



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“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 TÍTULO DE:
Especialista en Nefrología Pediátrica.

PRESENTA:

DR. Edwin Velázquez Carrasco.

TUTORES:

TUTOR DE TESIS:

DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH

COTUTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

ASESOR METODOLÓGICO

DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE.

MÉXICO, D.F. 2015.





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 PROFILÁCTICO Y DEL TRATAMIENTO ANTICIPADO EN LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL”




Dra. Rosaura Rosas Vargas.
Directora de Enseñanza.




Dr. Manuel Enrique Flores Landero.
Jefe del departamento de Pre y Postgrado.



DR. Samuel Zaltzman Girshevich.
Profesor titular del curso de Nefrología Pediátrica.
Tutor de tesis



Dr. Francisco Javier Otero Mendoza.
Co Tutor de Tesis.



Dr. Silvestre García de la Puente.
Asesor Metodológico.

AGRACEDIMIENTOS.

Le doy gracias a Dios el permitir llegar a este punto de mi vida siempre ha estado a mi lado y confiando en mí, me dio la oportunidad de vivir y sentir su amor, saber que la soledad, miedo y obstáculos son solo una parte de la felicidad.

A mi mami Elizabeth que siempre con su amor y apoyo incondicional me mostro que la vida a base esfuerzo, amor y dedicación es posible siempre salir adelante con dignidad, te agradezco tanto mami tu lucha por salir adelante en los momentos más difíciles me has enseñado tanto te amo profundamente.

Papa agradezco la fortaleza que me enseñaste a jamás rendirme y siempre ser justo, que ante la adversidad mayor esfuerzo y jamás lamentarse de lo perdido, a saber que la historia no debe de repetirse y siempre buscar continuar adelante.

Lizbeth mi hermanita que siempre tu esfuerzo ha sido para la familia, tu forma de ser tan ligera ante lo económico a reír en los momentos difíciles siempre he admirado tu carácter tan firme he aprendido de ti a ser original, crecimos juntos, reímos, caímos y nos levantamos.

Ángeles mi hermanita menor siempre tan leal además de inteligente tu dedicación siempre me ha impactado, tu sonrisa cálida que ha estado ahí para mí y ahora para mi hijo, siempre cuento contigo y tu amor.

A mi esposa Blanca mi vida y tiempo, mi amor e ilusiones están de la mano contigo, el camino ha sido difícil desde que me encontraste caminando solo lleno de incertidumbres y miedos con más derrotas que ilusiones y hoy al terminar sé que me amas incondicionalmente has visto en mí cosas que ni yo veo te amo y lo mejor que me ha dado dios es tu compañía que me ha sacado de la soledad, me hacer sentir realmente feliz, contigo he aprendido que el amor se fabrica día a día y es tan constante como el tiempo y tan sólido como el acero.

Leonardo mi vida cambio tanto con tu llegada la forma de percibir la vida me cambio, sé que dios te envió con nosotros para aprender de ti, en este tiempo de ausencia me lamente tanto no verte todos los días pero siempre estuve ahí contigo y siempre lo estaré hijo sé que serás un gran hombre y siempre contaras conmigo.

A mi abuelita Chave que con sus silencios me ha enseñado que la fe y el amor siempre están ahí aunque no los podamos tocar, gracias por esas tardes donde me ocultaba en tu casa a dormir.

Mis hermanos de la vida que son constantes en todo lo que vivo, Enrique, Adrián, Gustavo y Richard.

Erika que en estos dos años compartimos gritos, guardias, alegrías gracias mi amiga por estar siempre estar apoyándome.

A la persona que me ha terminado de formar tanto profesionalmente como persona Doctor Samuel Zaltzman un gigante en la nefrología, el cual estoy totalmente orgulloso de ser su alumno a donde este en el futuro siempre formara parte de mi historia ya que me enseñó a realmente hacer buena medicina gracias totales maestro.

Al Doctor García de la Puente maestro de la nefrología e investigación el cual sin sus clases no podría haber completado las metas propuestas.

Doctora Bojorquez la cual su paciencia y sonrisa ante los problemas es una motivación gracias.

Por ultimo agradezco a los pacientes que me permiten tratarlos y hacer medicina, la confianza que depositan en mí y su sonrisa es el mejor regalo.

