosupresión. La azatioprina puede causar también mielosupresión y con menor frecuencia efectos gastrointestinales. (2)

### *INHIBIDORES TOR*

Inhiben citoquinas mediadas en el ciclo celular. Pertenecen a este grupo sirolimus y everolimus, algunos efectos secundarios son el retraso en la cicatrización de la herida, mielosupresión (especialmente trombocitopenia) y el retraso en la recuperación de la necrosis tubular aguda, así como neumonitis no infecciosa. (2,4)



En un ensayo clínico realizado por Nafar y cols., en Irán se reportó que el sirolimus tiene mejores resultados para la supervivencia del injerto, disminución del rechazo del injerto y disminución de procesos infecciosos en comparación con la ciclosporina. (20)

#### **ANTICUERPOS POLICLONALES/ TERAPIAS ANTILINFOCITOS**

Teóricamente representan un menor riesgo de infecciones que los inmunosupresores tradicionales, pero con el uso clínico, se ha reportado que debido al mecanismo de acción se puede desarrollar infecciones graves. (22)

Actualmente se dividen por mecanismo de acción: en agentes depresores de linfocitos T (globulinas antitimocito, OKT3, alemtuzumab), antagonistas del receptor de IL-2 [basiliximab y daclizumab]), antagonistas CTLA-4 (belatacept, abatecept) y agentes depresores de células B (rituximab, anticuerpos anti-CD20). (5,23)

El rituximab ha sido usado como terapia de inducción en pacientes con incompatibilidad ABO y con receptores positivos compatibles y en el tratamiento del rechazo de injerto, en algunos estudios se ha demostrado una incidencia del 14% para las infecciones oportunistas incluida la infección por CMV principalmente. (5,22)

En un estudio realizado en Reino Unido y Alemania se reportó un incremento en la incidencia de infecciones graves (CMV, infecciones intracelulares por protozoarios y fúngicas) en una cohorte la incidencia para infliximab fue 6.3%, adalimumab de 5.3% y etarcept de 6.4%. Con el uso de Anakinra y riloncept se reportó una incidencia de 1.4% a 3.2% sobre todo para los procesos infecciosos de las vías respiratorias, con alemtuzumab se reportó hasta un 20% de reactivación por CMV así como otras infecciones graves, y un 44% desarrolló viremia asintomática por CMV; se reportó una menor incidencia en la reactivación por CMV con el uso de daclizumab y basiliximab y de forma esporádica se reportó infecciones por CMV con natalizumab y efalizumab. (22)

La globulina antitimocito es usada para la terapia de inducción o tratamiento de rechazo de injerto, la cual si no es acompañada de una profilaxis adecuada contra CMV produce un incremento en la incidencia de CMV e incremento en la severidad de los síntomas. (5)

El OKT3 ha sido asociado con incremento en infecciones severas (CMV, infecciones fúngicas). Los antagonistas del receptor de IL-2 han reportado un menor riesgo de complicaciones infecciosas (incluyendo CMV) en comparación con otras terapias de inducción. (5)

Al producirse un déficit prolongado de células T y B, así como de las células natural killer, se contribuye al desarrollo de enfermedades infecciosas y malignas. (3,23)

En un estudio retrospectivo realizado por Li li y cols., no se reportó infección por CMV con daclizumab pero se detectó un riesgo significativo (hasta 15%) para la presentación de infección por CMV con timoglobulina. (19)

#### **VACUNACIÓN**

Aun se encuentran en desarrollo la inmunoterapia para la administración en los pacientes pos trasplantes con estudios esperanzadores en los cuales se reporta la tasa de protección hasta del 60% para infecciones por CMV. (24)

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal terminal es una patología de alta prevalencia en la población pediátrica con diferentes tratamientos sustitutivos uno de ellos el trasplante renal, el cual se ha convertido en el tratamiento sustitutivo de elección en pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal, siendo un procedimiento rutinario exitoso con tasas de supervivencia de los pacientes de 94% a 98% en un lapso de 1 a 5 años. Todo esto debido al efecto acumulativo de las mejoras en la atención del paciente pre y post trasplante, con el conocimiento de técnicas operatorias, terapia inmunosupresora, profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones.

De las complicaciones asociadas al trasplante, las infecciones representan una de las principales causas de muerte y pérdida del injerto, por lo cual la prevención de la infección se ha convertido en uno de los objetivos principales en estos pacientes.

Avances en el desarrollo actual de los diferentes tipos de terapia inmunosupresora, sola o en combinación, ha sido un factor determinante para disminuir el rechazo de injerto en los pacientes trasplantados, también es conocido que algunos de estos fármacos por su mecanismo de acción, la dosis administrada, el tiempo de administración favorecen alteraciones en el sistema inmunológico que incrementan el riesgo de infecciones en los siguientes meses al trasplante, en particular por microorganismos oportunistas como CMV (principal agente infeccioso) y algunas otras infecciones virales, fúngicas o bacterianas.

En un estudio de cohortes realizado en nuestra unidad por Julian y cols., en un periodo de 2004-2006 se reportó una frecuencia de infección por CMV en pacientes con trasplante renal de 20%. En pacientes de alto riesgo fue de 34% y en los de bajo riesgo de 9%. El 60% de los pacientes presentaron infección asintomática, 30% presentaron síntomas generales y 10% síntomas específicos de enfermedad por CMV el factor de riesgo identificado en el análisis multivariado fue el estado serológico negativo para CMV en el receptor, sin embargo la terapia de inmunosupresión no fue estudiada. (25)

En los últimos años se implementó un programa de diagnóstico oportuno mediante la determinación de material genético para CMV para el inicio oportuno del tratamiento con valganciclovir.

Con lo anterior es importante determinar la relación entre el tipo de terapia inmunosupresora y el desarrollo de infección o enfermedad por CMV en los pacientes pediátricos con trasplante renal de la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Con el objetivo de identificar el tipo de terapia inmunosupresora administrada en nuestra unidad que mejor convenga a los pacientes pediátricos para disminuir la presentación de la infección o enfermedad por CMV, en asociación con una estrategia preventiva adecuada y con la finalidad de disminuir los índices de morbilidad y mortalidad, así como el riesgo de rechazo de injerto e infecciones agregadas y mejorar la calidad de vida y salud en esta población.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cuál es la asociación entre el tipo de terapia inmunosupresora y el desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos con trasplante renal en la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

### Planteamiento específico

1. ¿Existe alguna combinación de la terapia inmunosupresora y del esquema de profilaxis contra CMV que disminuyan la frecuencia del desarrollo de infección o enfermedad por este virus en pacientes pediátricos de la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI con trasplante renal?

## OBJETIVOS

### General

1. Determinar la asociación del tipo de terapia inmunosupresora y el desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes pediátricos con trasplante renal en la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### Específicos

1. Determinar si existe una menor frecuencia de infección o enfermedad por CMV de acuerdo a la terapia de inmunosupresión en pacientes con trasplante renal y que además reciben terapia de profilaxis adecuada con ganciclovir y/o valganciclovir en la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## HIPÓTESIS

1. Los pacientes con trasplante renal con terapia de inmunosupresión a base de tacrolimus, micofenolato y prednisona tienen menor riesgo de desarrollar infección o enfermedad por CMV que los pacientes que reciben otro tipo de terapia inmunosupresora en la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. La asociación de la terapia inmunosupresora a base de tacrolimus, micofenolato y prednisona aunado a una profilaxis adecuada con ganciclovir y valganciclovir tienen menor frecuencia de desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal que aquellos pacientes que reciben otros esquemas de inmunosupresión de la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio. Cohorte – retrospectiva.

Lugar en donde se realizó el estudio:

UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, centro hospitalario de tercer nivel de atención, en coordinación con el Departamento de Infectología y Trasplantes, así como archivo clínico y expediente electrónico.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación con el número de registro R 2012-3603-61.

Universo de estudio: Todos los pacientes a quienes se les realizó a trasplante renal en la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo del 7 de Enero 2008 al 10 de Abril del 2012.

### DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Mediante la revisión de la base de datos del Servicio de Trasplantes de la UMAE del Hospital de Pediatría de CMN SXXI, del periodo del 7 de Enero 2008 al 10 de Abril del 2012 se obtuvieron los nombres y números de afiliación de los pacientes que fueron trasplantados en este periodo de tiempo, revisándose posteriormente los expedientes que se encuentran en el archivo clínico, así como los expedientes electrónicos y los estudios de laboratorio contenidos en ellos. Así mismo se revisaron las libretas de diagnóstico serológico del laboratorio de virología para la obtención de datos sobre el estado inmunológico para CMV mediante ELISA, así como del ensayo de PCR para la determinación del material genético de CMV en plasma y el ensayo de determinación de antígenos tempranos de CMV en leucocitos (antigenemia pp65), las cuales en ocasiones se realizaron en laboratorios externos a la unidad.

