

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Incidencia y Características Clínicas de Infección por CMV en
Pacientes Trasplantados Renales Pediátricos del Hospital Regional
de Alta Especialidad del Bajío”

TESIS

Que para obtener el Título de Médico Pediatra

PRESENTA:
Dr. David García Sánchez

Dra. Mariana Gil Veloz
Asesora de Tesis

Una firma manuscrita en tinta que parece decir "Mariana".

León, Guanajuato.
2016





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.

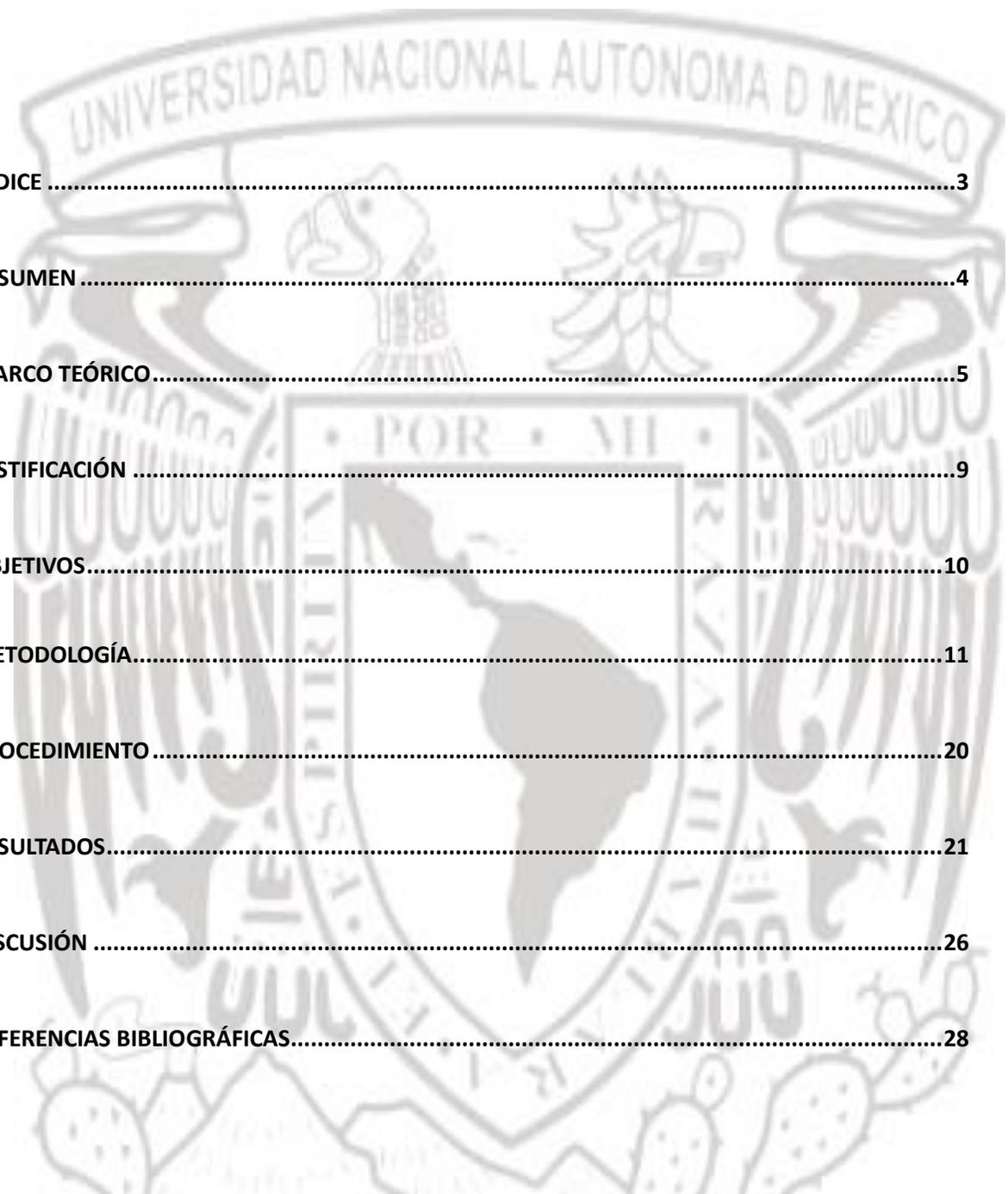
Sinodales:

Dra. Gabriela Almazán Bonora
Jefa del Departamento de Pediatría del Hospital Regional de Alta
Especialidad del Bajío

Dr. David Alejandro Alemán Suárez
Nefrólogo Pediatra del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

Dr. Arturo Gualberto Estrada López
Intensivista Pediatra del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

INDICE



INDICE	3
RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO.....	5
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA.....	11
PROCEDIMIENTO	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

2016

RESUMEN

Antecedentes:

El citomegalovirus (CMV), es un virus ubicuo y representa uno de los patógenos oportunistas más importantes en pacientes trasplantados renales. El conocimiento de las características clínicas de infección por CMV en pacientes pos trasplantados renales pediátricos, podría orientar a la búsqueda intencionada de dichos factores en la práctica clínica, e inferir el pronóstico en pacientes con éstas asociaciones

Objetivo.

Identificar incidencia y características clínicas de la infección por citomegalovirus en la población pediátrica del HRAEB sometidos a trasplante renal, en el periodo de 2008-2015 y compararlos con los reportados a nivel nacional e internacional.