INDICE

I. Resumen.....	6
II. Pregunta de Investigación.....	7
III. Marco Teórico.....	7
a. Características del Virus de Inclusión Citomegálica.....	7
b. Infección por Citomegalovirus en el Trasplante de Órganos Sólidos.....	8
c. CMV y Enfermedad en el Trasplante.....	9
d. Presentación Clínica del Citomegalovirus.....	9
e. Diagnóstico y Seguimiento.....	9
f. Tratamiento.....	10
i. Tratamiento anticipado.....	10
j. Profilaxis.....	10
g. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría.....	12
IV. Justificación	12
V. planteamiento del problema.....	12
VI. Objetivos.....	13
a. Objetivo General.....	13
b. Objetivo Primario.....	13
c. Objetivos Secundarios.....	13
VII. Hipótesis.....	14
VIII. Material y Método.....	14
a. Criterios de inclusión y exclusión.....	14
b. Tamaño de muestra	15
c. Variables.....	15
d. Definición operacional.....	17
e. Descripción del estudio.....	17
IX. Financiamiento.....	19
X. Recursos Humanos.....	19
XI. Análisis Estadístico.....	19
XII. Consideraciones Éticas.....	19
XIII. Factibilidad.....	20
XIV. Cronograma de Actividades.....	20
XV. Resultados.....	21
XVI. Discusión.....	26
XVII. Conclusión.....	27
XVIII. Bibliografía.....	28
XIX. Anexos.....	31

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 está 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 2013 al 31 de junio de 2018, 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 (χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher).

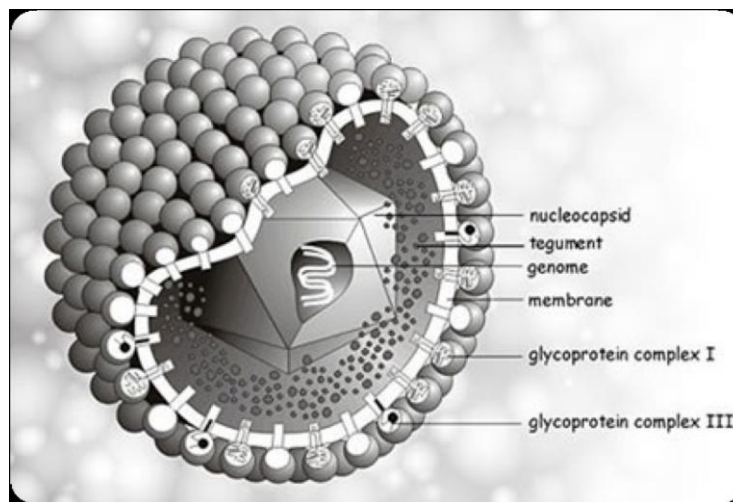
Consideraciones éticas. Es una investigación con riesgo mayor al mínimo dado por la ICMV. Los pacientes recibirán cualquiera de los 2 esquemas de tratamiento que se utilizan.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACION:

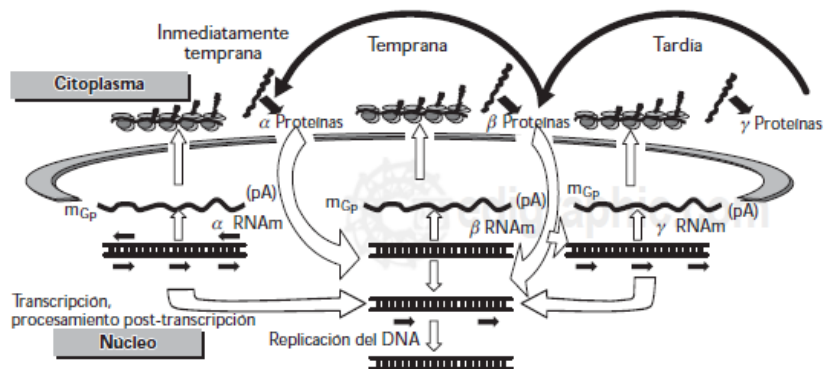
¿Cuál es la eficacia y la seguridad del tratamiento contra citomegalovirus en pacientes trasplantados renales con el tratamiento anticipado y con el tratamiento profiláctico?