Los resultados de dichos ensayos fueron corroborados dentro del expediente clínico, buscando el resultado impreso o bien por lo señalado en las notas médicas. En ocasiones al no existir información en alguno de las dos fuentes se tomo como resultado verdadero lo mencionado en el expediente o bien lo anotado en la libreta de laboratorio.

Los pacientes que cumplieran los criterios de selección, fueron incluidos en el estudio, capturándose los datos en el instrumento de recolección y se codificaron en el programa SPSS versión 12.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI con algún tipo de terapia inmunosupresora a quienes se les haya realizado trasplante renal durante el periodo comprendido entre el 2008-2012.
2. Pacientes que cuenten con expediente disponible físico o electrónico completo y con al menos 6 meses de seguimiento.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes pediátricos que no hayan sido trasplantados en la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Pacientes que hayan presentado rechazo hiperagudo de injerto, ya que la presencia de complicaciones (metabólicas, hemodinámicas) y el manejo de las mismas pudiera modificar el manejo inmunosupresor o también modificar los fármacos antivirales.

### **Criterios de eliminación**

1. Fallecimiento del paciente durante el procedimiento quirúrgico o antes de 6 meses.
2. Falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor o antiviral.
3. Modificación de la terapia inmunosupresora en más de 2 ocasiones.

### **Variables universales**

- a) Edad
- b) Género
- c) Etiología de la enfermedad renal terminal
  - Glomerulonefritis crónica
  - Glomerulonefritis focal y segmentaria
  - Glomerulonefritis membrano proliferativa
  - Glomerulonefritis rápidamente progresiva
  - Malformación de la vía urinaria
  - Alteraciones funcionales de la vía urinaria
  - Riñones poliquísticos
  - Enfermedad hereditaria
  - Otra etiología
- d) Año del trasplante
  - 2008
  - 2009
  - 2010
  - 2011
  - 2012
- e) Tipo de donador
  - Vivo relacionado
  - Cadavérico
  - Vivo no relacionado

## Variables independientes

- a) Tipo de terapia inmunosupresora  
Inducción: timo globulina, plasmaféresis o ambas.  
Mantenimiento: tacrolimus, micofenolato y prednisona, ciclosporina, micofenolato y prednisona, ciclosporina, azatioprina y prednisona y otras terapias.

## Variables de confusión

- a) Profilaxis contra Citomegalovirus. Tratamiento antiviral que se administra para prevenir infección y/o enfermedad por CMV de acuerdo a la clasificación del estado serológico.  
Administrada  
No administrada
- b) Tipo de profilaxis administrada. De acuerdo a la clasificación de riesgo por estado serológico se establece el tipo.  
Alto riesgo. **Adecuada:** Con duración de 100 días (ganciclovir a dosis de 5mg/kg/día por 21 días complementado con valganciclovir a dosis de 10-15mg/kg/día o 400mg/m<sup>2</sup>sc/día por 79 días).  
**No adecuada:** Todo fármaco diferente en nomenclatura, dosis, días de administración, a la cita anterior.  
**Sin** administración de profilaxis  
Riesgo habitual. **Adecuada:** Ante prueba virológica positiva iniciar, Valganciclovir VO 15 mg/kg/dosis c-12h, durante 3 semanas.  
**No adecuada:** Todo fármaco diferente en nomenclatura, dosis, días de administración, a la cita anterior.  
**Sin** administración de profilaxis
- c) Estado serológico para citomegalovirus del donador y receptor. Condición serológica de anticuerpos tipo IgG para CMV por método de ELISA del donante (D) y receptor (R).  
Riesgo alto: donador positivo/ receptor negativo (D+/R-) y donador sin serología/ receptor negativo (D?/R-).  
Riesgo habitual: donador positivo/receptor positivo (D+/R+) y donador sin serología/receptor positivo (D?/R+).  
Riesgo bajo: Donador negativo/receptor positivo (D-/R+) y donador negativo/receptor negativo (D-/R-).

## Variables dependientes

- a) Sospecha de infección por citomegalovirus. La probabilidad de infección basada en datos clínicos y/o laboratorio sin prueba confirmatoria (antigenemia pp65 o PCR o serología)
- b) Infección activa por citomegalovirus. Presencia de IgM para CMV posterior al trasplante renal o seroconversión, o antigenemia pp65 positiva o determinación positiva de CMV-DNA por PCR, sin presencia de datos clínicos.
- c) Enfermedad por citomegalovirus. Presencia de signos y síntomas a) síndrome viral (fiebre >38°C grados, sin otro foco infeccioso evidente, PCR o antigenemia



- positiva para CMV) b) alteraciones de laboratorio sugestivas (leucocitos < 4000/mm<sup>3</sup>, linfocitos atípicos >3%, plaquetopenia <100 mil/mm<sup>3</sup>).
- d) Rechazo de órgano trasplantado por citomegalovirus. Presencia del CMV en órgano trasplantado detectado por histología o PCR.
  - e) Mortalidad asociada a citomegalovirus. Muerte dentro de las 6 semanas del diagnóstico de la enfermedad por CMV determinada por técnicas de biología molecular, biopsia o autopsia.

## VARIABLES

### Variables Universales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha que se incluye en el estudio.	Años	Cuantitativa
Género	Condición biológica que define al ser humano como hombre o mujer por características fenotípicas.	Masculino o femenino	Cualitativa
Etiología de la insuficiencia renal crónica	Entidad genética o adquirida durante la vida que condiciona deterioro de la función renal estadificándose como crónica y terminal.	Glomerulonefritis (GMN) crónica, GMN focal y segmentaria, GMN membrano proliferativa, malformación estructural de la vía urinaria, alteraciones funcionales de la vía urinaria (reflujo vesicoureteral, vejiga neurogénica), riñones poliquísticos y enfermedad hereditaria (nefritis).	Cualitativa
Año del trasplante renal	Periodo de tiempo en el cual se realizó el procedimiento de trasplante renal. (último)	2008, 2009, 2010, 2011 y 2012	Cuantitativo
Tipo de donador	De acuerdo al origen del injerto	Cadavérico, vivo relacionado o vivo no relacionado.	Cualitativo

### Variables Independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Tipo de terapia inmunosupresora	Diversos fármacos que inhibe uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, con mecanismos de acción distintos y efectos secundarios, utilizados posterior al trasplante renal.	Para riesgo alto: -Inducción con timoglobulina (0.5-1mg/kg/día) - Con mantenimiento: tacrolimus (0.15mg-0.3mg/kg/día), micofenolato (600-1200mg/m <sup>2</sup> sc/día) y prednisona (dosis inicio 2mg/kg/día con dosis reducción a 3 meses .015mg/kg/día) Para riesgo habitual/intermedio: -Inducción con timoglobulina (0.5-1mg/kg/día) - Con mantenimiento:	Cualitativo

		<p>tacrolimus (0.15mg-0.3mg/kg/día), micofenolato (600-1200mg/m<sup>2</sup>sc/día) y prednisona (dosis inicio 2mg/kg/día con dosis reducción a 3 meses .015mg/kg/día)</p> <p>Para riesgo bajo:</p> <p>-Sin inducción</p> <p>-Con mantenimiento: ciclosporina (7-10mg/kg/día), micofenolato (600-1200mg/m<sup>2</sup>sc/día) y prednisona (dosis inicio 2mg/kg/día con dosis reducción a 3 meses .015mg/kg/día)</p> <p>-Con mantenimiento: Ciclosporina (7-10mg/kg/día), azatioprina (2mg/kg/día) y prednisona (dosis inicio 2mg/kg/día con dosis reducción a 3 meses .015mg/kg/día).</p> <p>-Otros inmunosupresores como sirolimus (inducción 3mg/m<sup>2</sup>sc/día y posteriormente 1.5mg/m<sup>2</sup>sc/día), etc.</p>	
--	--	---	--

### Variables de confusión

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Profilaxis para CMV	Tratamiento antiviral que se administra para prevenir infección por CMV.	<p>-Adecuada: con duración de 100 días (ganciclovir a dosis de 5mg/kg/día por 21 días complementado con valganciclovir a dosis de 10-15mg/kg/día o 400mg/m<sup>2</sup>sc/día por 79 días).</p> <p>-No adecuada (todo fármaco diferente en nomenclatura, dosis, días de administración, a la cita anterior).</p> <p>-Sin administración de profilaxis.</p>	Cualitativo