Metodología.

Se analizaron pacientes menores de 15 años 11 meses, procedentes de 5 entidades federativas diferentes a quienes se les realizó trasplante renal y control regular posterior en esta unidad entre el periodo 2008-2015.

Resultados

Se analizaron 72 pacientes trasplantados de riñón de los cuales 28 fueron mujeres y 44 hombres. La causa de la insuficiencia renal en el 90% de los pacientes fue de origen desconocido, los injertos fueron de donador vivo en 53% (38) y de donador cadavérico en 47% (34) de los pacientes; el injerto se perdió en el 15% (11) de los pacientes. La incidencia de infección por CMV en pacientes pos trasplantados renales fue del 39%, y la incidencia de enfermedad por CMV fue del 6.9%.

El 92% de los pacientes con infección por CMV se infectaron en los primeros 6 meses pos trasplante, 89% de los cuales ocurrieron en los primeros 3 meses. El riesgo serológico alto fue significativamente más frecuente en los pacientes con infección y enfermedad por CMV

Discusión y conclusiones

La Incidencia de infección por CMV fue ligeramente mayor a lo reportado previamente. La población pediátrica de mayor riesgo para infección por CMV son D+/R-. El momento de infección es mayor en los primeros 6 meses.

2016

MARCO TEÓRICO

El citomegalovirus (CMV) oficialmente denominado HHV-5, es un virus ubicuo y uno de los 8 tipos de herpes virus humanos, específicamente de la subfamilia de beta-herpes virus; representa uno de los patógenos oportunistas más importantes en paciente trasplantados renales. La prevalencia de infección por CMV varía con la edad y en gran medida con la localización geográfica, estatus socioeconómico y factores culturales. En países en vías de desarrollo como el nuestro, la mayoría de los lactantes son infectados a edades tempranas, con una prevalencia cercana al 100% en adultos jóvenes. ⁽¹⁾

El estado asintomático de la infección se debe principalmente a su replicación intracelular que mimetiza un proceso celular intrínseco; su reactivación se mantiene como una de las complicaciones más comunes en pacientes de alto riesgo, que incluyen pacientes inmunocomprometidos y post operados de trasplante de órgano sólido específicamente por el estado de inmunocompromiso intrínseco al proceso de trasplante, con incremento significativo de morbilidad y mortalidad. ⁽²⁾

Tradicionalmente se ha clasificado a la evidencia de replicación de CMV en sangre total o plasma como infección, y como enfermedad cuando ésta evidencia de replicación tiene traducción clínica sintomática categorizada en: síndrome viral (con fiebre, ataque al estado general, leucopenia y/o trombocitopenia) o bien como enfermedad de tejido invasiva, definido como la detección de CMV en el tejido espécimen, mediante la identificación de cuerpos de inclusión o antígenos virales en biopsia del tejido por inmunohistoquímica, tales como hepatitis (incremento de las enzimas hepáticas dos veces el basal mas cuerpos de inclusión o antígenos virales en biopsia del tejido hepático por inmunohistoquímica), neumonía (cuadro clínico de neumonía mas cuerpos de inclusión o antígenos virales en lavado bronquioalveolar ó biopsia del tejido pulmonar por inmunohistoquímica), infección gastrointestinal (cuadro clínico tipo diarrea y/o dolor abdominal mas cuerpos de inclusión o antígenos virales en biopsia del tejido gastrointestinal) y nefritis con evidencia de disfunción del injerto con evidencia del virus en tejido renal por inmunohistoquímica. La infección al sistema nervioso central es extremadamente rara y no hay estudios clínicos extensivos al respecto, en general se considera que la presencia de DNA de CMV en líquido cefalorraquídeo es indicador de infección por CMV y requiere tratamiento. La retinitis por CMV se basa principalmente en valoración oftalmológica y la presencia de

2016

inflamación o necrosis de las capas de la retina o de su arquitectura, debido a que las cargas virales en sangre o plasma rara vez se correlacionan con retinitis.⁽³⁾

El diagnóstico definitivo se realiza por medio de amplificación cuantitativa de ácidos nucleicos (QNAT) o antigenemia para la infección por CMV y/o detección de CMV por inmunohistoquímica en biopsia del tejido para la enfermedad de tejido invasiva.⁽³⁾

Los factores de riesgo determinados se han agrupado en 4 rubros.⁽⁴⁾

1) Clasificación pretrasplante: se categoriza en riesgo alto, Intermedio o bajo de acuerdo al estatus serológico (IgG) del donador (D) y del receptor (R) ya sea positivo (+) o negativo (-) para infección por CMV, lo que traduce infección antigua.

Riesgo de enfermedad por CMV	Estatus serológico
Alto	Donador +/ Receptor – Pacientes tratados con anticuerpos anti-linfocito
Intermedio	Donador +/ Receptor + Donador - / Receptor +
Bajo	Donador - / Receptor -

2) Uso de productos sanguíneos no desleucocitados como lo recomienda el consenso internacional de CMV en trasplante de órgano sólido 2013.

3) Incremento del estado de Inmunosupresión ya sea por:

- Uso de timoglobulina como tratamiento de inducción o de rechazo.
- Tratamiento para el rechazo en los últimos 14 días incluidos dosis altas de esteroides.
- Micofenolatomofetil a dosis de 3g/día junto con ciclosporina 8-10mg/kg/día y prednisona 0.5mg/k/día con disminución gradual a 0.1mg/kg/día.