III. MARCO TEORICO.

El citomegalovirus pertenece a la familia de los Herpesviridae¹, clasificado en la subfamilia de los Betaherpesvirinae^{2,3,4,5,6} cuyas principales características son su ubicación latente en el huésped y su efecto citotóxico⁴. Los herpesvirus tienen la capacidad de persistir en sus huéspedes indefinidamente⁷, en forma de un episoma en el núcleo de las células que infecta⁸. Posee un genoma que consta de una doble cadena de ADN^{1,2,6}, y su expresión genética ocurre en tres pasos: inmediatamente temprana, temprana y tardía⁴. 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 latente⁹. 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^{1,6}.



INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE DE ORGANOS SÓLIDOS
El citomegalovirus constituye la infección más frecuente en pacientes trasplantados con terapia inmunosupresora^{2,5,10,11,12} con una incidencia del 30-80%^{6,10,13,14} (dependiendo del órgano trasplantado y del grado de inmunosupresión)⁴, 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^{9,15,16}. En la patogénesis de la enfermedad por citomegalovirus se debe tener en cuenta: la activación del virus latente^{1,7,9,17,18,19,20}, la diseminación sistémica del virus activo que se replica y el control del virus^{2,6}, fundamentalmente mediante las células T citotóxicas ligadas al complejo mayor de histocompatibilidad, específicas contra él^{3,4,5,6,10,14,21}.



Con el advenimiento de nuevas terapias inmunosupresoras, la frecuencia de rechazo ha disminuido, sin embargo han aumentado las complicaciones del tratamiento, principalmente la ICMV. No todos los pacientes con trasplante renal tienen el mismo riesgo de desarrollo de infección o enfermedad por citomegalovirus²². 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-)^{7,10,12,18,23}. 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^{2,5,24,25}. 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^{14,20,21}.

TABLA 1. TIPOS DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

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

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 trasplante¹⁴. 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 tratamiento²⁰.

CMV Y ENFERMEDAD EN EL TRASPLANTE

La asociación entre rechazo, inmunosupresión e infección por citomegalovirus puede enmarcarse en el tiempo^{14,23}. 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^{24,25,28,29}. 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^{1,2,23,30,31}.

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^{1,26,30,31}. La leucopenia es el mejor marcador para evaluar el riesgo de alguna infección agregada^{1,4,18,33}. 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^{34,35}, los ensayos cualitativos y cuantitativos por reacción en cadena de la polimerasa^{22,28,29,34}, 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^{2,6,11,26}. 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^{11,21}. 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^{16,18,28,31}.

- 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 cuantitativa³⁵ 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 clínica³¹.

La aparición de un fármaco oral como el Valganciclovir, con una buena biodisponibilidad oral^{29,32,35,36}, 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)². Mostrando efectos beneficiosos en la evolución del injerto y en la supervivencia del paciente¹⁴. Es menos costoso que la profilaxis ya que menos pacientes reciben tratamiento^{23,30,32}. 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 diagnosticas 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 injerto². 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)^{25,28,31,34}. 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^{8,23,35}

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-linfocíticos⁹, debiendo administrar la profilaxis con Valganciclovir oral, 900 mg al día o Valaciclovir 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^{16,25,27,34,35,37}. 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^{14,36}. 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^{2,7,37}. 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^{7,38}. 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^{7,16,23,39}, 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 espermatogenesis con la subsecuente esterilidad, neurotoxicidad y efectos carcinogénicos, teratogénicos mutagénicos, por lo que se debe de evaluar riesgo-beneficio de dicho tratamiento. ^{1,10,16,23,31}.

Tabla 2. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO PARA CITOMEGALOVIRUS

MEDICAMENTO	CONTRAINDICACIONES Y/O REACCIONES ADVERSAS
<i>Ganciclovir</i> Nucleósido análogo de la 2'deoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus del herpes.	No en neutropenia No en Aclaramiento <10ml/min No se recomienda utilizarlo con zidovudina ya que causa neutropenia
<i>Valganciclovir</i> Éster L-valílico (pro-fármaco del Ganciclovir)	Ajustar la dosis, vigilar nivel sérico de creatinina. Altamente teratogéno Causa neutropenia
<i>Foscarnet</i> Inhibe la ADN-polimerasa y la transcriptasa inversa viral.	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: aminogluósidos, anfotericina B, Ciclosporina A, ritonavir, saquinavir.

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^{19,23,32} 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)^{1,7,30,32}.