Terapia anticipada	Tratamiento antiviral que se administra para prevenir enfermedad por CMV.	<p><b>-Adecuada:</b> Ante prueba virológica positiva iniciar, Valganciclovir VO 15 mg/kg/dosis c-12h, durante 3 semanas.</p> <p><b>-No adecuada:</b> Todo fármaco diferente en nomenclatura, dosis, días de administración, a la cita anterior.</p> <p><b>-Sin</b> administración de profilaxis</p>	
Estado serológico para CMV del donador y receptor	Es la condición serológica de anticuerpos tipo IgG para CMV por método de ELISA del donante (D) y receptor (R).	<p>Riesgo alto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Donador positivo/ receptor negativo (D+/R-)-</li> <li>-Donador sin serología/ receptor negativo (D?/R-)</li> </ul> <p>Riesgo habitual:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Donador positivo/receptor positivo (D+/R+)</li> <li>-Donador sin serología/receptor positivo (D?/R+)</li> </ul> <p>Riesgo bajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Donador negativo/receptor positivo (D-/R+)</li> <li>-Donador negativo/receptor negativo (D-/R-)</li> </ul>	Cualitativo

### Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Sospecha de infección por CMV	Manifestaciones clínicas características de la infección por CMV presentadas por pacientes con trasplante renal.	La probabilidad de infección basada en datos clínicos y/o laboratorio sin prueba confirmatoria (antigenemia pp65 o PCR o serología)	Cualitativa
Infección activa por CMV	Presencia de virus en pacientes receptores.	Presencia de IgM para CMV posterior al trasplante o de seroconversión o de antigenemia pp65 positiva [>20 células/200 mil leucocitos] o determinación positiva de CMV-DNA por PCR [ >600 copias], sin manifestaciones clínicas.	Cualitativa
Enfermedad por CMV	Presentación de signos y síntomas en receptores así como estudios de diagnóstico virales positivos.	Presencia de signos y síntomas a) síndrome viral (fiebre >38°C grados, sin otro foco infeccioso evidente, PCR o antigenemia	Cualitativa

		positiva para CMV) b) alteraciones de laboratorio sugestivas (leucocitos < 4000/mm <sup>3</sup> , linfocitos atípicos >3%, plaquetopenia <100 mil/mm <sup>3</sup> )	
Rechazo de órgano trasplantado por infección por CMV	Rechazo del órgano por la presencia de CMV.	Presencia del CMV en órgano trasplantado detectado por histología o PCR	Cualitativa
Mortalidad asociada a CMV	Muerte de receptores asociada a enfermedad viral por CMV.	Muerte dentro de los 6 semanas del diagnóstico de la enfermedad por CMV determinada por técnicas de biología molecular, biopsia o autopsia	Cualitativa

## ANÀLISIS ESTADÍSTICO

Se capturaron los datos obtenidos mediante el instrumento de recolección con el programa estadístico SPSS (Statistical Program for Social Sciences) versión 12.0. Para la estadística descriptiva se utilizó medidas de dispersión (mínimos, máximos), de tendencia central (mediana), las variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes. Se realizó prueba de asociación con prueba de Chi<sup>2</sup> y exacta de Fisher y se estableció el riesgo con razón de momio (OR).

### Tamaño de la muestra

En base al estudio realizado previamente en nuestro Hospital, en donde en pacientes con alto riesgo para infección por CMV se encontró una frecuencia de infección/enfermedad de 30% y en el grupo de bajo riesgo de 9%, se decidió que al menos existiría una diferencia de 20% entre el grupo que tuviera las peores condiciones como: alto riesgo serológico, inadecuada profilaxis y terapia inmunosupresora severa, contra el grupo con las mejores condiciones como: bajo riesgo serológico, adecuada profilaxis y una terapia inmunosupresora moderada. Se escogió un error alfa de 0.05, beta de 0.20 y se obtuvo un tamaño de muestra de 48 pacientes por grupo.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se adapta a los principios científicos y éticos de la investigación clínica establecidos por la Ley General de Salud en su título segundo capítulo uno artículo 17 en materia de investigación para la salud, y debido a que se trata de la revisión de expedientes se clasifica como estudio sin riesgo.

## RESULTADOS

### Descripción de la cohorte.

Durante el periodo de estudio del 7 de Enero del 2008 y 10 de Abril del 2012, se realizaron 140 trasplantes renales en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, 43 en el 2008, 41 en el 2009, 23 en el 2010, 26 en el 2011 y 7 en el 2012 (tiempo mínimo de seguimiento para fines de tesis); de los cuales 59 fueron eliminados al no cumplir los criterios de inclusión (36 por falta de expediente clínico físico o electrónico completo, 9 por modificación al esquema de inmunosupresión en más de 2 ocasiones, 7 por seguimiento menor de 6 meses, 4 debido mala adherencia al tratamiento, 2 por trombosis y pérdida de injerto y 1 por rechazo hiperagudo), por lo que se incluyeron un total de 81 pacientes en el estudio.

Cuarenta y ocho pacientes (59.3%) fueron del género femenino, y 33 pacientes (40.7%) del género masculino. El rango de edad fue de 2 años a 16 años (mediana 15 años). El grupo etario en el que se realizó la mayor parte de los trasplantes renales fue el de adolescentes, entre los 12 a 16 años de edad. Tabla 1

### Causas de enfermedad renal crónica

Las principales causas de enfermedad renal crónica fueron: la glomerulonefritis (GMN) en el 49.3% (crónica 22.2%, membrano proliferativa 14.8%, focal y segmentaria 8.6% y rápidamente progresiva 3.7%), la segunda causa fueron alteraciones funcionales en 19.8% (reflujo vesicoureteral, vejiga neurogénica), posteriormente las malformaciones de la vía urinaria en 12.3% (estenosis uretral, agenesia e hipoplasia renal, estenosis de la unión ureteropielica), otra etiología en 11.1% (poliangeítis microscópica, vasculitis, cistinosis, tumor de Wilms, síndrome nefrótico congénito y secundaria a quimioterapia por tratamiento de osteosarcoma), enfermedades hereditarias en un 3.7%, enfermedad renal poliquística en un 2.5% y finalmente sin determinación de etiología un paciente (1.3%).

Tabla 1

### Tipo de donador

Sesenta y cuatro pacientes (79%) recibieron injerto renal de donador vivo relacionado, dieciséis (19.7%) de donador cadavérico y un paciente (1.3%) de donador vivo no relacionado. Tabla 1

**Tabla 1.** Variables generales entre los grupos con infección/enfermedad por CMV y sin infección/enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal durante 2008-2012 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

VARIABLE	Grupo sin CMV (67)	Grupo con infección /enfermedad CMV (14)
<b>Sexo</b>		
Hombre (33 – 40.7%)	27 (40%)	6 (42.8%)
Mujer (48 – 59.3%)	40 (60%)	8 (57%)
<b>Edad (años)</b>		
2 a 5 (9 – 11.1%)	8 (12%)	1 (7.2%)
6 a 8 (7 – 8.7%)	5 (7.5%)	2 (14.3%)
9 a 11 (7 – 8.7%)	7 (10.4%)	0
12 a 14 (20 – 24.6%)	18 (26.9%)	2 (14.3%)
15 a 16 (38 – 46.9%)	29 (43.2%)	9 (64.2%)
<b>Etiología</b>		
GMN crónica	15 (22.3%)	3 (21.5%)
GMN focal y segmentaria	5 (7.4%)	2 (14.2%)
GMN membrano proliferativa	9 (13.4%)	3 (21.5%)
GMN rápidamente progresiva	2 (3%)	1 (7.1%)
Malformación de la vía urinaria	8 (12%)	2 (14.2%)
Alteraciones funcionales	13 (19.5%)	3 (21.5%)
Riñones poliquísticos	2 (3%)	0
Enfermedad hereditaria	3 (4.5%)	0
Otras	9 (13.4%)	0
Sin etiología	1 (1.5%)	0
<b>Tipo de donador</b>		
Vivo relacionado	51 (76%)	13 (92.8%)
Vivo no relacionado	1 (1.6%)	0
Cadavérico	15 (22.4%)	1 (7.2%)

#### Estado serológico contra CMV

Se documentaron 6 tipos diferentes de estado serológico de anticuerpos IgG contra CMV en los 81 pacientes incluidos, encontrándose 55 pares completos (donador/receptor). Al grupo de riesgo alto (26), correspondieron: 19 pares (23.5%) con patrón D+/R-, 7 pares (8.6%) con patrón D?/R-; el grupo de riesgo habitual (48): 29 pares (35.8%) con patrón D+/R+, 19 pares (23.5%) con patrón D?/R+ y de riesgo bajo (7): de los cuales 5 pares (6.1%) tuvieron un patrón D-/R+ y 2 pares (2.5%) con patrón D-/R-.