4) Exposición ambiental a CMV

Las estrategias de prevención de infección por CMV recomendadas en el consenso internacional de CMV en trasplante de órgano solido 2013 se han dividido principalmente en 2 categorías.

2016

La profilaxis universal que constituye la administración de medicamentos antivirales a todos los pacientes y que comienza usualmente en el pos trasplante inmediato o muy temprano y es continuado por un periodo de tiempo establecido generalmente de 3 a 6 meses. O la terapia preemptiva que constituye monitorización periódica (generalmente semanal o quincenal) para detección temprana de replicación viral, y una vez que se llegue al límite prefijado en cada institución (sin existir consenso específico sobre el límite universal), el inicio de tratamiento antiviral.⁽³⁾

Se ha demostrado que ambas terapias (universal y preemptiva) son útiles y cada institución debe elegir la que mejor se adapte a sus necesidades y recursos.^(3,5) En el caso de nuestra institución se opta por la terapia preemptiva a paciente de riesgo alto e intermedio.

Los medicamentos utilizados en esta institución y aprobados en el consenso internacional de CMV en trasplante de órgano sólido del 2013 son: valganciclovir vía oral y ganciclovir intravenoso ambos ajustado a la depuración renal calculada por la fórmula Schwartz.

Existen cepas de CMV que son intrínsecamente resistentes a la terapia antiviral y deberán ser sospechadas al no documentarse mejoría clínica o disminución de la viremia durante tratamiento antiviral prolongado (6 semanas o más de tratamiento), las mutaciones incluyen la mutación UL97 y la UL54, la primera representa el 80% de los casos.⁽³⁾

La sobrevida del injerto en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal en E.E.U.U. de donador vivo o cadavérico entre 1996-2010 se reporta de 91 y 84% respectivamente a 3 años.⁽⁶⁾ En estudios recientes en México se ha encontrado una sobrevida del injerto en pacientes pediátricos de 80.2% y 67.9% a 3 años de trasplante en los grupos de donador vivo y cadavérico respectivamente⁽⁷⁾, la incidencia global (sin distinción de grupo etario) de infección por CMV en trasplantados renales se ha reportado entre 8% e inclusive el 60%,^(2,8) con los periodos de mayor riesgo de infección del primer al sexto mes con un pico de incidencia en el tercer mes post trasplante renal.^(9,10) Se estima en general que más del 20% desarrollarán enfermedad por CMV.⁽⁸⁾

La progresión hacia enfermedad por CMV previo al uso de profilaxis se ha identificado en 8 a 23% con reducción hasta el 6% actual con el uso de Valganciclovir como profilaxis.⁽⁴⁾

2016

El presente estudio representa una parte cardinal en el tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal en la Institución, y su importancia radica en la evaluación y establecimiento de esquemas de tratamientos eficaces y eficientes que impactaran en la sobrevida de los pacientes pos trasplantados renales de esta institución

2016

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Regional del Alta Especialidad del Bajío es un centro de 3er nivel de atención médica que brinda servicio de resolución de problemas de alta complejidad en la región del Bajío, recibiendo pacientes de 5 estados de la región centro como los son Aguascalientes, Zacatecas, Guanajuato, Jalisco y Querétaro. Es una institución líder en trasplante renal a nivel nacional, particularmente de donador cadavérico; en sus primeros 8 años ha realizado más de 700 trasplantes renales incluyendo adultos y niños.

Como hemos visto, el CMV es un virus ubicuo y causa infección asintomática y latente; y se ha observado en estudios recientes en EEUU diferencias substanciales raciales en la prevalencia de infección por CMV ⁽¹¹⁾.

Evidenciado entonces, las diferencias raciales, geográficas, sociales y económicas en la infección del CMV y la particularidad de la institución como líder en trasplante renal a nivel nacional, surge la necesidad de evaluar e identificar factores de riesgo para presentar infección por CMV en el pos trasplante.

El conocimiento de las características clínicas, factores de riesgo e identificación de las características generales de paciente pos trasplantados renales, podría orientar a la búsqueda intencionada de dichos factores en la práctica clínica, e inferir el pronóstico en pacientes con éstas asociaciones; así como, institucionalmente determinar los recursos económicos y materiales de acuerdo a la tendencia poblacional de las asociaciones encontradas y dirigir los recursos de manera eficiente.

2016

OBJETIVOS

General

Identificar Incidencia y características clínicas de la Infección por Citomegalovirus en la población pediátrica del HRAEB sometidos a trasplante renal, en el periodo de 2008-2015 y compararla con la reportada nacional e internacional.

Específicos

- Obtener la incidencia de infección por citomegalovirus en la población pediátrica sometida a trasplante renal del H.R.A.E.B.
- Describir las características virológicas de pacientes con infección por CMV sometidos a trasplante renal en el H.R.A.E.B.
- Describir las características clínicas de la infección por C.M.V. en niños trasplantados de riñones el H.R.A.E.B.
 - Comparar los hallazgos con los reportados a nivel nacional e internacional

HIPÓTESIS

No requiere por ser un estudio descriptivo.

