



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO Y DEL  
TRATAMIENTO ANTICIPADO EN LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS  
EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO DE POSGRADO  
EN NEFROLOGÍA PEDIATRICA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. LILIAN REYES MORALES**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH**

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

**ASESOR METODOLOGICO  
DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE**

**MEXIDO, D.F. ENERO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO Y DEL  
TRATAMIENTO ANTICIPADO EN LA INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS  
EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL**



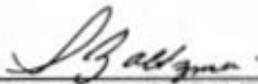
---

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS.  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA.



---

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA  
TUTOR DE TESIS



---

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA  
TUTOR DE TESIS



---

DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE  
ASESOR METODOLÓGICO

## AGRADECIMIENTOS

A Papa y Mama con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento

A mis hermanos Griselda y Mauricio, por todo su apoyo, amistad, amor fraternal y los sueños que hemos compartido.

Al amor de mi vida, Danny, sin tu ayuda, entrega, apoyo y motivación nunca hubiera terminado la tesis.

A mi maestro Dr. Zaltzman, que en este andar por la vida, influyo con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, gracias por permitirme ser su aprendiz.

A mis profesores, en especial a Dr. García La Puente, Dra Bojorquez por su cariño, comprensión y constante estímulo

A Ernesto y Eloise a quienes jamás encontraré la forma de agradecer el cariño, y apoyo brindado en los momentos buenos y malos de mi vida.

Siembra un pensamiento y cosecharás un acto;  
Siembra un acto; y cosecharás un hábito;  
Siembra un hábito y cosecharás un carácter;  
Siembra un carácter y cosecharas un destino.

**Charles Reade**  
Novelista inglés

## INDICE

I.	Resumen.....	5
II.	Pregunta de Investigación.....	6
III.	Marco Teórico.....	6
	a. Características del Virus de Inclusión Citomegálica.....	6
	b. Infección por Citomegalovirus en el Trasplante de Órganos Sólidos.....	7
	c. CMV y Enfermedad en el Trasplante.....	8
	d. Presentación Clínica del Citomegalovirus.....	9
	e. Diagnóstico y Seguimiento.....	9
	f. Tratamiento.....	9
	i. Tratamiento anticipado.....	9
	ii. Profilaxis.....	10
	g. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría.....	13
IV.	Planteamiento del Problema.....	13
V.	Justificación.....	13
VI.	Objetivos.....	14
	a. Objetivo General.....	14
	b. Objetivo Primario.....	14
	c. Objetivos Secundarios.....	15
VII.	Hipótesis.....	15
VIII.	Material y Método.....	15
IX.	Financiamiento.....	22
X.	Recursos Humanos.....	22
XI.	Análisis Estadístico.....	23
XII.	Consideraciones Éticas.....	23
XIII.	Factibilidad .....	23
XIV.	Cronograma de Actividades.....	24
XV.	Resultados.....	25
XVI.	Discusión .....	29
XVII.	Conclusión.....	31
XVIII.	Bibliografía.....	32
XIX.	Anexos.....	37

## I. RESUMEN:

**ANTECEDENTES.** La infección por virus de inclusión citomegálica (ICMV) constituye la infección más frecuente en pacientes trasplantados renales con terapia inmunosupresora con una incidencia del 30-80%. La enfermedad puede producirse por activación de un virus latente o por diseminación sistémica de un virus activo. Las presentaciones clínicas son la neumonía, un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, retinitis, superinfecciones y puede desencadenar episodios de rechazo. Existen dos conductas terapéuticas: *tratamiento anticipado* (seguimiento preventivo) y la profilaxis. El *tratamiento anticipado* consiste en monitorizar de forma periódica mediante técnicas diagnósticas como la antigenemia pp65 o la carga viral para citomegalovirus; si las pruebas son positivas, se inicia un tratamiento hasta negativización de la prueba y resolución clínica. En la profilaxis se administra un fármaco antiviral post trasplante por 100 días. Existen controversias en el tratamiento del citomegalovirus con ambos esquemas; en el tratamiento anticipado se puede presentar la enfermedad clínica, no esta esclarecida la eficiencia para prevenir el rechazo y la disfunción del injerto y se necesita monitorizar frecuentemente el virus. En la profilaxis, se puede presentar resistencia a los antivirales en caso de que se presente la enfermedad, después de concluir el tratamiento del antiviral, lo que ocurre hasta en un 30%

**OBJETIVOS.** Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico contra el tratamiento anticipado para citomegalovirus en pacientes que reciben un trasplante renal. **MATERIAL Y MÉTODO.** El estudio es un ensayo clínico que se realizará en niños del Instituto Nacional de Pediatría que reciban trasplante renal del 1 de febrero de 2012 al 31 de junio de 2017, se incluirán todos los pacientes trasplantados que acepten y firmen la carta de consentimiento y asentimiento, se excluirán niños con riesgo bajo para ICMV, enfermedad hepática y leucopenia previo a trasplante. Antes del trasplante los pacientes serán aleatorizados a recibir tratamiento profiláctico o tratamiento anticipado y serán seguidos por un año. La variable de desenlace primaria es los días de estancia hospitalaria y las secundarias son episodios de rechazo, reactivación del virus después de recibir tratamiento, resistencia a antivirales y eventos adversos relacionados a la enfermedad o al tratamiento antiviral. Se estimó que para el objetivo principal se necesitarían 25 pacientes por grupo.

**Análisis estadístico:** Para comparar los días de estancia hospitalaria con ambos esquemas de tratamiento se efectuará prueba de T de Student de muestras independientes o U de Mann-Whitney en caso de no tener distribución normal. Los eventos adversos relacionados tanto al tratamiento antiviral como a la enfermedad y los episodios de rechazo serán descritos y se harán comparaciones con pruebas para proporciones ( $\chi^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher).

**Consideraciones éticas.** Es una investigación con riesgo mayor al mínimo dado por la ICMV. Los pacientes recibirán cualquiera de los 2 esquemas de tratamiento que se utilizan.

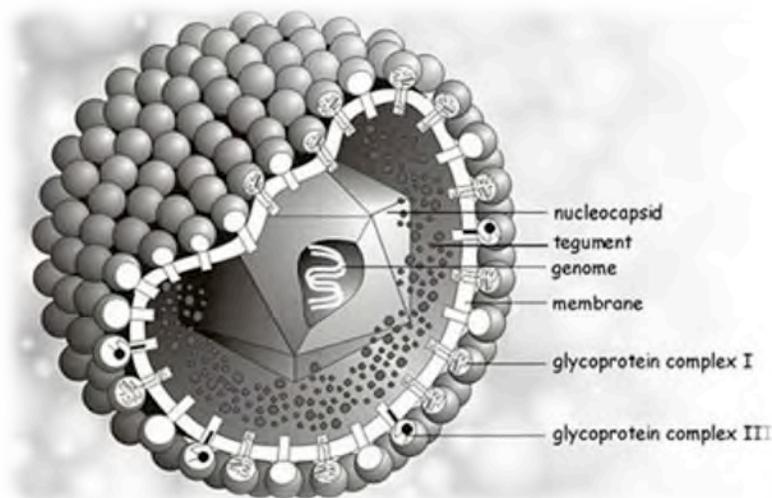
## II. PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Cuál es la eficacia y la seguridad del tratamiento contra citomegalovirus en pacientes trasplantados renales con el tratamiento anticipado y con el tratamiento profiláctico?

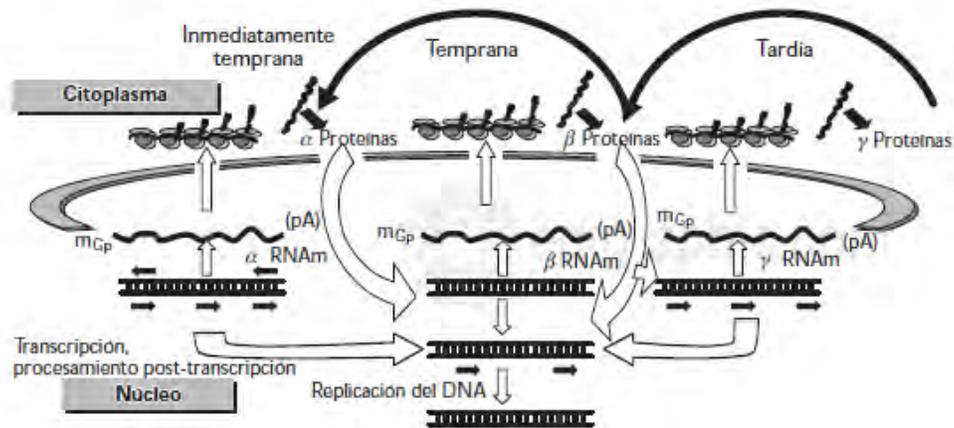
## III. MARCO TEORICO:

### CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA

El citomegalovirus pertenece a la familia de los Herpesviridae<sup>1</sup>, clasificado en la subfamilia de los Betaherpesvirinae<sup>2,3,4,5,6</sup> cuyas principales características son su ubicación latente en el huésped y su efecto citotóxico<sup>4</sup>. Los herpesvirus tienen la capacidad de persistir en sus huéspedes indefinidamente<sup>7</sup>, en forma de un episoma en el núcleo de las células que infecta<sup>8</sup>.