#### Profilaxis para CMV

En cuanto al tratamiento profiláctico la administración se asignó de acuerdo a la clasificación de riesgo. Cuarenta y dos pacientes (51.8%) recibieron algún tipo de esquema de profilaxis, de los cuales a 32 pacientes (76.1%) se les administró de forma adecuada y 10 pacientes (12.5%) lo recibieron de forma no adecuada. Treinta y nueve pacientes no recibieron ningún esquema de profilaxis. Al 80% de los pacientes de alto



riesgo se les administró profilaxis adecuadamente mientras que al 68.7% de riesgo habitual no recibieron ningún esquema de profilaxis. **Tabla 2.**

**Tabla 2.** Profilaxis para CMV de acuerdo al riesgo de infección en 81 pacientes sometidos a trasplante renal durante los años 2008-2012 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

<b>Clasificación de riesgo</b>	<b>Sin profilaxis</b>	<b>Profilaxis adecuada</b>	<b>Profilaxis no adecuada</b>	<b>Total</b>
Alto	2 (5.2%)	21 (65.6%)	3 (30%)	26 (32%)
Habitual	33 (84.6%)	9 (28.1%)	6 (60%)	48 (59.3%)
Bajo	4 (10.2%)	2 (6.3%)	1 (10%)	7 (8.7%)
<b>Total</b>	<b>39 (48.1%)</b>	<b>32 (39.5%)</b>	<b>10 (12.5%)</b>	<b>81 (100%)</b>

#### Terapia de inducción

A veinticuatro pacientes (29.6%) se les administró algún tipo de terapia de inducción. A ocho pacientes de riesgo alto se les administró de la siguiente forma: con timoglobulina (2 con estado serológico D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup> y 6 con D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>), con plasmaféresis 3 pacientes (1 con estado serológico D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup> y 2 con D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>); a 11 pacientes de riesgo habitual se les administró de la siguiente forma: con timoglobulina (4 estado serológico D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup> y 5 con D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup>) a 2 pacientes con plasmaféresis (1 con estado serológico D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup> y 1 con D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup>) y 2 pacientes más con estado serológico D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup> recibieron timoglobulina y plasmaféresis. Tabla 3

#### Terapia de mantenimiento

Todos los pacientes recibieron un primer esquema de inmunosupresión de mantenimiento, de los cuales el más frecuente fue a base de tacrolimus, micofenolato y prednisona en 64.2%, con ciclosporina, azatioprina y prednisona en 16%, con ciclosporina, micofenolato y prednisona en 12.3%, con sirolimus, micofenolato y prednisona en 6.2% y con tacrolimus, ciclosporina y prednisona en 1.3%. Tabla 3

En 21 pacientes (26%) se modificó el esquema de terapia inmunosupresora por efectos adversos: en 7 por nefrotoxicidad, 7 sin especificar la razón de la modificación, 3 por falta de fármaco, 2 para incremento de inmunosupresión por presentación de rechazo de injerto, uno agudo y otro crónico, 1 por efecto adverso de tacrolimus con presentación de diarrea y 1 con hepatitis reactiva. El segundo esquema de inmunosupresión más frecuentemente administrado también fue a base de tacrolimus, micofenolato y prednisona en 38%, con sirolimus, micofenolato y prednisona en 28.5%, con ciclosporina, micofenolato y prednisona en 23.8%, un paciente recibió tacrolimus y prednisona y otro paciente se administró tacrolimus, azatioprina y prednisona. Los 60 pacientes restantes continuaron con su primer esquema de inmunosupresión. Tabla 3

**Tabla 3.** Profilaxis y tipo de terapia inmunosupresora entre dos grupos con CMV y sin CMV en pacientes con trasplante renal durante 2008-2012 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

VARIABLE	Grupo sin CMV (67)	Grupo con infección /enfermedad CMV (14)
<b>Profilaxis</b>		
Adecuada	29 (43.3%)	5 (35.7%)
No adecuada	6 (8.9%)	2 (14.3%)
Sin profilaxis	32 (47.8%)	7 (50%)
<b>Terapia de inducción</b>		
Plasmaféresis	6 (8.9%)	2 (14.3%)
Timoglobulina	16 (23.9%)	0
Ninguno	45 (67.2%)	12 (85.7%)
<b>Primer esquema de mantenimiento</b>		
Tacrolimus, micofenolato, prednisona	46 (68.6%)	6 (42.8%)
Sirolimus, Micofenolato, prednisona	5 (7.5%)	0
Ciclosporina, Azatioprina, prednisona	8 (12%)	4 (28.6%)
Ciclosporina, Micofenolato, prednisona	7 (10.4%)	3 (21.4%)
Tacrolimus, azatioprina, prednisona	0	1(7.2%)
Tacrolimus, ciclosporina, prednisona	1 (1.5%)	0
<b>Segundo esquema de mantenimiento</b>		
Tacrolimus, micofenolato, prednisona	7(41.2%)	1 (25%)
Sirolimus, Micofenolato, prednisona	5(29.4%)	1 (25%)
Tacrolimus, prednisona	0	1 (25%)
Ciclosporina, Micofenolato, prednisona	4(23.5%)	1 (25%)
Tacrolimus, azatioprina, prednisona	1(5.9%)	0

**Frecuencia de sospecha, infección o enfermedad por CMV**

En los 5 años del estudio, en 14 pacientes (17.3%) se encontró diagnóstico de sospecha, infección o enfermedad por CMV, en un periodo reportado desde el primer mes postrasplante hasta 17 meses postrasplante. Durante el año 2008 se encontraron 6 casos (42.8%), en el 2009 fueron 6 casos (42.8%), solo se encontraron 2 casos (14.3%) en el año 2010, ningún evento fue diagnosticado en los años 2011 y 2012. De 14 casos, 2 (14.3%) presentaron sospecha de infección, 8 (57.1%) infección asintomática y 4 (28.6%) enfermedad por CMV, no se documentó enfermedad con invasión a tejidos, rechazo de órgano trasplantado o mortalidad por CMV. Tabla 4

**Tabla 4.** Casos de sospecha, infección o enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal durante 2008-2012.

Año trasplante	Sospecha de infección Número (%)	Infección activa Número (%)	Enfermedad por CMV Número (%)	Enfermedad con invasión a tejidos Número	Rechazo de órgano asociado a infección por CMV Número	Mortalidad por CMV Número	TOTAL
2008	2 (14.3%)	2 (14.3%)	2 (14.3 %)	0	0	0	6(42.9%)
2009	0	4 (28.6%)	2 (14.3%)	0	0	0	6(42.9%)
2010	0	2 (14.3%)	0	0	0	0	2(14.3%)
2011	0	0	0	0	0	0	0
2012	0	0	0	0	0	0	0
Total	2 (14.3%)	8 (57.2%)	4 (28.6%)	0	0	0	14(100%)

De acuerdo a la clasificación de riesgo por el estado serológico y la presentación clínica de infección o enfermedad por CMV, se encontró que 5 pacientes de riesgo alto desarrollaron infección activa por CMV y 1 presentó enfermedad. De los pacientes clasificados con riesgo habitual, 3 presentaron infección activa y 3 desarrollaron enfermedad. En nuestro estudio la frecuencia de infección en aquellos pacientes clasificados con riesgo alto, la frecuencia de infección por CMV fue de 25% contra 13% en el grupo clasificado de riesgo bajo. OR= 2.19 (IC 95% 0.59 – 8.16) p 0.18, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Tabla 5

**Tabla 5.** Diagnóstico de sospecha, infección o enfermedad por CMV en 81 paciente con trasplante renal de acuerdo a la clasificación de riesgo, durante 2008-2012 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

Clasificación de riesgo	Sospecha de CMV	Infección por CMV	Enfermedad por CMV	Libre de infección o enfermedad por CMV
Alto	1	5	1	21 (75%)
Habitual	1	3	3	39 (84%)
Bajo	0	0	0	7 (100%)
<b>Total</b>	2	8	4	67

El esquema inmunosupresor que se utilizó con más frecuencia fue a base de tacrolimus, micofenolato y prednisona, y contra éste se compararon el resto de los esquemas de inmunosupresión. La frecuencia de presentación para desarrollar infección o enfermedad por CMV fue de 14% en los pacientes que recibieron tacrolimus, micofenolato y prednisona y de 24% en pacientes tratados con otros esquemas, a pesar de ser casi el doble de frecuencia, no se reportó una estadística significativa OR= 0.49 (IC 95% 0.13-1.8) p= 0.22.