2016

METODOLOGÍA

Diseño

Observacional retrospectivo, estudio de una cohorte

Universo

Pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal en el periodo del 2008-2015

Población accesible

Pacientes pediátricos con Insuficiencia renal crónica que cumplan con criterios de trasplante renal, establecido por el comité de trasplantes del H.R.A.E.B. y cuyo trasplante se haya realizado en la institución

Lugar de estudio

Servicio de pediatría y unidad de trasplantes del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Criterios de estudio

Inclusión

Pacientes pediátricos de 0 a 16 años sometidos a trasplante renal en el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío en seguimiento por el servicio de infectología pediátrica y nefrología pediátrica.

Eliminación

Pacientes con expediente incompleto

Pacientes que abandonen el tratamiento en el H.R.A.E.B.

Pacientes con pérdida del injerto en el primer mes del trasplante

Tamaño de la muestra y sistema de muestreo

Por conveniencia

2016

Variables

<i>Dependiente</i>	<i>Independiente</i>
Infección o Enfermedad por CMV	Trasplante renal

Escalas de medición de las variables

Variable	Tipo de Variable	Escala de medición	Indicador
Carga Viral	Cuantitativa	Copias/ml	
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Vivo / Muerto
Edad	Cuantitativa discreta	Años	Numérico
Género	Cualitativa	Nominaldicotómica	Masculino o femenino
Infección por CMV	Cualitativa	dicotómica	Si/no
Enfermedad por CMV	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Leucopenia	Cuantitativa Continua	Leucos/microlitro	Numérico
Neutropenia	Cuantitativa Continua	Cel/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Leve 1,000-1,500 cel/mm³ • Moderada 500-1,000 cel/mm³ • Severa < 500 cel/mm³ • Profunda < 200 cel/mm³
Anemia	Cuantitativa Continua	g/dL	Numérico

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

2016

Trombocitopenia	Cuantitativa Continua	Plaquetas/microlitro	Numérico
Fiebre	Cuantitativa Continua	Grados centígrados	Numérico
Síndrome viral	Cualitativa	3 criterios de 4	Si/No
Enfermedad tisular gastrointestinal	Cualitativa	Nominal	Si/No
Neumonía por CMV	Cualitativa	Nominal	Si/No
Hepatitis por CMV	Cualitativa	Nominal	Si/No
Encefalitis por CMV	Cualitativa	Nominal	Si/No
Retinitis por CMV	Cualitativa	Nominal	Si/No
Nefritis por CMV	Cualitativa	Nominal	Si/No
Respuesta al tratamiento	Cuantitativa	Copias/ml	Si/No
Viremia persistente	Cuantitativa	Copias/ml	Si/No
Causa de la IRC	Cualitativa	Nominal	1. Desconocida 2. Riñones hipoplásicos 3. Glomerulonefritis 4. Litiasis 5. Malformaciones uretrales 6. Displasia Renal 7. Nefritis Lupica
Trasplante predialisis.	Cualitativa	Nominal	Si/No
Riesgo de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	• Alto (Donador +/- Receptor-; Pacientes tratados con anticuerpos anti-linfocito)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

2016

			<ul style="list-style-type: none"> • Medio (Donador +/ Receptor +; Donador - / Receptor +) • Bajo (Donador - / Receptor -)
Rechazo	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1.-Rechazo agudo humoral (RAH) 2.-Rechazo agudo túbulo-intersticial (RATI)
Tratamiento de rechazo agudo	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulsos de Metilprednisolona 2. Timoglobulina 3. Rituximab
Complicaciones	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agudas 2. Crónicas <p>Hipertensión (definida como una presión sistólica y/o Diastólica \geqP95th para edad, generó y talla) Osteopatía post trasplante, Hepatopatía postrasplante Sx Linfoproliferativopstrasplante</p>
Sobrevida del injerto:	Cuantitativa Continua	Meses	Numérico
Disfunción del injerto:	Cuantitativa Cualitativa	mL/minuto	
Tipo de donación	Cualitativa	Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Donador vivo relacionado (definido como donación proveniente de padres, hermanos y familiares considerados de primer grado) • Donador vivo No relacionado(Familiares de segundo grado o posterior o personas fuera del círculo familiar) • Donador Cadavérico

2016

Dosis de fármacos inmunosupresores	Cuantitativa	Nominal	
			<ul style="list-style-type: none"> • Micofenolato mofetil: 3g/día • Ciclosporina 8-10mg/kg/día • Prednisona 0.5mg/día

Definición conceptual (DC) y operacional (DO) de variables

Carga Viral:

DC: Cuantificación de la replicación viral calculada por estimación en tiempo real de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales.

DO: Evidencia de replicación activa de C.M.V. expresada en Copias/ml

Mortalidad:

DC: Muertes ocurridas en todos los grupos de edad y en ambos sexos en el periodo del primer año postrasplante.

DO: Deceso ocurrido durante el primer año pos trasplante

Edad:

DC: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

DO: Años Transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha de captura.

Genero:

DC y DO: Condición orgánica, masculina o femenina

Infección por CMV:

DC y DO: Evidencia de replicación de C.M.V. en sangre total o plasma con más de 1000 copias/ml

Enfermedad por CMV:

2016

DC y DO: Evidencia de replicación de C.M.V. en sangre total o plasma más Traducción clínica sintomatológica

Leucopenia:

DC y DO: <5000 leucocitos totales por micro litro de sangre.