Posee un genoma que consta de una doble cadena de ADN<sup>1,2,6</sup>, y su expresión genética ocurre en tres pasos: inmediatamente temprana, temprana y tardía<sup>4</sup>. La expresión de los genes inmediatamente tempranos codifican para proteínas no estructurales, las cuales aparecen en el núcleo de una a tres horas después de la infección y permanecen presentes de forma latente<sup>9</sup>. La transcripción de los genes inmediatamente tempranos está involucrada en la replicación del ADN viral. Los productos de los genes tardíos codifican para proteínas estructurales virales, apareciendo en el núcleo y citoplasma seis a 24 horas después de la síntesis de ADN<sup>1,6</sup>.



## INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE DE ORGANOS SÓLIDOS

El citomegalovirus constituye la infección más frecuente en pacientes trasplantados con terapia inmunosupresora<sup>2,5,10,11,12</sup> con una incidencia del 30-80%<sup>6,10,13,14</sup> (dependiendo del órgano trasplantado y del grado de inmunosupresión)<sup>4</sup>, presentándose comúnmente con un amplio rango de manifestaciones clínicas, las cuales se observan dentro de los primeros 100 días después de realizado el trasplante renal<sup>9,15,16</sup>. En la patogénesis de la enfermedad por citomegalovirus se debe tener en cuenta: la activación del virus latente<sup>1,7,9,17,18,19,20</sup>, la diseminación sistémica del virus activo que se replica y el control del virus<sup>2,6</sup> fundamentalmente mediante las células T citotóxicas ligadas al complejo mayor de histocompatibilidad, específicas contra él<sup>3,4,5,6,10,14,21</sup>. Con el advenimiento de nuevas terapias inmunosupresoras, la frecuencia de rechazo ha disminuido, sin embargo ha aumentado las complicaciones del tratamiento, principalmente la infección por CMV. No todos los pacientes con trasplante renal tienen el mismo riesgo de desarrollo de infección o enfermedad por citomegalovirus<sup>22</sup>. El principal factor de riesgo de enfermedad por citomegalovirus en el trasplante de órgano sólido es el trasplante de un donador seropositivo (D+) a un receptor seronegativo (R-)<sup>7,10,12,18,23</sup>. También se consideran de alto riesgo los pacientes que reciben anticuerpos anti-linfocitarios, como los anticuerpos policlonales anti-linfocitarios o anti-timocíticos o los anticuerpos monoclonales OKT3<sup>2,5,24,25</sup>. Estos preparados contienen anticuerpos citotóxicos contra antígenos expresados en los linfocitos humanos y produce una depleción de células T, y una liberación de citocinas, mayoritariamente de factor de necrosis tumoral, lo que genera la reactivación de infecciones.<sup>14,20,21</sup>

**TABLA 1. TIPOS DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS**

<b>Riesgo Alto</b>	<b>Riesgo Habitual</b>	<b>Riesgo Bajo</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Donador IgG positivo</li><li>▪ Receptor IgG negativo</li><li>▪ Terapia con anticuerpos monoclonales, policlonales ó antitimocíticos independientemente de la serología</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Donador IgG positivo</li><li>▪ Receptor IgG positivo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Donador IgG negativo</li><li>▪ Receptor IgG negativo</li></ul>

En los individuos con trasplante de órgano sólido sin profilaxis antiviral la infección por CMV generalmente se manifiesta durante los primeros seis meses desde la cirugía del trasplante<sup>14</sup>. Existen tres tipos fundamentales de infección por citomegalovirus en los trasplantes de órganos: a) La primera, con punto de partida donante seropositivo y receptor seronegativo (incidencia alrededor de 60%), es el tipo de transmisión más común. b) La reactivación con punto de partida donante seropositivo o seronegativo y un receptor seropositivo (incidencia de 30%); c) La última, con donante y receptor seronegativos (incidencia de 10%). Los receptores seropositivos pueden tener reactivación del virus latente o pueden desarrollar superinfección por una cepa de citomegalovirus proveniente del órgano del donador. Se ha reportado que del 60 a 100% de los receptores de trasplante renal de alto riesgo, desarrollan infección por citomegalovirus, dependiendo del tipo de inmunosupresión utilizada en el tratamiento<sup>20</sup>.

#### CMV Y ENFERMEDAD EN EL TRASPLANTE

La asociación entre rechazo, inmunosupresión e infección por citomegalovirus puede enmarcarse en el tiempo<sup>14,23</sup>. Cronológicamente, entre la segunda y la tercera semana postrasplante se encuentra el periodo de mayor incidencia de rechazo de causa inmunológica en este tipo de pacientes<sup>24,25,28,29</sup>. Los síntomas clínicos y los datos de laboratorio asociados con la infección por citomegalovirus son la fiebre prolongada, leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica y aumento de las transaminasas. Pueden encontrarse también alteraciones inmunológicas importantes que determinan cambios en la inmunidad celular y daño celular renal secundario. La infección por citomegalovirus puede desencadenar enfermedad en el órgano trasplantado, teniendo como principal complicación el rechazo agudo del injerto, glomerulopatía y lesión vascular, condicionando incremento de la morbimortalidad<sup>1,2,23,30,31</sup>.

## PRESENTACION CLINICA DEL CITOMEGALOVIRUS

Las presentaciones clínicas son la neumonía por citomegalovirus, un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, retinitis, superinfecciones (condicionadas por la inmunosupresión), infecciones del sistema nervioso central<sup>4,6,8</sup>. La infección grave diseminada se caracteriza por la presencia de calcificaciones intracerebrales, hepatoesplenomegalia, púrpura, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, apnea y diversos deterioros estructurales y funcionales de órganos.

## DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO

El diagnóstico y seguimiento de la infección por citomegalovirus en pacientes postrasplante renal, debe ser altamente sensible para detectar la infección de forma temprana y evitar su elevado potencial de morbimortalidad y su mayor necesidad de atención hospitalaria<sup>1,26,30,31</sup>. La leucopenia es el mejor marcador para evaluar el riesgo de alguna infección agregada<sup>1,4,18,33</sup>. Otro marcador es la proporción de las subpoblaciones de células T circulantes (descenso en las células CD4+ e incremento de CD8+).

La serología de citomegalovirus se utiliza para determinar el estatus donador-receptor, detectando antígenos o ácidos nucleicos del citomegalovirus para el diagnóstico de infección aguda. Debido a que la infección por citomegalovirus después del trasplante es usualmente sistémica, la sangre periférica es la mejor para el análisis; muchas son las técnicas que pueden aplicarse a las muestras de sangre, incluyendo el ensayo de antigenemia pp65<sup>34,35</sup>, los ensayos cualitativos y cuantitativos por reacción en cadena de la polimerasa<sup>22,28,29,34</sup>, la captura híbrida de ADN de citomegalovirus y la secuencia de ácidos nucleicos basada en el ensayo de amplificación para el ARNm de citomegalovirus en sangre<sup>2,6,11,26</sup>. La localización de la infección puede ser diagnosticada por biopsia del tejido involucrado, con histopatología para detectar las inclusiones características por citomegalovirus, las cuales, de ser necesario, pueden ser confirmadas mediante inmunohistoquímica<sup>11,21</sup>. En el Instituto Nacional de Pediatría contamos con los siguientes métodos de diagnóstico: principalmente las serologías IgG e IgM y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, aunque también el diagnóstico se puede llevar a cabo histopatológicamente (biopsias renales) y en búsqueda de inclusiones citoplasmáticas en orina.

## TRATAMIENTO

Para prevenir la infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado hay dos conductas: tratamiento anticipado (seguimiento preventivo) y la profilaxis<sup>16,18,28,31</sup>

- Tratamiento anticipado:

El tratamiento anticipado consiste en monitorizar de forma periódica mediante técnicas diagnósticas como la antigenemia pp65 o la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa<sup>35</sup> para detectar la presencia de citomegalovirus. Si las

pruebas son positivas, a partir de un punto de corte definido, variable según el tipo de trasplante y la técnica de diagnóstico utilizada, se inicia un tratamiento antiviral hasta negativización de la prueba y resolución clínica<sup>31</sup>.

La aparición de un fármaco oral como el Valganciclovir, con una buena biodisponibilidad oral<sup>29,32,35,36</sup>, ha permitido adoptar esta medida en los grupos de menor riesgo de infección o enfermedad por citomegalovirus como es el grupo de D+/R+ y que no reciben anticuerpos anti-linfocitarios (en inducción o tratamiento del rechazo)<sup>2</sup>. Mostrando efectos beneficiosos en la evolución del injerto y en la supervivencia del paciente<sup>14</sup>. Es menos costoso que la profilaxis ya que menos pacientes reciben tratamiento<sup>23,30,32</sup>. La exposición al fármaco es de menor duración, por lo que la toxicidad asociada al tratamiento y el riesgo de aparición de resistencias antiviral es menor. También la presencia de una viremia de bajo grado permite la reconstitución inmune frente al citomegalovirus.

Entre sus inconvenientes está la necesidad de monitorización frecuente, utilizando técnicas diagnósticas sensibles, y el buen cumplimiento del paciente en el seguimiento periódico. También, aun no esta aclarada la eficacia de esta medida para prevenir los efectos indirectos producidos por la replicación asintomática del citomegalovirus como el riesgo de rechazo y la disfunción del injerto<sup>2</sup>. Utilizando Ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12 h) ajustado a función renal, durante 2 semanas y monitorizar), así como Valganciclovir vía oral 900mg cada 12 horas ajustada a función renal. Antes de suspender el tratamiento los parámetros de replicación deben ser negativos o presentar al menos una clara reducción del título, aunque es frecuente que los valores de la reacción en cadena de la polimerasa para citomegalovirus se mantengan positivos más tiempo que las determinaciones de antigenemia. La decisión del tratamiento empleado para prevenir la infección por citomegalovirus puede adaptarse al riesgo del paciente, escogiendo aquella medida preventiva que resulte más eficaz y segura para el paciente y que, al mismo tiempo, le disminuya también riesgos de toxicidad y exposición prolongada innecesaria.