En casi el 50% de los pacientes tratados con ciclosporina, micofenolato y prednisona y la tercera parte de los pacientes que recibieron ciclosporina, azatioprina y prednisona se diagnosticó infección o enfermedad por CMV. Tabla 6

**Tabla 6.** Número y porcentaje de pacientes con infección o enfermedad por CMV de acuerdo al esquema de inmunosupresión en pacientes con trasplante renal durante 2008-2012

	Con infección o enfermedad por CMV. No (%)	Sin infección o enfermedad por CMV. No (%)	TOTAL
Tacrolimus, micofenolato y prednisona	7 (14)	45 (86)	52
Otros esquemas	7 (24)	22 (76)	29
<b>TOTAL</b>	14	67	81

Cuando se comparó la frecuencia de infección o enfermedad por CMV de acuerdo a la temporalidad del esquema de inmunosupresión se encontró una mayor frecuencia con el primer esquema de inmunosupresión que con el segundo esquema. Tabla 7.

**Tabla 7.** Diagnóstico de sospecha, infección o enfermedad en paciente con trasplante renal de acuerdo a la temporalidad del esquema de inmunosupresión en pacientes con trasplante renal durante 2008-2012 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

DIAGNÓSTICO	1º esquema inmunosupresión	2º esquema inmunosupresión	Total
Sospecha	1 (1.2%)	1(1.2%)	2(2.4%)
Infección por CMV	7 (8.7%)	1(1.2%)	8(9.9%)
Enfermedad por CMV	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4(4.8%)
Libre de Infección/enfermedad	51 (63%)	16 (19.9%)	67(82.9%)
<b>Total</b>	61(75.3%)	20 (24.7%)	81(100%)

#### Análisis clínico de los casos de infección o enfermedad por CMV

Se encontraron 14 casos con diagnóstico de CMV, de los cuales 6 se presentaron en el 2008, en el 2009 se encontraron 6 casos y 2 casos en el 2010, no se reportaron casos durante el 2011 y 2012. El grupo etario de mayor presentación fue el de los adolescentes (11), el resto perteneció al grupo de escolares. En cuanto al género, fue el femenino el más afectado con 8 casos. La etiología más frecuente de ERT fue el grupo de

glomerulonefritis en 9 pacientes (crónica, membrano proliferativa, focal y segmentaria y rápidamente progresiva), 3 con alteraciones funcionales y 2 con malformación de la vía urinaria.

En cuanto a la clasificación de riesgo el 7 fueron de riesgo alto y el resto de riesgo habitual. Dos pacientes recibieron terapia de inducción con plasmaféresis.

Los 14 pacientes recibieron un primer esquema de inmunosupresión y a 4 se les modificó el primer esquema de inmunosupresión: uno al 5 mes postrasplante por nefrotoxicidad cambiándose el esquema a tacrolimus y prednisona, otro paciente al año postrasplante por nefrotoxicidad modificándose a micofenolato, ciclosporina y prednisona, otro paciente al mes postrasplante con diagnóstico de rechazo agudo, con el objeto de incrementar la inmunosupresión se cambió a tacrolimus, micofenolato y prednisona y otro paciente se modificó al 8 mes postrasplante debido al rechazo crónico iniciándose micofenolato, sirolimus y prednisona. Seis pacientes recibieron tacrolimus, micofenolato y prednisona, 4 azatioprina, ciclosporina y prednisona, 3 micofenolato, ciclosporina y prednisona y uno tacrolimus, azatioprina y prednisona.

El esquema de profilaxis administrado, 7 pacientes no recibieron ningún esquema, 5 recibieron una profilaxis adecuada y el resto de los pacientes recibieron esquema de profilaxis no adecuado.

El diagnóstico de infección activa se realizó en 8 pacientes, el de enfermedad por CMV en 4 y el resto se diagnosticó con sospecha de infección. Doce pacientes se encontraron asintomáticos, el resto se encontró con manifestaciones clínicas inespecíficas. El diagnóstico por laboratorio se realizó por detección de antigenemia pp65 en 8 pacientes, 4 presentaron PCR positiva, 4 leucopenia, 2 linfopenia, 7% con linfocitosis y 1 con IgM para CMV.

A los catorce pacientes se les administró tratamiento con valganciclovir. Doce pacientes (85.7%) continuaron con injerto funcional, a un paciente se le diagnosticó deterioro de la función renal y a otro paciente se le diagnosticó pérdida de injerto y actualmente se encuentra en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. Tabla 8.

	Año de trasplante	Edad (años)	Género	Etiología ERC	Clasificación de riesgo	Tipo de donador	Tipo de Profilaxis	Terapia de inducción	1º Esquema	2º Esquema (mes modificación)	Diagnóstico	Mes diagnóstico pos-trasplante	Datos clínicos	Laboratorio	Tratamiento	Estado del injerto
1	2008	16	M	GMN membrano proliferativa	Alto D+/R-	Vivo relacionado	Adecuada	Plasmaféresis	Azatioprina, ciclosporina, prednisona	Tacrolimus, prednisona (5)	Sospecha	8	Asintomático	Leucopenia	Valganciclovir	Rechazo agudo, deterioro función renal
2	2008	16	M	GMN focal y segmentaria	Alto D+/R-	Vivo relacionado	Adecuada	Ninguno	Tacrolimus, micofenolato, prednisona	Ninguno	Infección	5	Asintomático	Antigenemia PP65	Valganciclovir	Funcional
3	2008	7	M	GMN focal y segmentaria	Habitual D+/R+	Vivo relacionado	Sin profilaxis	Plasmaféresis	Azatioprina, ciclosporina, prednisona	Micofenolato, ciclosporina, prednisona (12)	Enfermedad	17	Astenia, adinamia	Transaminase-mia, leucopenia, PCR	Valganciclovir	Funcional
4	2008	12	F	Vejiga neurogénica	Habitual D?/R+	Vivo relacionado	Sin profilaxis	Ninguno	Tacrolimus, micofenolato, prednisona	Ninguno	Sospecha	3	Asintomático	Linfopenia, plaquetopenia	Valganciclovir	Funcional
5	2008	16	F	GMN membrano proliferativa	Habitual D+/R+	Vivo relacionado	Sin profilaxis	Ninguno	Tacrolimus, micofenolato prednisona	Ninguno	Infección	1	Asintomático	Antigenemia PP65	Valganciclovir	Funcional
6	2008	16	M	GMN crónica	Habitual D+/R+	Vivo relacionado	Sin profilaxis	Ninguno	Micofenolato, ciclosporina ,prednisona	Tacrolimus, micofenolato, prednisona (1)	Enfermedad	2	Asintomático	Leucopenia, antigenemia pp65, PCR	Valganciclovir	Funcional
7	2009	16	F	GMN membrano proliferativa	Alto D+/R-	Vivo relacionado	Adecuada	Ninguno	Micofenolato, ciclosporina ,prednisona	Ninguno	Infección	5	Asintomático	PCR	Valganciclovir	Funcional
8	2009	15	M	GMN crónica	Habitual D+/R+	Vivo relacionado	Sin profilaxis	Ninguno	Micofenolato, ciclosporina ,prednisona	Ninguno	Infección	1	Asintomático	Antigenemia PP65	Valganciclovir	Funcional
9	2009	15	F	GMN rápidamente progresiva	Habitual D+/R+	Vivo relacionado	Sin profilaxis	Ninguno	Tacrolimus, micofenolato, prednisona	Ninguno	Enfermedad	1	Astenia, adinamia, hiporexia	Linfopenia, antigenemia pp65	Valganciclovir	Funcional
10	2009	13	F	Reflujo vesicoureteral, vejiga neurogénica	Alto D?/R-	Cadavérico	No adecuada	Ninguno	Tacrolimus, micofenolato, prednisona	Ninguno	Infección	4	Asintomático	PCR	Valganciclovir	Funcional
11	2009	5	F	Hipoplasia renal bilateral	Alto D+/R-	Vivo relacionado	Adecuada	Ninguno	Azatioprina, ciclosporina, prednisona	Ninguno	Infección	5	Asintomático	Linfocitosis, IgM CMV	Valganciclovir	Funcional
12	2009	15	M	GMN crónica	Alto D+/R-	Vivo relacionado	Adecuada	Ninguno	Azatioprina, ciclosporina, prednisona	Ninguno	Enfermedad	4	Asintomático	Transaminase-mia, leucopenia, antigenemia pp65	Valganciclovir	Funcional
13	2010	7	F	Vejiga neurogénica	Alto D?/R-	Vivo relacionado	No adecuada	Ninguno	Tacrolimus, micofenolato, prednisona	Ninguno	Infección	12	Asintomático	Antigenemia PP65	Valganciclovir	Funcional
14	2010	15	F	Ureteroceles, estenosis unión ureteropielica	Habitual D+/R+	Vivo relacionado	Sin profilaxis	Ninguno	Tacrolimus, azatioprina, prednisona	Micofenolato, sirolimus, prednisona (8)	Infección	8	Asintomático	Antigenemia PP65	Valganciclovir	Pérdida del injerto. En hemodiálisis

**Tabla 8.** Casos con diagnóstico de CMV en pacientes con trasplante renal durante 2008-2012 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

## Descripción clínica

### Sospecha

Se reportaron dos casos con sospecha de infección por CMV, uno de los dos casos perteneció al grupo de alto riesgo (D+/R-) y el otro al grupo de riesgo habitual (D?/R+), ambos con injerto proveniente de donador vivo relacionado.