Neutropenia:

DC: Cuenta absoluta de neutrófilos <1500 cel/mm³ ⁽¹²⁾

DO:

- Leve 1,000-1,500 cel/mm³
- Moderada 500-1,000 cel/mm³
- Severa < 500 cel/mm³
- Profunda < 200 cel/mm³

Anemia:

DC y DO: Hemoglobina debajo de 2 DE de la concentración media para una población del mismo género y grupo etario definido por la OMS o cualquier determinación debajo de 11g por decilitro.

Trombocitopenia:

DC y DO: <150,000 plaquetas totales por microlitro de sangre

Fiebre:

DC y DO: Aumento de la temperatura por encima de 38.3° C

Síndrome viral:

DC La presencia de fiebre, ataque al estado general, leucopenia y/o trombocitopenia

DO: 3 criterios de 4

Enfermedad tisular gastrointestinal por CMV:

DC y DO: Presencia de un cuadro clínico-analítico (diarrea, dolor abdominal) + cuerpos de inclusión o antígenos virales en biopsia del tejido gastrointestinal por inmunohistoquímica

2016

Neumonía por CMV:

DC y DO: Presencia de un cuadro clínico-analítico de neumonía mas cuerpos de inclusión o antígenos virales en lavado bronquioalveolar ó biopsia del tejido pulmonar por inmunohistoquímica

Hepatitis por CMV:

DC y DO: Presencia de un cuadro clínico-analítico de hepatitis (incremento de las enzimas hepáticas dos veces el basal) + cuerpos de inclusión o antígenos virales en biopsia del tejido hepático por inmunohistoquímica

Encefalitis por CMV:

DC y DO: Presencia de un cuadro clínico-analítico más presencia de D.N.A. de C.M.V. en líquido cefalorraquídeo

Retinitis por CMV:

DC y DO: Presencia de un cuadro clínico-analítico más criterios oftalmológicos

Nefritis por CMV:

DC y DO: Presencia de un cuadro clínico-analítico mas cuerpos de inclusión o antígenos virales en biopsia del tejido renal por inmunohistoquímica

Respuesta al tratamiento:

DC y DO: Disminución de la carga viral por debajo de 1000 copias después de 4 semanas de tratamiento

Viremia persistente

DC y DO: Persistencia de la viremia por arriba de 1000 copias después de 8 semanas de tratamiento

Causa de la IRC:

DC: Origen o fundamento que causó la progresión hacia la filtración glomerular por debajo de 15mL/min o ingreso a cualquier terapia de reemplazo dialítico.

DO:

1. Desconocida

2016

2. Riñones hipoplásicos
3. Glomerulonefritis
4. Litiasis
5. Malformaciones uretrales
6. Displasia renal
7. Nefritis lúpica

Trasplante pre diálisis.

DC y DO: Paciente que se trasplantó antes del tratamiento sustitutivo

Riesgo de la enfermedad:

DC: Probabilidad de ocurrencia de enfermedad por C.M.V. de acuerdo al estado serológico del paciente

- DO: Alto (Donador +/- Receptor-; Pacientes tratados con anticuerpos anti-linfocito)
- Medio (Donador +/- Receptor +; Donador - / Receptor +)
- Bajo (Donador - / Receptor -)

Rechazo:

DC: Respuesta inmunológica compleja del huésped, cuando se expone a antígenos no compatibles del donante ⁽¹³⁾.

DO: 1.-Rechazo agudo humoral (RAH)

2.-Rechazo agudo túbulo-intersticial (RATI)

Tratamiento de rechazo agudo:

DC y DO: Definido como el diagnóstico clínico o por biopsia de rechazo con instauración de tratamiento de rescate

Disfunción del injerto:

DC y DO: Disminución de la depuración de creatinina por debajo de 15 mL/minuto calculada por la fórmula de Schwartz o el ingreso a cualquier terapia de reemplazo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o retrasplante)

Tipo de donación:

DC: Origen del injerto con el propósito de realizar un trasplante

DO:

2016

- Donador vivo relacionado (definido como donación proveniente de padres, hermanos y familiares considerados de primer grado)
- Donador vivo no relacionado(familiares de segundo grado o posterior o personas fuera del círculo familiar)
- Donador cadavérico

Forma de selección de los participantes

Se incluyeron a la muestra los pacientes de forma no probabilística y consecutiva, conforme fueron cumpliendo los criterios de inclusión.

Aspectos éticos

Dado que es una investigación que implica seres humanos estará regida por las normas de ética tales como: Declaración de Helsinki versión 2013 y con La ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud, Título Segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 a 21.

De acuerdo a la ley General de Salud en el Título Segundo, Capítulo I Artículo 17; este estudio se puede clasificar según el riesgo, en un estudio de riesgo mínimo.

De acuerdo con la Ley General de Salud (artículos 21-24), deberá incluirse una carta de consentimiento informado en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo. Si se trata de investigaciones con riesgo mínimo se debe obtener consentimiento verbal, comprometiéndonos en realizar todos los esfuerzos posibles para contactar al padre o tutor y obtener el consentimiento verbal vía telefónica.

Al ser un estudio descriptivo no se identificaron conflictos de interés

Tamaño de la muestra y sistema de muestreo

Por Conveniencia.