#### - Profilaxis:

En la profilaxis se administra un fármaco antiviral de forma continua durante el periodo de mayor riesgo tras el trasplante (100 días)<sup>25,28,31,34</sup>. Se relaciona con riesgo de enfermedad tardía por citomegalovirus (después de finalizar la profilaxis) y el riesgo de desarrollo de resistencia a Ganciclovir por la exposición prolongada a antivirales<sup>8,23,35</sup>.

En las recomendaciones elaboradas por GESITRA-SEIMC y RESITRA en 2005 sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados se recomienda la utilización de profilaxis en el paciente de alto riesgo y en el paciente con tratamiento con sueros anti-linfocíticos<sup>9</sup>, debiendo administrar la profilaxis con Valganciclovir oral, 900 mg al día o Valganciclovir oral, 2 g cada 6 horas, o Ganciclovir intravenoso, 6 mg/kg/día, si el paciente no tolera la vía oral, hasta completar 100 días postrasplante, todos ellos ajustados a función

renal<sup>16,25,27,34,35,37</sup>. Una dosis diaria única de Valganciclovir de 900 mg vía oral proporciona unos niveles plasmáticos comparables a los conseguidos con 5 mg/kg de Ganciclovir intravenoso<sup>14,36</sup>. La biodisponibilidad del Valganciclovir es hasta 10 veces más alta que la del Ganciclovir oral, lo cual contribuye a disminuir los casos de resistencia al Ganciclovir que pueden ocurrir cuando hay una baja exposición a la droga<sup>2,7,37</sup>. Una dosis diaria de Valganciclovir ha demostrado ser tan clínicamente efectiva y bien tolerada como el Ganciclovir oral dos veces al día en la prevención de la infección por citomegalovirus en los receptores de alto riesgo<sup>7,38</sup>. En pacientes tratados con sueros anti-linfocíticos se recomienda la utilización de Ganciclovir intravenoso a dosis de 5 mg/kg/día, ajustado a la función renal al menos durante 2 semanas durante el tratamiento con sueros anti-timocíticos o con anticuerpos anti-CD202 .

Aunque la profilaxis para infección por citomegalovirus se recomienda para pacientes de alto riesgo<sup>7,16,23,39</sup>, y la terapia preventiva se considera aceptable para los pacientes con riesgo habitual ó bajo, aún existe controversia en cuanto a la eficacia relativa de las estrategias preventivas y profilácticas debido a la resistencia de la infección por citomegalovirus en receptores de trasplante. Se ha demostrado el surgimiento de la enfermedad (con una media de 20 días después) tras el cese del tratamiento profiláctico de hasta el 30%, así como un incremento de la carga vírica, en los pacientes con alto riesgo para infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales. Los pacientes con bajo riesgo pueden continuar con carga viral para citomegalovirus negativa hasta por 12 semanas sin la presencia de la enfermedad hasta en un 70% y el resto presentan carga viral positiva. Algunos estudios coinciden en que con el tratamiento profiláctico existe una disminución de la incidencia y severidad de la infección por citomegalovirus así como el número de la intensidad de los episodios de rechazo agudo y de las infecciones bacterianas y fúngicas, disminuyendo el número de fallecimientos de los pacientes. Pero dentro de los efectos secundarios más importantes del uso del Ganciclovir y del Valganciclovir esta la neutropenia, anemia, inhibición de la espermatogénesis con la subsecuente esterilidad, neurotoxicidad y efectos carcinogénicos, teratogénicos y mutagénicos, por lo que se debe de evaluar riesgo-beneficio de dicho tratamiento.<sup>1,10,16,23,31</sup>

**Tabla 2. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO PARA CITOMEGALOVIRUS**

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>CONTRAINDICACIONES Y/O REACCIONES ADVERSAS</b>
<p><b>Ganciclovir</b> Nucleósido análogo de la 2´deoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus del herpes.</p>	<p>No en neutropenia No en Aclaramiento&lt;10ml/min No se recomienda utilizarlo con zidovudina ya que causa neutropenia</p>
<p><b>Valganciclovir</b> Éster L-valílico (pro-fármaco del Ganciclovir)</p>	<p>Ajustar la dosis, vigilar nivel sérico de creatinina. Altamente teratogéno Causa neutropenia</p>
<p><b>Foscarnet</b> Inhibe la ADN-polimerasa y la transcriptasa inversa viral.</p>	<p>Ajustar la dosis en insuficiencia renal. Administración muy lenta, únicamente intravenosa, de preferencia en catéter central. Desequilibrio hidroelectrolítico: Hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokalemia. Efecto nefrotóxico aditivo con: aminoglucósidos, anfotericina B, Ciclosporina A, ritonavir, saquinavir.</p>

Cuando hay enfermedad por citomegalovirus la antigenemia disminuye después de la primera semana de tratamiento con el antiviral, con una eliminación del virus aproximadamente de 34 días (28-82 días)<sup>40</sup>, pudiendo haber recurrencia de la enfermedad de hasta un 45%<sup>25,23,40,41</sup>, a pesar de una buena exposición al antiviral<sup>23,25,29,40,41</sup>.

Algunos estudios han sugerido que la administración de gamaglobulina poli-inmune puede disminuir la severidad de las infecciones por citomegalovirus, en receptores de trasplante renal que desarrollan una reactivación de la enfermedad a pesar de contar con anticuerpos anti-citomegalovirus<sup>2,41</sup>. Así mismo no se ha demostrado que la combinación de doble terapia antiviral con altas dosis de Ganciclovir más Foscarnet sea superior a la monoterapia con Ganciclovir para controlar la replicación viral del citomegalovirus<sup>42</sup>.

Aún existen controversias en el tratamiento del citomegalovirus con ambos esquemas; en el tratamiento anticipado la exposición al fármaco puede provocar toxicidad y riesgo de resistencia antiviral con presencia de viremia de bajo grado, teniendo como inconvenientes principales la necesidad de monitorización frecuente, además de que no esta esclarecida la eficiencia para prevenir el rechazo y la disfunción del injerto. En la profilaxis, se puede presentar resistencia a la infección, manifestando la enfermedad hasta en un 30% después de concluir el tratamiento del antiviral. La replicación viral también produce efectos indirectos tales como rechazo agudo y crónico del órgano trasplantado, potenciación de la inmunosupresión, desarrollo de infecciones por otros microorganismos

oportunistas, incremento en las tasas de mortalidad<sup>19,23,32</sup> y aumento de los costes sanitarios (por incremento en el tiempo de estancia hospitalaria, resistencia antimicrobiana así como el tratamiento para el rechazo del injerto)<sup>1,7,30,32</sup>.

## **EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

En el Instituto Nacional de Pediatría se han realizado 379 trasplantes renales del año 1971 a la fecha, de los cuales el 11.6% (44 pacientes) presentaron enfermedad por citomegalovirus, de estos, el 54.5% (24 pacientes) eran de alto riesgo para infección por citomegalovirus, el 6.8% (3 pacientes) eran de riesgo habitual, el 34% (15 pacientes) eran de riesgo bajo, y por último al 0.5% (2 pacientes) no se le realizó serología en el donador. De los pacientes con alto riesgo para infección por citomegalovirus, al 29.5% (13 pacientes) se le dio profilaxis con Ganciclovir, de estos, el 15.3% (2 pacientes) presentaron la enfermedad; se han administrado tres esquemas de tratamiento antiviral, el primero a base de Ganciclovir y Valganciclovir (75%), el segundo solo con Ganciclovir (13.6%) y el tercero con Aciclovir (4.5%), a un cuarto grupo no se le dio ningún tratamiento (6.8%). De los pacientes que recibieron tratamiento antiviral el 14.6% (6 pacientes) presentaron leucopenia y trombocitopenia.

Actualmente se realizan en promedio 20 trasplantes renales, la mayoría de donador vivo relacionado.

## **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El citomegalovirus constituye la infección más frecuente en pacientes trasplantados renales con terapia inmunosupresora, estos pacientes pueden presentar fiebre prolongada, alteraciones hematológicas, inmunológicas y hepáticas, superinfecciones, glomerulopatía, lesión vascular, rechazo agudo y rechazo crónico del injerto renal. Se manifiesta en los primeros 6 meses después del trasplante en ausencia de profilaxis, con un pico de incidencia máximo en la segunda y tercer semana post-trasplante renal. Actualmente se utilizan 2 esquemas de tratamiento: el tratamiento anticipado (seguimiento preventivo) y la profilaxis<sup>1</sup>. Tratamiento anticipado, consiste en monitorizar de forma periódica mediante técnicas diagnósticas para detectar la presencia de citomegalovirus, si las pruebas son positivas, se inicia un tratamiento antiviral hasta negativización de la prueba y resolución clínica<sup>2</sup>. Profilaxis, en el que se administra un fármaco antiviral de forma continua durante el periodo de mayor riesgo tras el trasplante (100 días).