En un paciente se administró terapia de inducción mediante plasmaféresis, al otro paciente no se le administró terapia de inducción. En cuanto al esquema de inmunosupresión de mantenimiento en el primer paciente se administró ciclosporina, azatioprina y prednisona, realizándose modificación al 5 mes postrasplante por efecto nefrotóxico. El segundo paciente recibió tacrolimus, micofenolato y prednisona sin modificación del esquema. Al primer paciente se administró profilaxis de forma adecuada, el segundo no recibió profilaxis. Ambos pacientes se reportaron sin manifestaciones clínicas pero con alteraciones en los exámenes de laboratorio, en la biometría hemática, el primer paciente presentó leucopenia y el segundo presentó linfopenia y plaquetopenia, en base a lo cual se sospechó a la infección por CMV. Ninguno de los casos tuvo confirmación de infección mediante alguna técnica serológica.

El diagnóstico de sospecha de la infección por CMV se realizó al 8 mes y 3 mes postrasplante respectivamente. Ambos recibieron tratamiento con valganciclovir. El primer paciente tuvo un seguimiento de 9 meses hasta su alta de la unidad con antecedente hasta ese momento de rechazo agudo y deterioro de la función renal con una depuración de creatinina de 20ml/min/1.73m<sup>2</sup>sc, el segundo paciente continuo siendo visto en la unidad con injerto funcional.

### Infección por CMV

Ocurrieron 8 casos de infección por CMV, el 50% de ellos en el año 2009, el 25% en el año 2008 y el 25% en el 2010; el 75% se reportaron durante los primeros 6 meses postrasplante. Se registraron 5 pacientes (62.5%) con alto riesgo, 3 pacientes con patrón serológico D+/R- y 2 pacientes con patrón D?/R-; otros 3 pacientes (37.5%) pertenecieron al grupo de riesgo habitual D+/R+. El 87.5% de los injertos fue de donador vivo relacionado y el 12.5% de donador cadavérico.

En ninguno de los 8 pacientes se administró terapia de inducción. La terapia de mantenimiento en 4 pacientes (50%) consistió en tacrolimus, micofenolato y prednisona, en 2 pacientes (25%) ciclosporina, micofenolato y prednisona, en 1 paciente (12.5%) con ciclosporina, azatioprina y prednisona, y 1 paciente (12.5%) con tacrolimus, azatioprina y prednisona. El 87.5% continuaron con el mismo esquema de mantenimiento y solo en un paciente se modificó el esquema al 8 mes postrasplante por nefrotoxicidad, con segundo esquema de inmunosupresión a base de sirolimus, micofenolato y prednisona.

En cuanto a la terapia profiláctica, 3 pacientes (37.5%) de alto riesgo recibieron profilaxis de forma adecuada (con ganciclovir y valganciclovir por 100 días), en 3 pacientes (37.5%) no se administró por clasificarse con riesgo habitual y 2 pacientes (25%) con alto riesgo se les administró de forma no adecuada (menos de 100 días de profilaxis).

En ninguno se reportó manifestaciones clínicas, en cuanto al diagnóstico por laboratorio, en 5 pacientes (62.5%) se diagnosticaron mediante la determinación de antigenemia pp65, 2 pacientes (25%) con determinación de material genético por PCR y 1 paciente (12.5%) mediante la determinación de IgM para CMV y alteraciones de la biometría hemática con linfocitosis. En el 100% se administró tratamiento con valganciclovir.

El 87.5% se encuentra con injerto funcional, de los cuales se tiene registro hasta el alta de la unidad con un seguimiento mínimo de 6 meses en todos ellos, solo 4 pacientes (50%) continúan siendo vistos en la unidad; y un paciente (12.5%) se encontró con pérdida del injerto al 6 mes postrasplante, actualmente se encuentra en tratamiento sustitutivo en hemodiálisis.

#### Enfermedad por CMV

Se encontraron 4 casos de enfermedad por CMV, 3 de ellos pertenecieron a riesgo habitual con patrón D+/R+ y uno de ellos perteneció a riesgo alto con patrón D+/R-, todos ellos con tipo de donador de injerto vivo relacionado.

Solo en 1 paciente (25%) se administró terapia de inducción con plasmaféresis. La terapia de mantenimiento en 2 pacientes (50%) fue con ciclosporina, azatioprina y prednisona, 1 (25%) con esquema de ciclosporina, micofenolato y prednisona, 1 paciente (25%) con tacrolimus, micofenolato y prednisona; en 2 de ellos se modificó el esquema de mantenimiento por hepatotoxicidad y nefrotoxicidad a ciclosporina, micofenolato y prednisona, y en el segundo a los 12 meses postrasplante se modificó a tacrolimus, micofenolato y prednisona.

Dos pacientes se encontraron sin manifestaciones clínicas, el 25% con presencia de astenia, adinamia y el 25% con astenia, adinamia e hiporexia; las pruebas de laboratorio mostraron alteraciones en la biometría hemática y pruebas de función hepática de la siguiente forma: 1 paciente con leucopenia, transaminasemia y PCR positiva, 1 con leucopenia, antigenemia pp65 y PCR positivas, 1 con linfopenia y antigenemia pp65 positiva y 1 con leucopenia, transaminasemia y antigenemia pp65 positiva. En los 4 pacientes se administró tratamiento con valganciclovir. El estado del injerto en todos los pacientes es funcional, con un paciente actualmente en seguimiento en la unidad y 3 dados de alta de la unidad.

En la tabla 9 se muestra la frecuencia de infección o enfermedad por CMV del 2008-2012 de acuerdo al esquema de profilaxis administrado en el total de los pacientes estudiados, observándose una frecuencia de 14% en los pacientes que reciben profilaxis adecuada contra 19% en los pacientes que reciben otro tipo de profilaxis, si bien al recibir una profilaxis adecuada se encuentra menor incidencia de infección o enfermedad por CMV no se encontró un valor estadísticamente significativo OR= 0.73 (IC 95% 0.19 – 2.74) p 0.60.



**Tabla 9.** Frecuencia de infección o enfermedad por CMV de acuerdo al esquema de profilaxis en pacientes con trasplante renal durante 2008-2012.

	Con infección o enfermedad por CMV No. (%)	Sin infección o enfermedad por CMV. No (%)	TOTAL
Profilaxis adecuada	5 (15)	29 (85)	34
Otros tipos de profilaxis (no adecuada y sin profilaxis)	9 (19)	38 (81)	47
<b>TOTAL</b>	14	67	81

Al analizar al grupo de pacientes que recibieron inmunosupresión inicial con tacrolimus, micofenolato y prednisona de acuerdo al tipo de esquema de profilaxis antiviral, se encontró que la frecuencia de infección fue menor en aquellos que recibieron una profilaxis clasificada como adecuada en comparación en aquellos que recibieron una profilaxis no adecuada, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas OR= 0.10 (IC 95% 0.00-1.91) p= 0.20. La frecuencia de infección también fue menor comparada con aquellos pacientes que no recibieron profilaxis, pero estos pacientes son de bajo riesgo y por lo tanto se espera una menor prevalencia de infección. Tabla 10

**Tabla. 10.** Riesgo de presentar infección o enfermedad por CMV de acuerdo a la profilaxis en pacientes pediátricos con trasplante renal durante 2008-2012.