2016

Análisis de los Datos

Análisis descriptivo

Determinaremos medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y dispersión (desviación estándar, máximos, mínimos, rango) según el tipo de distribución que tengan, además se construirán tablas de contingencia para análisis comparativo de proporciones o numérico según sea el caso.

PROCEDIMIENTO

Realizamos un estudio retrospectivo observacional donde se identificaron en la base de datos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Baja California Sur, los pacientes pediátricos trasplantados entre el periodo 2008-2015, se identificaron a los pacientes quienes cumplían criterios de inclusión, se tomaron datos generales del paciente como: nombre, número de expediente, teléfono de los padres, fecha de nacimiento, edad, género, fecha y años pos trasplante, así como características clínicas paciente con infección o enfermedad confirmada por carga viral, evolución uso de timoglobulina o basiliximab etc.

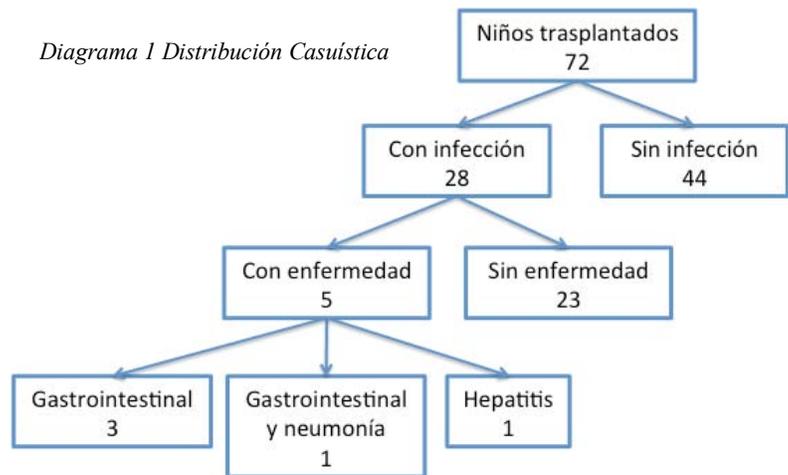
Se realizó la categorización de acuerdo al estado clínico de los pacientes y el tratamiento recibido, así como las características clínicas y de laboratorio de los pacientes, en la hoja de recolección de datos electrónica en plataforma EpiInfo Versión 7 de la C.D.C. para la concentración de la información, se analizó la información con el paquete NCSS 94: La variable edad, al no seguir una distribución normal, se comparó mediante la técnica no paramétrica U-Mann-Whitney; Se analizó la información y medidas de desviación estándar, se tabularon Incidencias y características clínicas así como niveles de carga viral de pacientes con enfermedad e infección por C.M.V.

2016

RESULTADOS

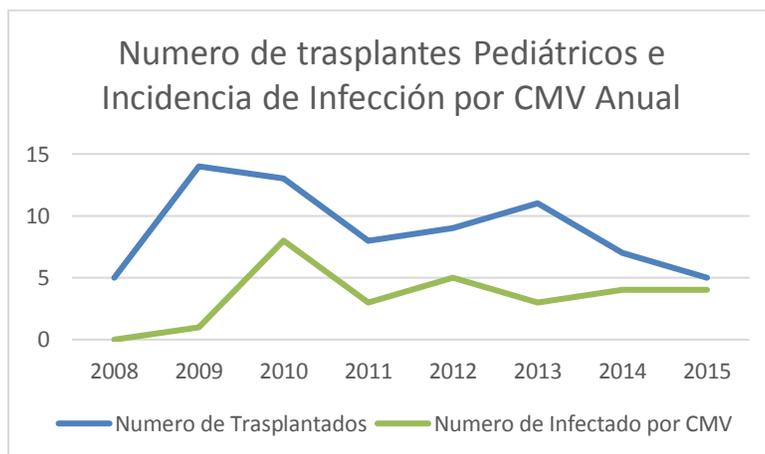
Se analizaron 72 pacientes trasplantados de riñón de los cuales 28 fueron mujeres y 44 hombres, los pacientes fueron referidos de 5 entidades federativas del país: 64 de Guanajuato, 1 paciente de Jalisco, 1 paciente de Michoacán, 2 pacientes de San Luis Potosí y 4 pacientes de Zacatecas. La causa de la insuficiencia renal en nuestro estudio en más del 90% (65) de los pacientes fue de origen desconocido, en 5% (4) fue secundario a reflujo vesicoureteral, en 3% (2) secundario a glomerulonefritis, y los restantes 2% secundario a hipoplasia renal y displasia renal. Ninguno de nuestros pacientes recibió trasplante pre-diálisis. Los injertos fueron de donador vivo el 53% (38) de las veces y de donador cadavérico en 47% (34), los injertos de donador vivo siempre fueron de vivo relacionado. En nuestro estudio el injerto se perdió en el 15% (11) de los pacientes.