El tratamiento anticipado ha mostrado efectos beneficiosos en la evolución del injerto y en la supervivencia del paciente, es menos costoso que la profilaxis ya que menos pacientes reciben tratamiento, la exposición al fármaco es de menor duración, teniendo como inconvenientes principales la necesidad de monitorización frecuente y el riesgo de desarrollar la enfermedad, además de que no esta esclarecida la eficacia para prevenir el rechazo y la disfunción del injerto.

En la profilaxis existe una disminución de la incidencia y severidad de la infección por citomegalovirus así como el número e intensidad de los episodios de rechazo agudo y de las infecciones bacterianas y fúngicas, disminuyendo el número de fallecimientos de los pacientes; tiene el inconveniente de que se puede presentar resistencia a los antivirales usados, la toxicidad puede ser mayor, y la enfermedad se puede presentar hasta en un 30% después de concluir el tratamiento del antiviral. La replicación viral también produce efectos indirectos tales como rechazo agudo y crónico del órgano trasplantado, potenciación de la inmunosupresión, desarrollo de infecciones por otros microorganismos oportunistas, incremento en las tasas de mortalidad y aumento de los costes sanitarios (por incremento en el tiempo de estancia hospitalaria).

## **V. JUSTIFICACION:**

La infección y enfermedad por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante renal es una complicación que afecta la evolución y supervivencia del paciente. Por lo que se han utilizado estrategias para disminuir el riesgo de infección con antivirales en forma preventiva y/o profiláctica; no obstante, esto implica utilizar medicamentos no exentos de efectos adversos y toxicidad, aumento en el costo económico, desarrollo de resistencia al antiviral y un aumento de la incidencia de enfermedad por citomegalovirus de presentación tardía.

Hoy en día no existe un concepto uniforme para decidir que tipo de esquema de tratamiento es el mejor, por lo que consideramos realizar este estudio que nos ayudaría a establecer que esquema de tratamiento utilizar en los pacientes que reciben un trasplante renal.

## **VI. OBJETIVOS:**

### **i. OBJETIVO GENERAL**

- Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico contra el tratamiento anticipado para citomegalovirus en pacientes que reciben un trasplante renal.

### **ii. OBJETIVO PRIMARIO**

- Comparar los días de estancia hospitalaria en el primer año postrasplante renal en los pacientes que reciben tratamiento profiláctico contra los que reciben tratamiento anticipado.

### **iii. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Comparar los eventos adversos relacionados al tratamiento antiviral en los pacientes que reciben tratamiento profiláctico contra los que presentan los pacientes que reciben tratamiento anticipado.
- Comparar los eventos adversos relacionados a la enfermedad en los pacientes que reciben tratamiento profiláctico contra los que presentan los pacientes que reciben tratamiento anticipado.
- Comparar los episodios de rechazo en los pacientes que reciben tratamiento profiláctico contra los que presentan los pacientes que reciben tratamiento anticipado.
- Describir la reactivación del virus después de finalizar ambos esquemas de tratamiento.
- Describir la resistencia del CMV a los fármacos antivirales con cada uno de los esquemas de tratamiento.

### **VII. HIPÓTESIS:**

Se estima que los pacientes que reciben tratamiento anticipado y que presentan la enfermedad, requieren en promedio  $59 \pm 15$  días de estancia intrahospitalaria durante el primer año después del trasplante renal, mientras que los pacientes que reciben tratamiento profiláctico y que presentan la enfermedad requieren en promedio  $22 \pm 14$  días de estancia intrahospitalaria en el primer año post-trasplante renal. En los pacientes que presentan solo la infección por citomegalovirus no se esperaría encontrar diferencias, requiriendo en ambos un promedio de  $18 \pm 5$  días. Por otra parte, se estima que con ambos tratamientos, la enfermedad se presenta en 19% de los pacientes.

### **VIII. MATERIAL Y METODO:**

- TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado de brazos paralelos, ciego simple.
- POBLACION OBJETIVO: Niños que reciben trasplante renal
- POBLACION ELEGIBLE: Niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de febrero de 2012 al 31 de junio de 2017.
- CRITERIOS DE SELECCIÓN:
- CRITERIOS DE INCLUSION:
  - Menores de 18 años.
  - Cualquier sexo.
  - Que acepten participar en el estudio y que sus padres firmen la carta de Consentimiento Informado y que los pacientes firmen la carta de Asentimiento informado si son igual o mayores de 12 años.

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:
  - Riesgo bajo (D-/R-) para infección por citomegalovirus.
  - Diagnóstico de Hepatitis B o C.
  - Transaminasas superiores al doble de los valores normales de laboratorio.
  - Seropositivos para el virus de la Inmunodeficiencia humana.
  - Leucopenia persistente previa al trasplante (menor de 4000 leucocitos/mm<sup>3</sup>).
  - Embarazo o pacientes que planean embarazarse.
  - Pacientes o familiares que a juicio del médico no puedan seguir las indicaciones médicas o no puedan asistir a las visitas programadas.

- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:
  - Pacientes sin posibilidad de continuar con seguimiento o que abandonen el tratamiento.
  - Pacientes que retiren el consentimiento.
  - Pacientes que no tengan apego a las indicaciones médicas y que no asistan a las visitas programadas.

Nota. Estos pacientes serán analizados hasta el tiempo en que contribuyeron al estudio y se describirá la razón de la eliminación.

- VARIABLE DE DESENLACE PRIMARIA:

Días de estancia hospitalaria durante el primer año postrasplante y atribuibles al tratamiento antiviral o a la enfermedad por virus de inclusión citomegálica.

- VARIABLES DE DESENLACE SECUNDARIAS:
  - Episodios de rechazo agudo y crónico.
  - Reactivación del virus después de finalizar ambos esquemas de tratamiento.
  - Resistencia del Citomegalovirus a los fármacos antivirales con cada uno de los esquemas de tratamiento.

- PARÁMETROS DE SEGURIDAD:
  - Eventos adversos relacionados al tratamiento antiviral.
  - Eventos adversos relacionados a la enfermedad.

- TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Tomando en cuenta la fórmula para cálculo de tamaño de la muestra para variables numéricas y considerando: error  $\alpha$  de .05, error  $\beta$  de .1, desviación estándar de 15 y un tamaño de las diferencias de 37 días<sup>30</sup>, se obtienen.

$$n=2(Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})^2 * s^2 / d^2$$

$$n = 2 (1.96+1.28)^2 * 15^2 / 37^2 = 4 \text{ pacientes}$$

Dado que las diferencias solo se notaran en los que presentan la enfermedad y que ésta solo se presenta en 19% de los pacientes, se necesitaría 21 pacientes, más 20% por posibles pérdidas al seguimiento equivale a 25 pacientes por grupo.

- VARIABLES DEL ESTUDIO

<b>VARIABLES DEL ESTUDIO</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Numérica Continua	1. Años cumplidos
Género	Características biológicas de un hombre o mujer.	Dicotómica Categoría	1. Femenino 2. Masculino
Tipo de Donador	Persona que efectúa la donación del riñón.	Dicotómica Categoría	1. Vivo 2. Cadavérico
Riesgo de presentar la infección	Tipo de riesgo para presentar la infección por inclusión citoplasmática.	Dicotómica Categoría	1. Riesgo Habitual 2. Riesgo Alto
Fecha de Trasplante	Tiempo en que se realizó el trasplante.	Fecha	1. Fecha
Leucocitos	Tipo de células de sangre, incoloras, esféricas, que forma parte de los sistemas de defensa celular e inmunológico del organismo.	Ordinal	1. Normal. Leucocitos de 4000-10000 /uL. 2. Leucocitosis. Leucocitos más de 10000 /uL. 3. Leucopenia. Leucocitos menos de 4000 /uL.
Neutrófilos	Glóbulo blanco de tipo de granulocítico, cuya principal función es fagocitar y destruir a bacterias y participar en el inicio del proceso inflamatorio	Ordinal	1. Normal. Neutrófilos de 2000 a 6000 /uL. 2. Neutrofilia más de 6000 /uL 3. Neutropenia menos de 2000 /uL.

Hepatotoxicidad	Alteración en la función o estructura de cualquier componente anatómico del hígado.	Dicotómica Categorica	0. No 1. Si
Fecha de toma de muestras	Tiempo en el que se tomarán las muestras de laboratorio	Fecha	1. Fecha
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días de hospitalización relacionados a la terapia antiviral o a la enfermedad por CMV	Numérica Continua	1. Días.
Rechazo Agudo del injerto	Deterioro agudo de la función renal antes de los 3 meses post-trasplante	Dicotómica Categorica	0. No 1. Si
Rechazo Crónico del injerto	Pérdida progresiva de la función renal que comienza al menos 3 meses después del trasplante.	Dicotómica Categorica	0. No 1. Si
Insuficiencia Renal Aguda	Pérdida brusca de la función renal manifestada por incremento de la creatinina no relacionada al rechazo agudo.	Dicotómica Categorica	0. No 1. Si
Insuficiencia Renal Crónica	Pérdida progresiva, permanente e irreversible de la función renal, no relacionada al rechazo crónico.	Dicotómica Categorica	0. No 1. Si
Trombocitopenia	Disminución del número de plaquetas.	Dicotómica Categorica	0. No 1. Si
Anemia	Disminución de la concentración de hemoglobina o del número de glóbulos rojos o eritrocitos en el caudal sanguíneo.	Dicotómica Categorica	0. No 1. Si
Hematuria	Presencia de sangre en orina	Ordinal	0. No 1. Microscópica 2. Macroscópica
Infecciones interrecurrentes	Cualquier infección que presente el paciente, catalogándose como graves cuando requieran hospitalización	Nominal	Descripción de la infección.