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. 1. 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. 2. Profilaxis, en el que se administra un fármaco antiviral de forma continúa 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. 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 ± 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 ± 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 ± 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/mm³).

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 DESENLAZAMIENTO 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 α de .05, error β de .1, desviación estándar de 15 y un tamaño de las diferencias de 37 días³⁰, 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.

Variable	Definición	Tipo de Variable	de Escala de Medición
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Numérica continua	1. Años cumplidos.
Género	Características biológicas de un hombre o mujer	Dicotómica, Categórica.	1. Femenino 2. Masculino
Tipo de Donador	Persona que efectúa la donación del riñón	Dicotómica. Categórica	1. Vivo 2. Cadavérico
Riesgo de Presentar Infección	Tipo de riesgo para presentar la infección por inclusión citoplasmática	Dicotómica. Categórica	1. Riesgo Habitual 2. Riesgo Alto
Fecha de Transplante	Tiempo en que se realizo el transplante	Fecha	1. Fecha
Leucocitos	Tipo de Células de sangre, incoloras, esféricas, que forman parte de los sistemas de defensa celular e inmunológico del	Ordinal	1. Normal. Leucocitos de 4000-10000 /uL 2. Leucocitosis. Leucocitos mas de 10000 /uL 3. Leucopenia.

	organismo		Leucocitos menos de 4000/L
Neutrófilos	Glóbulo blanco de tipo de granulocito, cuya función es fagocitar, destruir a bacterias y participar en proceso inflamatorio	Ordinal	1. Normal. Neutrófilos de 2000 a 6000/uL 2. Neutrofilia mas de 6000 /uL. 3. Neutropenia menos de 2000/uL.
Hepatotoxicidad	Alteración en la función o estructura de cualquier componente anatómico del hígado	Dicotómica. Categoría	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	Numero de días de hospitalización relacionados a la terapia antiviral o a la enfermedad por CMV	Numérica. Continua	1. Días.
Rechazo Agudo del Injerto	Deterior agudo de la función renal antes de los 3 meses post trasplante	Dicotómico. Categoría.	0. No 1. Si.
Rechazo crónico del Injerto	Pérdida progresiva de la función renal que comienza al menos 3 meses después del trasplante	Dicotómica. Categoría	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. Categoría	0. No 1. Si
Insuficiencia Renal Crónica	Pérdida progresiva, permanente e irreversible de la función renal, no relacionada al rechazo crónico	Dicotómica. Categoría	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	1.	Tratamiento
	Categorica	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, super infecciones, 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/m2/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 mm³.

Trombocitopenia: número de plaquetas menor de 140.000 por mm³.

Anemia: disminución de la concentración de hemoglobina mayor de 2 gramos del valor previo.

Descripción del estudio.

1. 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)

2. 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 103/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).

3. 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.

4. 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.

VIII. 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.

IX. 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).

X. 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 (χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher).

La reactivación del virus y la resistencia del Citomegalovirus a los fármacos solo serán descritas ya que el tamaño de muestra no permitirá hacer comparaciones por la baja incidencia de éstas.

XI. 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.

XII. 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 22 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.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Octubre 2011	Noviembre 2011	Diciembre 2011
Investigación bibliográfica	Investigación bibliográfica	Investigación bibliográfica Entrega de protocolo de tesis.
Enero 2012	Febrero 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.
Enero 2013 Inicio de colección de datos de pacientes trasplantados	Diciembre 2013 Termino de colección de pacientes trasplantados	Enero 2014 Análisis de colección de pacientes.
Enero del 2014 Inicio de colección de datos y seguimiento de los pacientes del 2013	Diciembre del 2014 Termino de colección de pacientes y datos.	Enero 2015 Análisis de pacientes de los dos años del protocolo.

XIV. RESULTADOS.

En 2013 se incluyeron 10 pacientes al protocolo de los cuales se asignan a seguimiento anticipado 4 pacientes y tratamiento profiláctico 5 pacientes, 1 paciente se eliminó por presentar pérdida del injerto. En 2014 se incluyeron 13 pacientes al protocolo de los

cuales 10 fueron de tratamiento anticipado y 3 tratamiento profiláctico, lo que nos da un total hasta ahora de 22 pacientes.

Tabla 1. Pacientes trasplantados 2013 a 2014 en el INP.