Diagrama 1 Distribución Casuística



La incidencia de infección por CMV en pacientes pos trasplantados renales en este estudio fue del 39% (28) y la incidencia de enfermedad por CMV fue del 6.9% (5). (Diagrama 1)

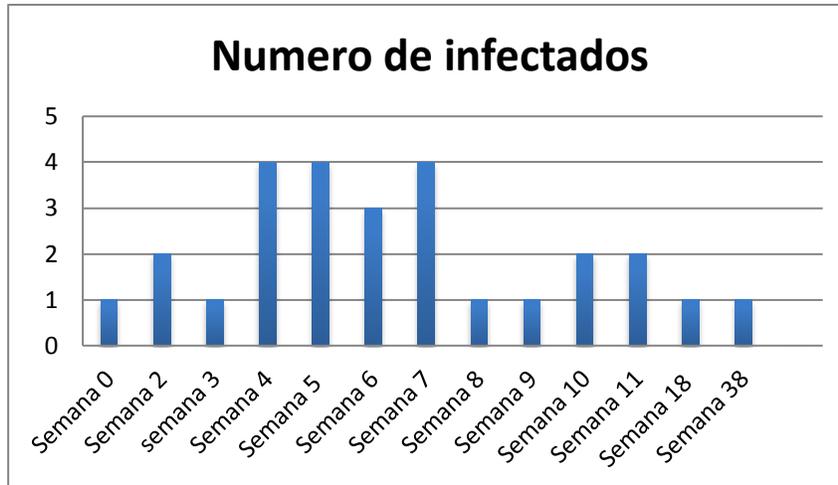
El año con mayor incidencia de infección por CMV fue el 2010 con 8 casos en total, posteriormente la tendencia ha sido hacia la reducción manteniendo en los últimos 3 años de 3 a 4 pacientes anuales. (Gráfica 1)



Gráfica 1 Numero de trasplantes Pediátricos e Incidencia de Infección por CMV Anual

2016

El 92% de nuestros pacientes con infección por CMV se infectaron en los primeros 6 meses pos trasplante, 89% de los cuales ocurrieron en los primeros 3 meses pos trasplante, siendo las semanas 4 a 7 postrasplante las de mayor incidencia de infección, en un paciente infectado no fue posible identificar la fecha de su primera viremia. (Gráfica. 2)



Gráfica 2 Incidencia de infección por CMV semanas post trasplante

El tiempo promedio de aparición de la primera viremia en nuestros pacientes infectados fue a las 7.5 Semanas (1.8 meses) después del trasplante.

El riesgo serológico alto fue significativamente más frecuente en los pacientes con infección y enfermedad por CMV (Tabla. 1). No hubo diferencia en los niveles de carga viral en el grupo de infección sin enfermedad comparado con el grupo de infección con enfermedad (Tabla. 3) En nuestro estudio, todos los pacientes con enfermedad por CMV fueron trasplantados de familiar vivo relacionado. (Tabla. 2) El 62.5% de nuestros pacientes trasplantados fueron adolescentes mayores a 12 años de edad.

De los 23 pacientes que presentaron infección sin enfermedad por CMV el 30% (7) cursaron con anemia al diagnóstico, 8.5% (2) leucopenia y 4.3% (1) neutropenia se integró síndrome viral en el 8.5% (2). En promedio los pacientes con infección por CMV sin enfermedad presentaron 1.6 eventos de infección por CMV y al edad promedio a infección por CMV fue de 12.5 años.

De los 5 pacientes que presentaron enfermedad por CMV 2 presentaron anemia, 2 presentaron síndrome viral asociado y 1 leucopenia. En promedio estos pacientes presentaron 2.4 eventos de infección por CMV y la edad promedio de enfermedad por CMV fue de 12.6 años. Una paciente con enfermedad por CMV ha cursado con 7 eventos infecciosos en su evolución ha presentado enfermedad gastrointestinal y neumonía por

2016

CMV, esta paciente ha presentado las cargas virales más altas y en quien se sospecha de CMV resistente.

	SANOS (n=44)	CON INFECCIÓN (n=28)	Estadístico	P
Edad (años)	14	13	-1.06*	0.15
Tipo de donante (vivo/cadáver)	23/20	15/12	0.02**	0.9
Riesgo serológico alto (si/no)	6/36	12/16	13.8**	0.003

Tabla 1 Comparación de los pacientes trasplantados de riñón sanos y con infección por CMV

*U de Mann-Whitney

**Chi cuadrada

	SIN ENFERMEDAD (N=67)	CON ENFERMEDAD (n=5)	Estadístico	P
Edad (años)	14	13	-0.06*	0.29
Tipo de donante (vivo/cadáver)	33/34	5/0	4.53**	0.03
Riesgo serológico alto (si/no)	14/53	5/5	8.5**	0.04

Tabla 2 Comparación de los pacientes trasplantados de riñón con y sin enfermedad por CMV CMV: Citomegalovirus

*U de Mann-Whitney

**Chi cuadrada

	Infección sin enfermedad (n=23)	Infección con enfermedad (n=5)	Estadístico	p
Carga viral inicial	12183 (1640-76500)	9930 (4400-534600)	0.49*	0.32