Defunción		Dicotómica Categoría	1. No 2. Si
Tratamiento Antiviral	Administración de fármacos vía oral o intravenosa, con el objetivo de prevenir o tratar la infección por citomegalovirus.	Dicotómica Categoría	1. Tratamiento Profiláctico 2. Tratamiento Anticipado

## DEFINICIONES OPERACIONALES :

- **Infeción por Citomegalovirus:** Considerándose cuando se presente carga viral positiva con más de 10,000 copias.
- **Enfermedad por Citomegalovirus:** Considerándose cuando se presente carga viral positiva con más de 10,000 copias, así como la presencia de uno ó más de los siguientes signos: neumonitis, enfermedad hepática, hematuria, superinfecciones, trombocitopenia, neutropenia o leucopenia (Estas dos últimas no relacionadas a la administración de azatioprina o micofenolato de mofetilo).
- **Rechazo agudo del injerto:** Realizándose el diagnóstico ante NaU <20 mmol/L, incremento de la creatinina 0.5 mg/dL del nivel basal, dolor injerto renal, fiebre y oliguria (< 10ml/m<sup>2</sup>/hora).
- **Rechazo crónico del injerto:** Caracterizándose por la elevación progresiva, usualmente lenta, de la creatinina; algunas veces hay proteinuria y no se evidencia causa orgánica como por ejemplo obstrucción urinaria ni enfermedad recurrente en el trasplante.
- **Insuficiencia renal aguda:** pérdida rápida de la función renal, la cual da lugar a una retención de los productos residuales nitrogenados, acompañado por una disminución de la tasa de filtrado glomerular y que se descarta rechazo agudo del trasplante.
- **Insuficiencia renal crónica:** pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular a lo largo de un tiempo variable. Y que se descarta rechazo crónico del trasplante
- **Leucopenia:** leucocitos totales se encuentra por debajo de 4000 células por mm<sup>3</sup>.
- **Trombocitopenia:** número de plaquetas menor de 140.000 por mm<sup>3</sup>.
- **Anemia:** disminución de la concentración de hemoglobina mayor de 2 gramos del valor previo.

- **Hematuria:** la hematuria macroscópica se diagnostica con presencia de sangre en la orina haciéndola de color café o rojizo, corroborada por incontables eritrocitos en la orina. La hematuria microscópica se diagnostica con > 3 eritrocitos/uL.
- **Hepatotoxicidad:** incremento de las transaminasas al doble del límite superior normal del laboratorio, relacionado con la administración del medicamento. Se considerará cuando se tenga una AST por arriba de 120 UI/L y una ALT por arriba de 90 UI/L.

Nota. Todas las variables se registrarán en cada una de las visitas programadas o cuando la condición clínica del paciente lo amerite

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

PREVIO AL TRASPLANTE: Los pacientes que cumplan con los criterios de selección antes mencionados, serán sometidos a una aleatorización estratificada en bloques balanceados para asignarlos a tratamiento profiláctico o tratamiento anticipado. Los estratos serán: 1) Riesgo Alto y 2) Riesgo Habitual. (anexo 1)

POSTERIOR AL TRASPLANTE: En el caso del tratamiento profiláctico se iniciará Ganciclovir intravenoso por 15 días a dosis de 5-10mg/Kg/día (dependiendo del número de leucocitos), para posteriormente cambiar a Valganciclovir vía oral a dosis de 15-18 mg/Kg/día hasta completar 100 días (ambos medicamentos ajustados a la función renal).

En el tratamiento anticipado se examinará una primera carga viral en las primeras 2 semanas después del trasplante renal y en caso de ser negativa (menor de 10,000 copias), se realizará una carga viral cada mes por tres meses, después cada tres meses por 9 meses, para un total de 12 meses; en caso de ser positiva ya sea en la 1a determinación o en subsecuentes, -infección por citomegalovirus- (mayor de 10,000 copias) se iniciará tratamiento antiviral con Ganciclovir intravenoso a dosis de 10 mg/Kg/día (leucocitos normales o elevados); o a 5mg/Kg/día en caso de presentar leucocitos disminuidos; si el sujeto en estudio presentara neutrófilos menores a 1000  $10^3$ /uL, se suspenderá el tratamiento antiviral por 72 horas y se le administrará factor estimulante de colonias, para después iniciar nuevamente el Ganciclovir intravenoso a dosis de 5 mg/Kg/día; continuando vigilancia con toma de cargas virales cada quince días hasta su negativización, para posteriormente continuar cada mes por 3 meses seguidos, continuando con un seguimiento cada 3 meses hasta completar un año.

El tratamiento con el antiviral se dará durante los primeros 15 días con Ganciclovir intravenoso para lo cual el sujeto en estudio requerirá hospitalización, si presentara complicaciones continuaría con Ganciclovir hasta su egreso, en el caso contrario se cambiará el Ganciclovir intravenoso por Valganciclovir vía oral a dosis de 15-18 mg/Kg/día hasta completar 100 días (ambos medicamentos ajustados a la función renal).

*EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE:* Como parte de la rutina, los pacientes post-trasplantados renales permanecen en promedio hospitalizados 3 semanas, efectuando distintos exámenes de laboratorio con el fin de evaluar datos de rechazo del injerto, la aceptación del tratamiento inmunosupresor, así como los efectos adversos del procedimiento quirúrgico.

Cuando son dados de alta, los pacientes son citados 2 veces a la semana por dos semanas, después 1 vez a la semana por 2 semanas, continuando con 1 vez cada 15 días por 1 mes, después cada 3 semanas 1 vez y luego mensualmente durante 1 año. Esto con el fin de valorar la evolución del injerto renal, datos de rechazo, complicaciones quirúrgicas, infecciones, estado nutricional y respuesta a la inmunosupresión. En cada consulta se realiza la exploración física completa del paciente y el registro de los efectos adversos que pudieran presentarse

*DETERMINACIONES PARA CITOMEGALOVIRUS (IgG, IgM, y carga viral):* Para ambas ramas de tratamiento, la primera carga viral se tomará a las 2 semanas post-trasplante renal, para continuar con cargas virales cada mes por tres meses, en caso de reportarse negativa (menos de 10,000 copias) se continuará con la toma de carga viral cada tres meses hasta completar en total 12 meses. En caso de reportarse positiva (mayor de 10,000 copias) se continuará con toma de carga viral cada mes hasta su negativización, para posteriormente continuar con carga viral cada 3 meses hasta completar 12 meses.

*ESTUDIOS RELACIONADOS CON EL PROTOCOLO:*

- IgG para Citomegalovirus: Se efectuará a los 15 días del trasplante renal y posteriormente cada mes.
- IgM para Citomegalovirus: Se efectuará a los 15 días del trasplante renal y posteriormente cada mes.
- Carga viral
- Creatinina sérica: Se realizará cada mes.
- Transaminasas (AST y ALT): Se llevarán a cabo cada mes.
- Biometría hemática: Se realizará cada mes.
- Examen general de orina: Se efectuará cada mes.
- Sodio urinario: Se realizará cada mes.

*Nota.* En caso de que el paciente lo requiera, se efectuarán los exámenes de laboratorio o incluso gabinete de acuerdo a la rutina del servicio y al criterio del médico tratante.

- *EXPLORACIÓN FÍSICA:* Se realizará de acuerdo al protocolo de rutina del trasplante renal, para posteriormente continuar cada mes.
- *REGISTRO DE EFECTOS ADVERSOS:* Se llevarán a cabo en cualquier momento en el que el paciente los presente, y se evaluará la causalidad.
- *TRATAMIENTO CONCOMITANTE:* Se registrarán la totalidad de los medicamentos que esta tomando el paciente como parte de la rutina normal del trasplante renal.

#### **IX. FINANCIAMIENTO:**

- El medicamento será proporcionado por el Instituto Nacional de Pediatría. Con relación a los estudios y a las consultas se estima un costo de \$556 mensuales en la clasificación 3, para un total de \$6672. Como parte de la rutina normal de trasplante renal, se realizan otros exámenes de laboratorio y de gabinete, sin que tengan relación con el protocolo, en los cuales los costos serán cubiertos por el paciente.

#### **X. RECURSOS HUMANOS:**

- Investigador principal: Dr. Samuel Zaltzman Girshevich.
- Sub-investigadores: Dr. Francisco Javier Otero Mendoza, Dr. Silvestre García de la Puente, Dra. Patricia Díaz Anguiano, Dra. Lilian Reyes Morales (que es residente de nefrología, la cual participará durante su permanencia en el servicio de nefrología y posteriormente será substituida por otro u otros residentes de nefrología).

## **XI. ANALISIS ESTADISTICO:**

- Para comparar los días de estancia hospitalaria con ambos esquemas de tratamiento se efectuará prueba de T de Student de muestras independientes o U de Mann- Whitney en caso de no tener distribución normal.
- Los eventos adversos relacionados tanto al tratamiento antiviral como a la enfermedad y los episodios de rechazo serán descritos y se harán comparaciones con pruebas para proporciones ( $\chi^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher).
- La reactivación del virus y la resistencia del Citomegalovirus a los fármacos solo serán descritos ya que el tamaño de muestra no permitirá hacer comparaciones por la baja incidencia de éstas.