Pacientes trasplantados	Vivo	Cadavérico
Total	13	9

*Donador vivos 60% del total de pacientes trasplantados.

*Donador Cadavérico 40% del total de pacientes trasplantados.

Tabla 2. Causas de trasplante renal en el INP 2013-2014.

Causas	Número de pacientes.
Túbulo intersticial	13
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	2
Lupus eritematoso	2
Vasculitis	1
Hipoplasia renal.	1
Riñón poliquístico.	1
Valvas uretrales.	1
Síndrome nefrótico congénito	1

Del primer año del protocolo (2013), en el grupo con seguimiento anticipado que eran 5 pacientes, 2 de ellos (40%) presentan carga viral positiva, los dos eran de riesgo alto, uno por ser de donador cadavérico, a los 52 días posterior del trasplante renal se detectó una carga viral positiva acompañada de síntomas (enfermedad), el segundo paciente de este grupo se detectó la carga viral positiva, a los 64 días después al trasplante renal, este paciente que recibió el injerto de donador vivo también era de riesgo alto por serología, (tuvo infección no enfermedad). Este año 4 pacientes recibieron tratamiento profiláctico solo uno de ellos (25%) desarrollo infección a 103 días posterior al trasplante renal era riesgo alto (IgG -) y el donador cadavérico, la positividad de la carga viral se detectó a los 3 días de haber terminado el tratamiento profiláctico sin síntomas.

En resumen durante este año se trasplantaron 9 pacientes de ellos 3 desarrollaron cargas virales positivas después del trasplante renal y en 6 nunca se detectó la presencia de

cargas virales positivas, lo cual representa infección por CMV en el 33 % del total de los pacientes trasplantados. 1 de 4 con tratamiento profiláctico y 2 de 5 sin tratamiento y que se trataron de manera anticipada posterior a la detección de la infección.

Es interesante notar que cuando los pacientes recibieron tratamiento con evidencia de infección después de tratamiento nunca hasta el momento han recaído.

En 2014 se ingresaron al protocolo 13 pacientes de los cuales 6 de ellos fueron de donador cadavérico y 7 provenientes de donador vivo, de estos 13 pacientes 8 de ellos eran por serología de riesgo alto, el resto 5 pacientes tenían riesgo habitual, de estos 13 pacientes 10 fueron asignados de manera aleatoria a tener un seguimiento para recibir un tratamiento anticipado cuando se detectaran en ellos una carga viral positiva con o sin síntomas, 5 de ellos eran de riesgo habitual y 5 de riesgo alto (2 por serología y 3 por ser donador cadavérico). A tratamiento profiláctico fueron asignados 3 pacientes de donador cadavérico y de riesgo alto.

Tabla 3. Pacientes con riesgo habitual y tipo de donador.

Riesgo habitual por serología IgG. D (+)/R (+)	Pacientes trasplantados con riesgo habitual de acuerdo a tipo de donador.	
	Vivo	Cadavérico
Total.	9	1
Infectados	0	0

Tabla 4. Pacientes con riesgo alto y tipo de donador.

Riesgo alto por serología IgG. D (+)/R (-)	Pacientes trasplantados con riesgo alto de acuerdo a tipo de donador.	
	Vivo	Cadavérico

O donador cadavérico		
Total	4	8
Infectados	2	5

De los 10 pacientes del grupo de seguimiento anticipado, 4 pacientes tienen carga viral positiva uno a los 31 días posterior a trasplante con riesgo alto por injerto de donador cadavérico, el segundo a los 54 días del trasplante con riesgo alto por serología de donador vivo, los últimos 2 pacientes ambos de donador vivo y riesgo habitual el primero a los 60 días de trasplante y el segundo a los 40 días del trasplante estos pacientes son los primeros en los 2 años de protocolo en presentar infección con riesgo habitual lo que representa el 20 % (2 pacientes de 10 de riesgo habitual)

En tratamiento profiláctico 3 pacientes de estos 2 presentan carga viral positiva ambos de donador cadavérico y por tanto riesgo alto, estuvieron libres de enfermedad hasta completar los 100 días de tratamiento presentan enfermedad posterior a concluir tratamiento el primero 20 días y 12 días posterior a concluir tratamiento profiláctico.

Tabla 5. Pacientes con enfermedad o infección en tratamiento anticipado.