Tipo de profilaxis	Con infección o enfermedad por CMV	Sin infección o enfermedad por CMV	Total	P	OR (Intervalos de confianza del 95%)
Esquema: tacrolimus, micofenolato y prednisona					
Profilaxis adecuada	1 (5%)	21 (95%)	22		
Profilaxis no adecuada	2 (34%)	4 (66%)	6	P=0.20	OR 0.10 IC95% 0.00 -1.91
Sin profilaxis	3 (13%)	21 (87%)	24	P=0.66	OR 0.33 IC95% 0.01-4.15

Cuando se analizó la frecuencia de infección con el esquema de inmunosupresión de menor frecuencia de infección aunado a una profilaxis contra CMV adecuada se encontró una frecuencia de 4.5% contra 26% en los pacientes que recibieron otros esquemas de inmunosupresión con otros tipos de profilaxis, obteniéndose un OR de 0.13 (IC 95% 0.01-1.43) que no fue estadísticamente significativo. Ninguno de los pacientes que reunió las mejores condiciones como no ser de alto riesgo por serología, pertenecer al grupo de recibió tacrolimus, micofenolato y prednisona y recibir una profilaxis adecuada contra CMV contrajo la infección o enfermedad por este virus, por otra parte aquellos pacientes

que reunieron las peores condiciones como ser de riesgo alto, recibir otro tipo de esquema de inmunosupresión y otro esquema de profilaxis el 50% desarrollaron infección o enfermedad por CMV. Tabla 11

**Tabla 11.** Grupo de pacientes con y sin infección o enfermedad por CMV de acuerdo al estado serológico, esquema de inmunosupresión y profilaxis.

	Con Infección por CMV		Sin infección por CMV		TOTAL
Riesgo serológico	ALTO	OTROS	ALTO	OTROS	
<b>Tacrolimus, micofenolato, prednisona</b>					
Profilaxis adecuada	1	0	13	8	22
Otros tipos profilaxis	2	3	2	22	29
<b>Otros esquemas inmunosupresión</b>					
Profilaxis adecuada	3	0	5	3	11
Otros tipos profilaxis	1	4	1	13	19
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>46</b>	<b>81</b>

## DISCUSIÓN

La terapia inmunosupresora administrada en pacientes con trasplante renal, puede modificar el riesgo de presentación de infección o enfermedad por CMV, que es una condición clínica importante de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. La prevalencia de este fenómeno es variable reportándose desde un 10-20% de los receptores que padecen una infección sintomática por CMV, algunos otros reportan hasta 60% con infección activa y más del 20% con enfermedad, con una media entre 31% a 38% de acuerdo a estudios realizados en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda. (5,6,8,9,)

En la población pediátrica la prevalencia de infección por CMV se espera significativamente menor que en la población adulta, por lo tanto constituye un grupo de alto riesgo para desarrollar una infección activa derivada de un órgano infectado.

En nuestro país se ha reportado una seroprevalencia de 90% en los pacientes adultos trasplantados; otros grupos han reportado una prevalencia de seropositividad en población pediátrica del 30-50% (3,7,8,9). En nuestro estudio reportamos una seroprevalencia de 65% de los pacientes receptores que habían tenido contacto con este agente previo al trasplante, elemento determinante en el riesgo de desarrollar morbilidad. Sin embargo ésta prevalencia puede variar considerando que de los 140 pacientes trasplantados, solo se pudo estudiar a 81 (57.8%).

En los pacientes trasplantados, la infección por CMV representa una de las causas más importantes de infección y/o enfermedad dentro del primero al sexto mes del evento. En la cohorte que se presenta la frecuencia de infección por CMV fue de 9.8% y la de enfermedad por CMV de 5%, esta última menor a lo reportado por Bataille Kute, Fishman y Helanterä con una incidencia que va desde un 18% a 30.9% (3,5,6,9). En nuestro estudio esta menor frecuencia puede ser explicada por la alta prevalencia de seropositividad previo al trasplante (65%) y el esquema de profilaxis adecuado, administrado en el 42% de los pacientes. En un estudio previo efectuado en nuestro Hospital por Julián y cols. (2004-06), la prevalencia de infección por CMV fue de 20% en general y de 34% en los pacientes con alto riesgo, ambos porcentajes mayores que en el actual estudio, debido quizá a mejoría en los esquemas de profilaxis y uniformidad en los esquemas de inmunosupresión. (25)

Como se comentó previamente, en la mayoría de los pacientes que desarrolló infección o enfermedad por CMV se diagnosticó en los 6 primeros meses pos trasplante, ya que éste periodo es considerado el de mayor inmunosupresión por lo cual se incrementa el riesgo de infección debido a la transmisión de un virus exógeno o bien a una reactivación de un virus previamente incluido en las células del receptor, en este estudio el diagnóstico en 11 de los 14 pacientes infectados fue en este periodo. El 65% de estos tenían seropositividad previa a este virus y el 35% carecía de ella.

Además del efecto directo de la infección por CMV algunos autores han mencionado efectos indirectos a la misma, ya que existe asociación de ésta con otras infecciones oportunistas, como neumonía por *P. jirovecii* o *Aspergillus* sp o bien por la asociación con el rechazo del órgano trasplantado. Se ha propuesto un mecanismo bidireccional, incluyendo sobreexpresión de moléculas de antígenos de histocompatibilidad, factores de

crecimiento, y citocinas inflamatorias que incrementan la expresión de antígenos de HLA clase I. (7) Aún es desconocida esta potencial sobreexpresión de inmunidad debido a la infección por CMV con el esquema de inmunosupresión utilizado en pacientes con trasplante que sufren infección primaria o reactivación por el virus de inclusión citomegálica.

La terapia inmunosupresora como factor de riesgo, ha sido reportada en algunos estudios. Esta terapia puede afectar tanto la presentación como la severidad de la infección por CMV. El régimen más utilizado actualmente en la mayoría de los centros hospitalarios es a base de “la triple supresión”; inhibidor de calcineurina como tacrolimus, antimetabolito como micofenolato y prednisona. (1, 10,20). Esta terapia inmunosupresora ha sido establecida como uno de los mejores esquemas debido a que se logra una mayor inmunosupresión en estos pacientes. Tiene un triple mecanismo de acción para lograr este objetivo: inhibición de la calcineurina, una fosfatasa intracelular, la cual juega un importante papel en la traducción intracelular y la transcripción nuclear de IL-2 y otras citoquinas; la división de los linfocitos activados al afectar la producción de DNA o RNA; la regulación y disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias inhibiendo la vía NF-Kb. (2,19,20,21)

Por otra parte Gennarini A y cols, han encontrado que reduciendo la intensidad de la inmunosupresión, por la reducción en dosis o suspensión de alguno de los fármacos utilizados y manteniendo la terapia antiviral contra CMV, es posible solucionar una infección leve a moderada en pacientes con trasplante renal, esto sin deterioro del órgano trasplantado. (23)

En el estudio actual se observó que se administraron 6 diferentes esquemas de inmunosupresión, los cuales ocasionan una linfopenia prolongada y supresión de células CD4+ por varios meses e incluso años, por efecto citotóxico. Con el esquema inmunosupresor más frecuentemente utilizado (tacrolimus, micofenolato y prednisona) se observó una frecuencia de infección por CMV del 14% en comparación con el resto de esquemas en donde la prevalencia de infección fue de 24%. A pesar de ésta tendencia a ser menor la frecuencia la infección con el primer esquema no fue estadísticamente significativo quizá debido a un tamaño de muestra limitado.

En cuanto a la profilaxis antiviral que debe iniciarse inmediatamente posterior al trasplante en pacientes de alto riesgo. La ausencia de una estrategia preventiva se traduce en un aumento del riesgo de infección. (10).

El uso de ganciclovir endovenoso y su continuación con valganciclovir vía oral por 3 a 6 meses posterior al trasplante renal son medidas estratégicas para la prevención de la enfermedad por CMV. (4,5) Avidan y cols, reportó que el uso prolongado de dosis bajas de valganciclovir por 6 meses disminuía la incidencia de un 25% a un 8 % en pacientes con alto riesgo de infección por CMV. En esta cohorte se encontró una frecuencia de infección o enfermedad por CMV de 15% en los pacientes que reciben profilaxis adecuada contra 25% en los pacientes que reciben otro tipo de profilaxis, por lo cual una profilaxis adecuada pudiera considerarse como factor protector. (18)

A pesar de que en nuestro estudio no existieron diferencias significativas en la frecuencia de infección al analizar por tipo de esquema de inmunosupresión y por tipo de profilaxis, la reunión de ambos factores, con el esquema inmunosupresión con menor frecuencia de

infección y una profilaxis antiviral adecuada, reportó en ese grupo de pacientes una frecuencia de infección del 4.5% contra el 25% en el grupo que recibió una inadecuada profilaxis y otro tipo de inmunosupresión. Este efecto parece incrementarse si se une un estado de no infección por CMV previo al trasplante, ya que ningún paciente que reunió tales condiciones desarrolló infección por este virus.

En nuestro estudio no se pudieron establecer diferencias estadísticamente significativas para evaluar el riesgo de presentar infección por CMV de acuerdo al tipo de inmunosupresión, debido principalmente a la variabilidad de la administración de los esquemas de inmunosupresión. Sin embargo como se comentó para ambos grupos sin CMV y con diagnóstico de CMV el esquema de inmunosupresión predominante fue el de tacrolimus, micofenolato y prednisona que al combinarse con una adecuada profilaxis de 100 días a base de ganciclovir y valganciclovir pudiera tener un efecto protector.