## **XII . CONSIDERACIONES ETICAS:**

El estudio seguirá los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México y se someterá a la aprobación del Comité de Investigación y del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Se considera que es una Investigación con riesgo mayor al mínimo sin embargo a futuro, permitirá elegir la mejor opción de tratamiento para prevención y tratamiento de la Infección/enfermedad por virus de inclusión citomegálica.

## **XIII. FACTIBILIDAD:**

En el Instituto Nacional de Pediatría se efectúan en promedio 20 trasplantes renales al año, estimándose que en 3 años se alcanzaría el tamaño de la muestra necesario para el objetivo primario, aunque se piensa continuar el estudio por 2 años más para poder comparar los eventos adversos y los episodios de rechazo con cada uno de los tratamientos.

#### **XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

##### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Octubre 2011	Noviembre 2011	Diciembre 2011
Investigación Bibliográfica	Investigación Bibliográfica	Investigación Bibliográfica. Entrega de protocolo de tesis
Enero 2012	Febrero del 2013 a Marzo del 2018	Abril 2012 a Junio del 2018
Sometimiento al Comité de Investigación y Ética	Recolección de Datos	Análisis de Resultados y Publicación.

## XV. RESULTADOS

De los pacientes trasplantados de Enero de 2013 a Diciembre 2013, 10 pacientes cumplieron con los criterios de selección y fueron incluidos en el estudio.

La edad promedio en el tratamiento anticipado es de  $11.80 \pm 3.63$  años y en el tratamiento profiláctico es de  $15.2 \pm 1.64$  años. Los días de estancia intrahospitalaria en el tratamiento anticipado tienen promedio de  $45.75 \pm 26.6$  días y en el tratamiento profiláctico  $31.60 \pm 16.2$  días. (Tabla 1.)

**Tabla 1. Características en el Tratamiento Anticipado y Tratamiento Profiláctico**

	Tratamiento Anticipado		Tratamiento Profiláctico	
	Promedio	Desviación Estándar	Promedio	Desviación Estándar
Edad	11.80	3.63	15.20	1.64
Días de Estancia	45.75	26.66	31.60	16.2

En la Tabla 2. Describimos los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo a la etiología de la insuficiencia renal que llevo al paciente a ser candidato para trasplante renal, la patología túbulo intersticial presento 7 casos (70%), glomeruloesclerosis focal y segmentaria el 10%, Lupus Eritematoso Sistémico 10% e hipoplasia renal presento el 10%.

**Tabla 2. Causas de Insuficiencia Renal Crónica**

Causas	Número
Tubulointersticial	7 (70%)
Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria	1 (10%)
Lupus Eritematoso Sistémico	1 (10%)
Hipoplasia Renal	1 (10%)

El tipo de donador mas frecuente en el Instituto Nacional de Pediatría es de donador vivo 70% y el donador cadavérico 30%. (Tabla 3.) De los cuales 5 pacientes se les administro tratamiento profiláctico y 5 pacientes se incluyeron en el tratamiento anticipado. Un paciente que estaba en tratamiento anticipado, fue eliminado del estudio debido a que presentó recidiva de la patología de base (glomeruloesclerosis focal y segmentaria), desarrolló insuficiencia renal crónica, y se retiró la inmunodepresión. Actualmente en tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis.

**Tabla 3. Tipo de Donador**

	Anticipado	Profiláctico	Total
Donador Vivo	3 (30%)	4 (40%)	7 (70%)
Donador Cadavérico	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)
Total	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)

Todos los pacientes incluidos se clasificaron de alto riesgo para adquirir infección por citomegalovirus postrasplante, independientemente de la serología del donador y del receptor; ya que en todos ellos se administraron anticuerpos monoclonales IL-2 como tratamiento inductivo durante el trasplante. (Tabla 4. Clasificación de Riesgo de acuerdo a Serología para CMV) .

**Tabla 4. Clasificación de Riesgo de acuerdo a Serología para CMV**

	Alto Riesgo por Uso de Basiliximab	Riesgo Alto	Riesgo Habitual	Riesgo Bajo
Donador Vivo	7 (70%)	3	4	0
Donador Cadavérico	3 (30)	*2	0	1
Infección por CMV	3 (30%)	**3		

\* 2 pacientes de un receptor cadavérico, de un mismo donador sin serología, ambas con serología negativa para IgG CMV previo al trasplante. Ambas líneas terapéuticas (profilaxis y anticipado) presentaron infección por CMV, con diferente evolución.

\*\* 3 pacientes presentaron infección por CMV, 2 de los cuales se mantenían en tratamiento anticipado, y el tercero en tratamiento profiláctico.

Durante el tiempo que se han mantenido en observación tres pacientes presentaron infección por citomegalovirus (Tabla 5.) de los cuales uno en tratamiento anticipado con riesgo alto, ya que el donador presentaba serología positiva para CMV y el receptor negativo presento a los 42 días la infección. Dos pacientes fueron receptores del mismo donador del cual no contamos con serología para CMV, ambos receptores eran negativas a serología de CMV; uno de ellos en tratamiento profiláctico presento infección a los 103 días posterior al trasplante, y el paciente en tratamiento anticipado presenta CMV a los días postrasplante.

**Tabla 5. Infección Por Citomegalovirus**

	Anticipado	Profiláctico	Total
Infección por CMV	2	1	3 (30%)

Al iniciar tanto el tratamiento profiláctico como el anticipado, se observaron ciertas complicaciones que a continuación describiremos detalladamente. La leucocitosis se observó en el 8 pacientes sin embargo se asocio principalmente al uso de esteroides por la fase de inducción y mantenimiento de el tratamiento de trasplante renal; únicamente en un paciente (12.5%) presento leucocitosis asociada a la infección de citomegalovirus, presentándola a los 4 días postrasplante renal con un pico máximo de  $72,000 \text{ } 10^3/\text{uL}$ .

La leucopenia se observa en el 20% de los pacientes los cuales se asocian al uso de Valganciclovir. El primer paciente presenta leucopenia severa así como neutropenia encontrándose dentro del grupo de tratamiento profiláctico, asociado a el uso de Valganciclovir por lo que se suspende el tratamiento a los 39 días de iniciado este. El segundo paciente en tratamiento anticipado, presento infección por CMV a los 42 días de postrasplante renal por lo que se inicia tratamiento presentado leucopenia secundaria a Valganciclovir a los 30 días de uso.

La neutropenia se observa en 3 pacientes (30%) asociado al uso de Valganciclovir; de los cuales dos se encontraban en tratamiento anticipado y se les

administra Valganciclovir por presentar infección de CMV y el otro se encontraba en tratamiento profiláctico; y uno lo presenta en el tratamiento anticipado.

La trombocitopenia se observó en ambas líneas de tratamiento, sin embargo no se asoció en ningún momento al uso de Valganciclovir o ganciclovir. Ninguno de los pacientes presentó trombocitopenia severa menor de 100,000 /uL.

La hematuria macroscópica se observó en el 90% de los pacientes de ambas líneas, sin embargo el 55% fue relacionado a complicaciones quirúrgicas postrasplante, 9% (1 paciente) presenta hematuria relacionado a recidiva de la patología de base y el 33% (3 pacientes) presentaron hematuria relacionada a la infección de citomegalovirus, se observa que se presenta antes de ser positiva la carga de CMV en ambas líneas del tratamiento.

La hepatotoxicidad se observó solo en el 10% de los pacientes de los cuales asociándose a complicaciones posterior al uso de Valganciclovir. No se realizó ningún cambio terapéutico, los cuales posteriormente se normalizaron. No se presentó ninguna defunción durante el estudio.

## XVI. DISCUSIÓN

Se observaron en un año 3 casos de enfermedad por citomegalovirus por CMV en 10 trasplantes renales, de acuerdo a NAPRTCS en paciente sin profilaxis, la frecuencia es entre 10 y 30% variando al centro hospitalario que reporta..

Con las nuevas terapias inmunosupresoras, la frecuencia de rechazo ha disminuido, sin embargo han aumentado las complicaciones del tratamiento, principalmente la infección por citomegalovirus. No todos los pacientes con trasplante renal tiene el mismo riesgo de desarrollo de infección o enfermedad por citomegalovirus. Dentro de nuestro grupo se clasifican los pacientes de acuerdo a su serología en bajo, habitual y de alto riesgo, a esta clasificación se le agrega el alto riesgo a todos aquellos que reciben anticuerpos monoclonales IL-2, como terapia de inducción. Los tres pacientes que presentaron la enfermedad por citomegalovirus, tenían serología negativa para el CMV, uno de ellos el donador era positivo, y en los otros dos se conoce la serología del donador que fue cadavérico y los tres recibieron basiliximab.

Las manifestaciones por enfermedad por citomegalovirus fueron hematuria, fiebre persistente, leucocitosis, ocasionando, estancia hospitalaria prolongada, en ocasiones asociada a súper infecciones por agentes oportunistas. Una paciente en tratamiento anticipado presento enfermedad por CMV, dentro de las dos primeras semanas, con cuadro clínico precedido de fiebre persistente, de difícil control y leucocitosis hasta de 72,000; agregándose infección por *Clostridium difficile*, con estancia intrahospitalaria prolongada (89 días posterior al trasplante). En los otros dos casos uno en tratamiento profiláctico y otro en tratamiento anticipado, no presentaron enfermedad por CMV severa, únicamente hematuria, la que precedió a la carga viral positiva.