Tratamiento anticipado (solo seguimiento con carga viral)	Vivo	Cadavérico
Total	10	5
Con enfermedad o infección.	4	2

Tabla 6. Pacientes con enfermedad o infección en tratamiento profiláctico.

Tratamiento profiláctico.	Vivo	Cadavérico
Total	3	4
Con enfermedad o infección.	0	3

Respecto a los pacientes con carga viral positiva que han presentado infección (7 pacientes) y enfermedad (2 pacientes), del grupo de seguimiento anticipado los infectados son 6 pacientes de estos riesgo alto son 4 y riesgo habitual 2, en el tratamiento profiláctico encontramos que 2 pacientes se infectan y 1 se enferma, los tres pacientes de tratamiento profiláctico de donador cadavérico y por tanto de riesgo alto.

La estancia hospitalaria al tener carga viral positiva y recibir tratamiento intravenoso hasta la negativización de la carga viral fue en el tratamiento anticipado en promedio 39.8 ± 16.6 días y en el tratamiento profiláctico 31.60 ± 16.2 días.

Tabla 7. Pacientes con riesgo alto con infección o enfermedad de citomegalovirus.

Riesgo alto por serología IgG. D (+)/R (-) O donador cadavérico	Paciente con infección o enfermedad con riesgo alto.			
	Vivo		Cadavérico	
Total	Infección	3	Infección	4
	Enfermedad	1	Enfermedad	1

Tabla 8. Paciente con riesgo habitual con infección por citomegalovirus.

Riesgo habitual serología IgG. D (+)/R (-) O donador cadavérico	Paciente con infección o enfermedad con riesgo habitual			
	Vivo		Cadavérico	
Total	Infección	2	Infección	0
	Enfermedad	0	Enfermedad	0

De los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico se encuentra 4 libres de enfermedad (43%) y del tratamiento anticipado se encuentran 9 libres de enfermedad (60%), respecto a los riesgos por serología los pacientes con riesgo habitual se encuentran hasta ahora 2 con infección (20%) de 10 pacientes y los pacientes con riesgo alto (12 pacientes) 5 pacientes se encuentran libres de enfermedad o infección (60 %).

Tabla 8. Combinación de pacientes de donador vivo o cadavérico con cada tratamiento.

	Vivo	Cadavérico	sin infección	Con infección
Tratamiento profiláctico	4	3	4 (57%)	3 (43%)
Tratamiento anticipado	10	5	9 (60%)	6 (40%)
Total	14	8	13	9

De los 9 pacientes con carga viral positiva para citomegalovirus es importante destacar que ninguno de los pacientes tuvo rechazo agudo al injerto durante la infección y que la mayor complicación es la leucopenia ya que de 9 pacientes infectados 4 tuvieron leucopenia, recuperándose los leucos al terminar la enfermedad.

XV. DISCUSIÓN.

De los 22 pacientes en los 2 años del protocolo se observa que los pacientes que se asignaron a tratamiento profiláctico presentan infección posterior a terminar tratamiento generalmente en los primeros 20 días de terminar la profilaxis, de este grupo 3 de 7 pacientes encuentran con infección, dejando 4 pacientes libres de ella lo que representa que el 33 % de pacientes infectados de los que recibieron tratamiento profiláctico.

Los pacientes que estuvieron con vigilancia para iniciar terapia anticipada 15 pacientes en total se enferman 6 pacientes (40%), respecto a los riesgos por serología 10 pacientes con riesgo habitual solo se infectaron 2 (20 %), los pacientes con riesgo alto 7 pacientes (58%) de 12 pacientes se infectan todos los pacientes generalmente dentro de los 65 días posteriores al trasplante renal, en total 15 pacientes reciben seguimiento para terapia anticipada durante esta vigilancia se infectaron 6 lo que representa el 40 % del total de los pacientes en este grupo.

Analizando ambos grupos es prácticamente el mismo porcentaje de pacientes que se encuentran con afectación por citomegalovirus lo que equivale en el grupo de tratamiento profiláctico 33 % y en tratamiento anticipado 40 %, en total de los 22 pacientes trasplantados 9 han recibido tratamiento para citomegalovirus solo después de haberse comprobado que se habían infectado (carga viral positiva) lo que equivale al 40 % lo cual esto es parecido a lo reportado de infecciones por CMV en pacientes que recibieron trasplante renal.