En esta cohorte de pacientes el 85.7% de los pacientes con CMV se encontraron asintomáticos y solo 2 pacientes presentaron manifestaciones clínicas inespecíficas como astenia, adinamia e hiporexia, un porcentaje ligeramente mayor al reportado en estudio previo con 60% de infección asintomática.

El diagnóstico de infección por CMV por estudios de laboratorio utiliza técnicas de alta sensibilidad, que permiten realizar un diagnóstico oportuno y desde luego evaluar la respuesta al tratamiento, de las cuales las más utilizadas son la antigenemia pp65, PCR y carga viral por CMV. (6,10,12,13). En esta cohorte de los estudios complementarios realizados, el 57% presentó antigenemia pp65 positiva y 28.5% PCR positiva.

No se reportaron casos de enfermedad con invasión a tejidos, rechazo de órgano trasplantado debido a infección por CMV o mortalidad asociada a CMV, es posible que no se hayan observado estas entidades clínicas debido a esquemas de profilaxis administrados tempranamente, ya sea en forma de profilaxis o bien con detección temprana de la infección por determinación de carga viral e inicio de manejo antiviral

Existen múltiples complicaciones posteriores al trasplante renal cardiovasculares 45%, diabetes mellitus desde el 2% - 50%, hipertensión hasta el 90%, dislipidemia 60-80%, enfermedades malignas 19%, nefropatía crónica del injerto 30% e infecciones 14%. (1, 2, 19). En nuestro estudio se observó que 6 pacientes presentaron rechazo agudo (7.4%), en 4 rechazo crónico (4.9%), 1 paciente con infección por herpes simple y hepatitis reactiva (1.2%), un paciente con infección por parvovirus (1.2%) y un paciente desarrollo linfoma no hodgkin tipo burkitt estadio III con primario en abdomen al año del trasplante (1.2%), en el resto no se documentó complicaciones.

#### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Durante el presente estudio se encontraron las siguientes limitaciones: a pesar de tener un número de 140 pacientes trasplantados durante el periodo de estudio, solo pudieron incluirse 81 pacientes principalmente por falta de expediente clínico tanto físico como electrónico así como falta de seguimiento por al menos 6 meses. Por otro lado la variabilidad de los esquemas de inmunosupresión haría necesario el estudio de un mayor número de individuos.

## CONCLUSIONES

1. La seroprevalencia de CMV pretrasplante en nuestra población fue de 65%.
2. La frecuencia de infección/enfermedad fue de 17.3%. La frecuencia de infección activa fue de 10% y de enfermedad de 5%.
3. La frecuencia de enfermedad por CMV en pacientes que recibieron esquema de inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato y prednisona fue de 14% contra 24% con otros esquemas.
4. El esquema de inmunosupresión administrada a base de tacrolimus, micofenolato y prednisona aunado a un esquema de profilaxis adecuada tiene una menor frecuencia de infección o enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shapiro R., Sarwal M.: Pediatric Kidney Transplantation. *Pediatr Clin N Am*, 2010; 57: 393-400.
2. Padiyar A., Akoum F., Hricik D.: Management of the Kidney Transplant Recipient. *Prim Care Clin Office Pract*, 2008; 35:433-450.
3. Bataille et al: Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transplant Infectious Disease*, 2010; 12:480-488.
4. Fishman et al.: Introduction: Infection in solid organ transplant recipients. *American Journal of transplantation*, 2009; 9 (Suppl 4): S3-S6.
5. Fishman J., Issa N.C.: Infection in organ transplantation: Risk factors and evolving patterns of infection, *Infect Dis Clin N Am*, 2010; 24: 273-283.
6. Helanterä I., et al.: Viral impact on long-term kidney graft function, *Infect Dis Clin N Am*, 2010; 24: 339-371.
7. De Keyzer et al.: Human Cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update, *Am J Kidney Dis*, 2011; 58 (1): 118-126.
8. Cordero E., Casasola C., Ecarma R., Danguilan R.: Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors, *Transplantation Proceedings*, 2012; 44:694-700.
9. Kute V.B., Vanikar A.V., Shah P.R. et al.: Post renal transplant cytomegalovirus infection: study of risk factors, *Transplantation proceedings*, 2012; 44: 706-709.
10. Cukuranovic J. et al.: Viral infection in renal transplant recipients, *The Scientific World Journal*, 2012; 1-18.
11. Avery R.K.: Infectious disease following kidney transplant: core curriculum 2010, *Am Jour of kidney Dise*, 2010; 55(4): 755-771.
12. Farfan U., y col.: Comparación de las técnicas de reacción de polimerasa en cadena en tiempo real y antigenemia para detección de citomegalovirus en sangre de niños sometidos a trasplantes, *Rev Chil Infect*, 2011; 28 (2): 113-117.
13. Bordils A., y cols.: Carga viral y antigenemia de citomegalovirus en la monitorización de la profilaxis con valganciclovir en pacientes con trasplante renal, *Rev Esp Quimioterap*, 2005; 18(3): 226-229.
14. Karam G., Kälble T., Alcaraz A., et al: Guidelines on renal transplantation, *EAU*, 2012; 53-67.
15. Vaudry W., et al: Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients, *American Journal of Transplantation*, 2009; 9: 636-643.
16. Pilmore H., Puseell B., Goodman D., KHA-CARI Guideline: Cytomegalovirus disease and kidney transplantation, *Nephrology*, 2011; 16: 683-687.
17. Manuel O. et al.: Efficacy and safety of universal valganciclovir prophylaxis combined with a tacrolimus/mycophenolate-based regimen in kidney transplantation, *Swiss Med WKLY*, 2007; 137: 669-676.
18. Avidan Y.P., et al.: Selective low dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease following kidney transplantation, *Journal of Infection*, 2008; 57: 236-240.

19. Li et al.: Efficacy and safety of thymoglobulin induction as an alternative approach for steroid-free maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation, *Transplantation*, 2010; 90 (12): 1516-1520.
20. Chavers B.M. et al.: Pediatric kidney transplantation using a novel protocol of rapid (6-day) discontinuation of prednisone: 2 year results, *Transplantation*, 2009; 88 (2): 1-13.
21. Nafar et al.: Sirolimus versus calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy in kidney transplantation, *IJKD*, 2012; 6 (4): 300-306.
22. Koo S. et al.: Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents, *Infect Dis Clin N Am*, 2010; 24: 285-306.
23. Gennarini A., et al.: Perioperative minimal induction therapy: a further step toward more effective immunosuppression in transplantation, *Journal of transplantation*, 2012; 1-7.
24. Emery V.C. et al.: Immunotherapy and vaccination after transplant: the present, the future, *Infect Dis Clin N Am*, 2010; 24: 515-529.
25. Julián M.A. et al.: Frecuencia de infección y enfermedad por citomegalovirus y factores de riesgo para su desarrollo en pacientes pediátricos con trasplante renal, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(4):355-366.





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina



Tipo de terapia inmunosupresora y su relación con el desarrollo de infección o enfermedad por citomegalovirus en pacientes pediátricos con trasplante renal
RECOLECCION DE DATOS: PROTOCOLO DE ESTUDIO

- 1. Nombre del paciente:
2. Número de Afiliación:
3. Edad:
4. Género:
5. Etiología de la insuficiencia renal terminal:

Table with 5 columns: GMN crónica, GMN focal y segmentaria, GMN membrano proliferativa, Malformación estructural de la vía urinaria, Alteraciones funcionales de la vía urinaria. Includes sub-rows for Riñones poliquísticos, Enfermedad hereditaria, and Otras.

- 6. Clasificación de riesgo: ALTO HABITUAL BAJO
7. Año del trasplante renal: 2008 2009 2010 2011 2012
MES:

- 8. Tipo de donador: VIVO RELACIONADO CADÁVER
9. Estado serológico: DONADOR RECEPTOR

10. Tipo de terapia inmunosupresora:
Inducción: SI NO Fármaco: dosis

Mantenimiento (dosis):

Observaciones:

11. Profilaxis: SI NO  
Fármaco, dosis, tiempo de administración: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

12. Infección o enfermedad por CMV:

Sospecha de infección por CMV	Infección activa por CMV	Enfermedad por CMV
Enfermedad con invasión a tejidos	Rechazo de órgano trasplantado debido a la infección por CMV	Mortalidad asociada por CMV

Paraclínicos (pruebas confirmatorias): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

13. Observaciones: \_\_\_\_\_  
Tiempo seguimiento: \_\_\_\_\_  
Estado de injerto \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_