Aparentemente el tratamiento profiláctico es mejor, ya que por una parte la enfermedad por citomegalovirus fue mas leve y los pacientes que recibieron tratamiento anticipado la estancia hospitalaria fue mayor.

Las complicaciones que fueron asociadas al uso de valganciclovir, o ganciclovir fueron leucopenia en 2 pacientes, aumento de la enzimas hepática en un paciente. Debido a la leucopenia se tuvo que disminuir la dosis de micofenolato o azatioprina, y en uno de ellos se tuvo que suspender la administración de ganciclovir. En ninguno de los casos con uso de antivirales se asocio trombocitopenia, rechazo agudo del injerto, rechazo crónico del injerto, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica, o muerte del paciente.

Hasta el momento, no ha habido resistencias al uso de ganciclovir o valganciclovir.

La infección y enfermedad por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante renal, es una seria complicación que afecta a la supervivencia del paciente y del injerto renal. Se han observado en diversos estudios que las presentaciones clínicas de enfermedad por citomegalovirus son neumonía por citomegalovirus, un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, retinitis, superinfecciones (condicionadas por la inmunosupresión) e infecciones del sistema nervioso central y en algunos casos infección grave diseminada caracterizada por presencia de calcificaciones intracerebrales, hepatoesplenomegalia, púrpura, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, apnea y diversos deterioros estructurales y funcionales de órganos. Se observa en el estudio, que ninguno de los pacientes con infección o enfermedad por citomegalovirus fue mortal, ni tuvieron presentaciones tan severas como las descritas previamente, únicamente en un caso presentó superinfección asociado a *Clostridium difficile*.

## **XVII. CONCLUSIÓN**

La incidencia de infección por citomegalovirus posterior al trasplante renal, parece estar aumentando de manera significativa especialmente por el uso de nuevos inmunosupresores, primero por inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), inhibidores de la síntesis de novo de los nucleótidos de las purinas (ácido micofenólico) y uso de inductores monoclonales como basiliximab y daclizumab. Los cuales son un factor de riesgo alto para adquirir enfermedad por CMV independientemente de la exposición previa por citomegalovirus previa al trasplante, tanto en el donador como en el receptor.

El uso del tratamiento profiláctico y anticipado, parecen disminuir la enfermedad o infección por CMV, pero no completamente ya que a pesar de tener un paciente que a pesar de tener tratamiento profiláctico, a los 2 días desarrollo la enfermedad.

Aunque hasta el momento son muy pocos pacientes, los resultados sugieren el beneficio del tratamiento profiláctico comparado con el tratamiento anticipado, ya que la enfermedad es menos grave y la estancia hospitalaria es menor.

Hasta el momento se tiene que no existen efectos secundarios graves por el uso de valganciclovir o ganciclovir ha excepción de leucopenia por lo que se recomienda se practique periódicamente biometría hemática.

En todo paciente con hematuria además de causas nefrourológicas se debe de descartar enfermedad por CMV.

Con estos resultados se propone continuar con el estudio por 5 años mas como estaba planeado en el protocolo, coincidiendo con las recomendaciones de muchos centros de trasplante (NAPRTCS) de administrar tratamiento profiláctico, y evitar así complicaciones por citomegalovirus.

## XVIII. BIBLIOGRAFIA:

1. Schnitzler M., Lowell J., Hardinger K., Boxerman S., Bailey T., Brennan D. The Association of Cytomegalovirus Sero-Pairing whit Outcomes and Costs Following Cadaveric Renal Transplantation Prior to the Introduction of Oral Ganciclovir CMV Prophylaxis. *American Journal Transplantation* 2003; 3: 445-451.
2. Brennan D. Cytomegalovirus in Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 12: 848–855, 2001.
3. Pérez-Valentín M., Cofán F., Solé M., Llach J., Esforzado N., Campistol J., Oppenheimer F. Citomegalovirus atípico en el trasplante renal: una nueva forma de presentación. *NEFROLOGÍA*. Vol. XXII. Número 4. 2002.
4. Barba J. Citomegalovirus y trasplante renal: Una combinación peligrosa. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 53, Núm. 1, pp 52-61. Enero - Marzo, 2006.
5. Li Y.†, Yan H.†, Xue W., Tian P., Ding X., Pan X., Feng X., Tian X., Xiang H., Hou J. Allograft rejection-related gene expression in the endothelial cells of renal transplantation recipients after cytomegalovirus infection. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 2009 10(11):820-828.
6. Castro-Flores S. Citomegalovirus. *Revista Médica MD*. Volumen 2 (2), octubre- diciembre 2010.
7. Guirado L., Rabella N., Díaz J., Facundo C., Maderuelo A., Margall N., Silva I., García-Maset R., Calabia J., Giménez I., Garra N., Solà R., Ballarín J. Tratamiento profiláctico y anticipado de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales mediante vanganciclovir oral. *Nefrología* 2008; 28 (3) 293-300.
8. Razonable R., Rivero A., Rodriguez A., Wilson J., Daniels J., Jenkins G., Larson T., Hellinger W., Spivey J., Paya C. Allograft Rejection Predicts the Occurrence of Late-Onset Cytomegalovirus (CMV) Disease among CMV-Mismatched Solid Organ Transplant Patients Receiving Prophylaxis with Oral Ganciclovir. *The Journal of Infectious Diseases* 2001;184:1461–4.
9. Browne B., Young J., Dunn T., Matas A. The impact of cytomegalovirus infection  $\geq$  1 year after primary renal transplantation. *Clin Transplant* 2010: 24: 572–577. a 2010 John Wiley & Sons A/S.
10. Brennan D., Garlock K., Lippmann B., Buller R., Gaudreault-Keener I., Lowell J., Miller S., Shenoy S., Howard T., Storch G. Control of Cytomegalovirus-Associated Morbidity in Renal Transplant Patients Using Intensive Monitoring and Either Preemptive or Deferred Therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996.
11. Hsieh C., Lin S., Huang C., Liu J. Cytomegalovirus in the Kindey Allograft. *Internal Medicine*, 49: 2185, 2010.

12. San Juan R., Aguado J., Lumbreras C., Fortun J., Muñoz P., Gavalda J., Lopez- Medrano F., Montejo M., Bou G., Blanes M., Ramos A., Moreno A., Torre-Cisneros J., Carratalá J. Impact of Current Transplantation Management on the Development of Cytomegalovirus Disease after Renal Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:875–82.
13. Kletzmayer J., Kolzmann H., Popow-Kraupp T., Kovarik J., Klauser R. Impact of High- Dose Oral Acyclovir Prophylaxis on Cytomegalovirus (CMV) Disease in CMV High-Risk Renal Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*, Volume 7 - Number 2. 1996.
14. Martín-Dávila P., Fortún J. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal: ¿cuál es la mejor forma de prevenirla? *Nefrología* 2008; 28 (3) 253- 256.
15. Humar. Preventing CMV Viremia and Disease 3–6 Months After Renal Transplantation. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. American Journal of Transplantation* 2010; 10: 2185.
16. Schnitzler M†., Lowell J., Hmiel S., Hardinger K., Liapis H., Ceriotti C., Brennan D. Cytomegalovirus Disease after Prophylaxis with Oral Ganciclovir in Renal Transplantation: The Importance of HLA-DR Matching. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14: 780–785, 2003.
17. Galarraga M., Gómez E., De Oña M., Rodríguez A., Lares A., Boga J., Melon S. Influence of Ganciclovir Prophylaxis on Citomegalovirus, Human Herpesvirus 6, and Human Herpesvirus 7 Viremia in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 37, 2124–2126 (2005).
18. Salazar M., Alba A., Deluchi A., Hunter B., Godoy J., Ferrario M., Uribe M., Buckel E. Infección y enfermedad por citomegalovirus en niños sometidos a trasplante de órgano sólido. Experiencia en un centro de referencia chileno. *Rev Chil Infect* 2009; 26 (4): 311-317.
19. Ricart M., Malaise J., Moreno A., Crespo M., Fernández-Cruz L. and the Euro-SPK Study Group. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas–kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2005) 20 [Suppl 2]: ii25–ii32.
20. Resik S., Enamorado A., Kourí V., Suárez C., García S. Monitoreo de la infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal: primera experiencia en Cuba. *REV CUBANA MED TROP* 2000;52(3):203-10.
21. Aiello F., Calabrese F., Rigotti P., Furian L., Marino S., Cusinato R., Valente M. Acute rejection and graft survival in renal transplanted patients with viral diseases. *Modern Pathology* (2004) 17, 189–196.
22. Farfán M., Torres J., Vergara A., Donoso G., Alba A., Paris C., Santolaya M. Comparación de las técnicas de reacción de polimerasa en cadena en tiempo real y antigenemia para la detección de citomegalovirus en sangre