En el instituto Nacional de pediatría previamente se analizó de 1972 hasta el 2009 la frecuencia de enfermedad por citomegalovirus post trasplante renal esta fue aproximadamente el 10 % en 370 pacientes trasplantados de riñón, esta revisión se hizo con pacientes trasplantados de 1972 a 2009 en la década de los 70 era muy difícil detectar en vida la infección por citomegalovirus los métodos diagnósticos han mejorado mucho en los últimos años primero visualización del virus en secreciones o en tejidos, posteriormente IgM y por ultimo PP65 lo que es equivale a la carga viral, lo que nos obliga a sospechar que tal vez se encontraba infra diagnosticada la enfermedad ya que la incidencia mundial es de 20 a 40% lo cual coincide hasta ahora con el número de incidencia en el protocolo.

Hasta ahora la evidencia es que en ambos grupos se presenta incidencia de la enfermedad 33 % a 40 %, independientemente del tipo de donador y riesgo por serología.

XVI. CONCLUSION.

La evidencia encontrada es que del 33 al 40 % de ambos grupos presenta infección o enfermedad por citomegalovirus independientemente del riesgo por serología, los días de estancia son con una diferencia de 6 días prácticamente los mismos en ambos grupos al presentar infección o enfermedad en promedio 34 días, pero el costo es más elevado en los pacientes con tratamiento profiláctico ya que el recibir el valganciclovir por 100 días eleva el costo de manera significativa, lo que podemos concluir hasta ahora a pesar de que aun falta muestreo para tener importancia estadística en el estudio, la evidencia indica que lo adecuado es dar seguimiento con cargas virales cada mes por 6 meses a 1 año en el paciente trasplantado ya que es estos meses es la máxima incidencia de infección o enfermedad reservándonos el tratamiento cuando se presente una carga viral positiva o datos clínicos de enfermedad, por lo que se valorara si se debe de continuar el protocolo o con la información colectada es suficiente.

XVII. 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 23 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 valganciclovir 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 Cytomegalovirus, 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., Hollomby 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., Blancho G., Soullillou 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): 226-229.25

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., McCrudden 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 valganciclovir in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2006) 21: 1395–1401.
37. Perrottet N., Csajka C., Pascual M., Manuel O., Lamothe 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 valganciclovir 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., Amooy 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. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. DOF 27-04-2010 45. Norma Oficial Mexicana. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. NOM-059-SSA1-2006.

XVIII. 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 utilizarán 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 pediatría.

Hoja de recolección de datos parte 1.

1. datos generales:

- Expediente: _____
- Edad: _____

- Género: masculino _____ Femenino : _____
- Fecha de trasplante renal: _____
- Días de estancia a hospitalaria: _____

2. Antecedentes

- Causa de insuficiencia renal: _____

- Tipo de Donador :
Vivo relacionado _____
Cadavérico _____
- Riesgo de infección por citomegalovirus:
Riesgo alto _____
Riesgo habitual _____
- Tratamiento para citomegalovirus.
Tratamiento profiláctico _____
Seguimiento anticipado _____

3. Efectos adversos del tratamiento:

- Rechazo agudo del injerto _____ fecha _____
- Rechazo crónico del injerto _____ fecha _____
- Insuficiencia renal aguda _____ fecha _____
- Insuficiencia renal crónica _____ fecha _____
- Leucopenia _____ fecha _____
- Trombocitopenia : _____ fecha _____
- Anemia: _____ fecha: _____
- Hematuria _____ fecha _____
- Defunción _____ fecha _____

4. Recurrencia de la infección por citomegalovirus después del tratamiento.

- Si _____ No _____
- Cuanto tiempo posterior al tratamiento: _____

5. Resistencia al tratamiento antiviral para la infección de citomegalovirus:

- Si _____ No _____
- Tipo de tratamiento recibido: _____

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
Hoja de Recolección de Datos Parte 3

Parámetros de Medición	1999A	1999B	1999C	1999D	1999E	1999F	1999G	1999H	1999I	1999J	1999K	1999L	1999M
Creatinina													
Hemoglobina													
Na U													
Hematuria													
Macro/Micro													
Eosinofluria													
Eosinofilia													
Plaquetas													
AST													
ALT													
Carga Viral CMV													
IgG CMV													
IgM CMV													
Leucocitos													
Neutrófilos													