- de niños sometidos a trasplantes. *Revista Chilena de Infectología*, 2011; 28 (2): 113-117.
23. Arthurs S., Eid A., Pedersen R., Kremers W., Cosio F., Patel R., Razonable R. Delayed-Onset Primary Cytomegalovirus Disease and the Risk of Allograft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:840–6.
  24. McLaughlin K., Sandhu S., Wu C., Muirhead N., Hollombly D., Jevnikar A. Transplanting kidneys from CMV-seropositive donors to CMV-seronegative recipients is not associated with poorer renal allograft function or survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2005) 20: 176–180.
  25. Leone F., Akl A., Giral M., Dantal J., Blanco G., Souillou J., Cantarovich D. Six months anti-viral prophylaxis significantly decreased cytomegalovirus disease compared with no anti-viral prophylaxis following renal transplantation. *2010 European Society for Organ Transplantation* 23 (2010) 897–906.
  26. Madhavan H., Moses Y Samson, Ishwarya M., Vijayakumar R., Jambulingam M. Pp65 antigenemia and real time polymerase chain reaction (PCR) based-study to determine the prevalence of human cytomegalovirus (HCMV) in kidney donors and recipients with follow-up studies. *Virology Journal* 2010, 7:322.
  27. Hibberd P., Tolkoff-Rubin N., Conti D., Stuart F., Thistlethwaite R., Neylan J., Snyderman D., Freeman R., Lorber M., Rubin R.. Preemptive Ganciclovir Therapy To Prevent Cytomegalovirus Disease in Cytomegalovirus Antibody-Positive Renal Transplant Recipients. 1 July 1995, *Annals of Internal Medicine*. Volume 123. Number 1.
  28. Bordils A., Molina J., Córdoba J., Ramos D., Beneyto I., Mascarós V., Sánchez J. Cytomegalovirus viral load and antigenemia in the monitorization of prophylactic treatment with valganciclovir in renal transplant recipients. *Revista Española de Quimioterapia*, Septiembre 2005; Vol.18 (No 3): 226-229.
  29. Franco A., Serrano R., Gimeno A., De Juan J., Merino E., Jiménez L., Olivares J. Estudio de carga viral y antigenemia como valores predictivos de recidiva de infección CMV en el trasplante renal. *NEFROLOGÍA*. Volumen 27. Número 2. 2007.
  30. Squifflet J., Legendre C. The Economic Value of Valacyclovir Prophylaxis in Transplantation. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 186(Suppl 1):S116–22.
  31. Geddes C., Church C., Collidge T., McCruden E., Gillespie G., Matthews E., Hainmueller A., Briggs D. Management of cytomegalovirus infection by weekly surveillance after renal transplant: analysis of cost, rejection and renal function. *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2003) 18: 1891–1898.

32. Helanterä I., Lautenschlager I., Koskinen P. Prospective follow-up of primary CMV infections after 6 months of valganciclovir prophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2009) 24: 316–320.
33. Fletcher C., Englund J., Edelman T., Gross C., Dunn D., Balfour H. Jr. Pharmacologic Basis for High-Dose Oral Acyclovir Prophylaxis of Cytomegalovirus Disease in Renal Allograft Recipients. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, May 1991, p. 938-943.
34. Kuypers D., Claes K., Evenepoel P., Maes B., Vanrenterghem Y. A simplified strategy for clinical management of late cytomegalovirus infection after oral Ganciclovir prophylaxis in renal recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55, 391– 394.
35. Sagedal S., Nordal K., Hartmann A., Midtvedt K., Foss A., Asberg A., Degré M., Fauchald P., Rollag H. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2003) 18: 1899–1908.
36. Das V., Peraldi M., Legendre C. Adverse neuropsychiatric effects of cytomegalovirus prophylaxis with valaciclovir in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2006) 21: 1395–1401.
37. Perrottet N., Csajka C., Pascual M., Manuel O., Lamoth F., Meylan P., Aubert J., Venetz J., Soccia P., Decosterd L., Biollaz J., Buclin T. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir in Solid-Organ Transplant Recipients Receiving Oral Valganciclovir. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, July 2009, p. 3017–3023 Vol. 53, No. 7.
38. Yango A., Morrissey P., Zanabli A., Beaulieu J., Shemin D., Dworkin L., Monaco A., Gohh R. Comparative study of prophylactic oral ganciclovir and valacyclovir in high-risk kidney transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2003) 18: 809–813.
39. Jha V. Post-transplant infections: An ounce of prevention. *Indian Journal of Nephrology*, 2010 October; 20(4): 171–178.
40. Weikert B., Blumberg E. Viral Infection after Renal Transplantation: Surveillance and Management. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: S76–S86, 2008.
41. McCune T, Johnson H., William R., Van Buren D., MacDonell J. Jr., Richie R., Helderman H. The Effect Of Polyimmune Gammaglobulin For Prophylaxis Against Reactivation Cytomegalovirus Infection In Kidney And Kidney/Pancreas Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. Volume 2, Number 10, 14199, 92.
42. Mattes F., Hainsworth E., Geretti A., Nebbia G., Prentice G., Potter M., Burroughs A., Sweny P., Hassan-Walker A., Okwuadi S., Sabin C., Amooty G., Brown V., Grace S., Emery V., Griffith P. A Randomized, Controlled Trial

Comparing Ganciclovir to Ganciclovir Plus Foscarnet (Each at Half Dose) for Preemptive Therapy of Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; 189:1355–61.

43. Buenas Prácticas Clínicas. Comisión Nacional de Bioética. 2010.
44. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. DOF 27-04-2010 45
45. Norma Oficial Mexicana. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. NOM-059-SSA1-2006.

## **XIX. ANEXOS**

### ***ANEXO 1 MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN***

#### **Aleatorización estratificada en bloques balanceados**

Se utiliza este método para tratar de limitar la posibilidad de desbalances en la asignación de tratamientos, de generar secuencias repetidas largas de una misma maniobra y de balancear en la medida de lo posible algunos de los sesgos inherentes al proceso de aleatorización simple. Consiste en que en cada uno de los estratos, se ensamblan una serie de bloques, formados por un número determinado de celdas, en las cuales se incluyen los distintos tipos de tratamiento. El número de bloques estará determinado por el número de participantes a incluir en el estudio y el número de celdas que se haya decidido incluir en cada bloque. En este caso se utilizaran 2 estratos que corresponden a los pacientes con riesgo alto y con riesgo habitual. Cada estrato, contendrá 6 bloques de 4 celdas cada uno en que estarán las alternativas de tratamiento en forma balanceada. La aleatorización se hará en los bloques para determinar con cual bloque se inicia.

#### **ESQUEMATIZANDO:**

##### *ESTRATOS:*

A: Pacientes con riesgo alto

B: Pacientes con riesgo habitual

##### *BLOQUES:*

6 bloques en cada estrato (1 a 6)

*CELDAS:* 4 celdas en cada bloque

a= tratamiento a (anticipado) b= tratamiento b (profiláctico)

**ESTRATO A  
BLOQUES**

1	2	3	4	5	6
a	b	a	b	a	b
a	b	b	a	b	a
b	a	a	b	b	a
b	a	b	a	a	B

**ESTRATO B  
BLOQUES**

1	2	3	4	5	6
a	b	a	b	a	B
a	b	b	a	b	A
b	a	a	b	b	A
b	a	b	a	a	B

Si se completa algún estrato con los pacientes, se reiniciará nuevamente el procedimiento de aleatorización de los bloques. La aleatorización se llevará a cabo por un investigador independiente (SGP) y se harán sobres cerrados que indicarán el tipo de tratamiento de cada paciente.

# INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

## Hoja de Recolección de Datos Parte 1

### 1. DATOS GENERALES

- Registro: \_\_\_\_\_
- Edad: \_\_\_\_\_
- Genero:
  - Femenino
  - Masculino
- Fecha de Trasplante Renal: \_\_\_\_\_
- Días de Estancia Intrahospitalaria: \_\_\_\_\_

### 2. ANTECEDENTES

- Causa de la Insuficiencia Renal:
  - Causa no Determinada
  - Glomerulopatía
  - Nefritis Tubulointersticial
- Tipo de Donador:
  - Vivo Relacionado
  - Cadavérico
- Riesgo de Infección por Citomegalovirus:
  - Riesgo Bajo
  - Riesgo Habitual
  - Riesgo Alto
- Tratamiento para Citomegalovirus:
  - Profiláctico
  - Anticipado

## INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

### Hoja de Recolección de Datos Parte 2

- Efectos Adversos del Tratamiento:
  - Rechazo agudo del Injerto  Fecha(s)\_\_\_\_\_.
  - Rechazo crónico del injerto  Fecha\_\_\_\_\_.
  - Insuficiencia renal aguda  Fecha(s)\_\_\_\_\_.
  - Insuficiencia renal crónica  Fecha\_\_\_\_\_.
  - Leucopenia  Fecha(s)\_\_\_\_\_.
  - Trombocitopenia  Fecha(s)\_\_\_\_\_.
  - Anemia  Fecha(s)\_\_\_\_\_.
  - Hematuria  Fecha(s)\_\_\_\_\_.
  - Especificar (macro ó microscópica:\_\_\_\_\_.
  - Defunción  Fecha\_\_\_\_\_.
  
- Recurrencia de la Infección por Citomegalovirus Después del Tratamiento:
  - Si
  - No
  - Si la respuesta fue Si, poner cuanto tiempo después de terminar el tratamiento\_\_\_\_\_.
  
- Resistencia al Tratamiento Antiviral para la Infección por Citomegalovirus:
  - Si
  - No
  - Si la respuesta fue Si, describir que tipo de antiviral
    - Ganciclovir
    - Aciclovir
    - Foscarnet
    - Combinación\_\_\_\_\_

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
Hoja de Recolección de Datos Parte 3

Parámetros de Medición	Fecha												
Creatinina													
Hemoglobina													
Na U													
Hematuria													
Macro/Micro													
Eosinofiluria													
Eosinofilia													
Plaquetas													
AST													
ALT													
Carga Viral CMV													
IgG CMV													
IgM CMV													
Leucocitos													
Neutrófilos													