Tabla 3 Rangos de Cargas Virales en Infección con y Sin enfermedad

* U de Mann-Whitney

2016

Box Plot

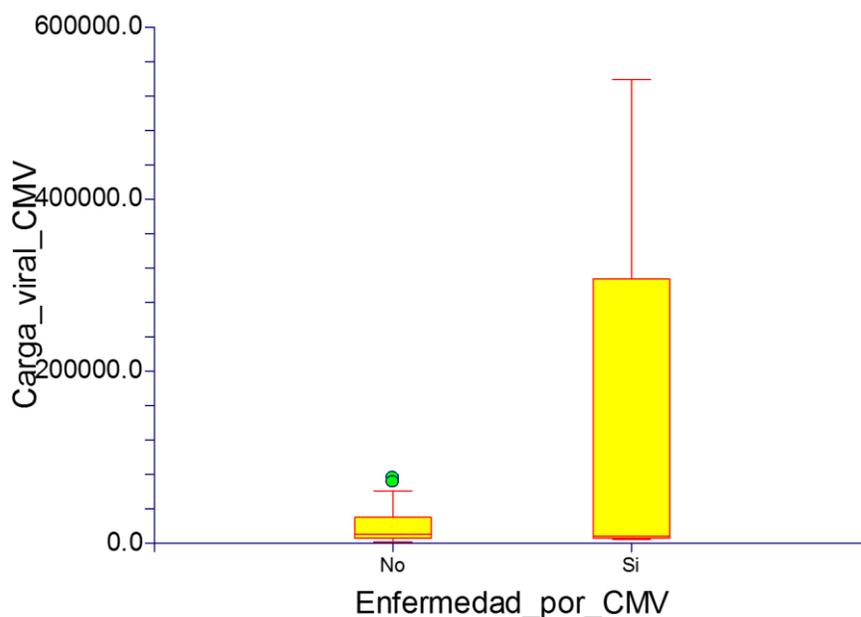


Ilustración 1 Variabilidad de Niveles de Carga Viral Con y Sin enfermedad por C.M.V.

	NAPRTCS (1987-2002)		HIMFG (1987-2002)		HRAEB (2008-2015)
	N	%	N	%	N
Total de Pacientes POTR	7,413	100	242	100	72
Genero					
Masculino	4423	59.7	131	59.8	44
Femenino	2990	40.3	88	40.2	28
Diganostio Primario					
Estructural	3511	47.4	59	24.4	1
Glomerulonefritis	1054	14.2	48	19.8	2
HFS	853	11.5	14	5.8	0
Nefritis Familiar	175	2.4	7	2.9	0
Otras	661	8.9	10	4.1	4
Desconocida	1,159	15.6	104	42.9	65

Tabla 4 Comparación de Características de Pacientes pos trasplantados renales Nacional y del NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studys HIMF: Hospital Infantil Federico Gómez, HRAEB: Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío)

2016

	NAPRTCS (1987-2002)		HIMFG (1987-2002)		HRAEB (2008-2015)
	N	%	N	%	N
Numero de Trasplantes	8135	100	249	100	72
Donador Vivo	4141	50.9	191	76.7	38
Donador Cadaverico	3992	49.1	58	23.2	34
Edad al TR					
0-1	404	5	0	0	0
2-5	1218	15	28	11.2	3
6-12	2774	34.1	109	43.7	24
>12	3739	46	112	44.9	45

Tabla 5 Características de Tipo de donación y edades a trasplante NAPRTCS: North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studys HIMF: Hospital Infantil Federico Gómez, HRAEB: Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

Autores	Número de Trasplantes	Incidencia de Infección por CMV (%)	Infección/ Enfermedad (%)
<i>Kranz</i>	103	23 (22)	13/10 (9.7)
<i>Camacho - González</i>	111	35 (31)	30/5 (4.5)
<i>Renault</i>	31	11 (35)	8/3 (9.6)
<i>Lapidus-Krol</i>	92	15 (16)	4/11 (11,9)
<i>Robinson</i>	73	0	0/9
<i>López-Viota</i>	239	58 (24)	42/16 (6.7)
<i>HRAEB</i>	73	28 (39)	28/5 (6.9)

Tabla 6 Comparativa de Infección por CMV con otras series CMV: Citomegalovirus

2016

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la incidencia de enfermedad fue del 6.9% coincidente con los trabajos reportados por López-V donde se reporta 6.7% de incidencia de enfermedad ⁽¹⁴⁾ y se sitúa en los rangos de infección reportados en las series. Sin embargo la Incidencia de infección por CMV fue del 39%, ésta incidencia se encuentra por encima de las reportadas en varios estudios pediátricos al momento. (Tabla 6) ^(2,14).

Nuestro estudio correlaciona también con los trabajos de la Dra. Lopez-V en cuyos estudios se relaciona fundamentalmente la enfermedad por CMV en pacientes clasificados como alto riesgo al trasplante, la totalidad de nuestros pacientes con enfermedad presentaron alto riesgo de infección por CMV al trasplante. El 16% (12) del total de los pacientes trasplantados presentaron riesgo serológico alto. ⁽¹⁴⁾

Dado los resultados obtenidos (mayor incidencia de infección por CMV en los primeros 6 meses pos trasplante), el presente estudio apoya la estrategia de seguimiento combinada. Para los pacientes de alto riesgo sería útil un periodo corto de profilaxis, seguida de monitorización preemptiva y para los de riesgo intermedio solo vigilancia preemptiva. ^(14,15,16) La mayor incidencia de infección por CMV encontrada en nuestro estudio podría reflejar lo que comentan la Dra. Lopez Viota y el Dr. Comoli al atribuir a la población pediátrica un riesgo incrementado, secundario al aumento de la frecuencia de pacientes de alto riesgo, dada la mayor proporción de pareja de receptores con serología negativa para CMV con donantes seropositivos. ^(14,15)

En nuestro estudio encontramos que cerca del 92% de las infecciones por CMV se presentan en los primeros 6 meses pos trasplante y el pico de incidencia entre los primeros 2 a 3 meses con 89% situación que se ha descrito en múltiples estudios en adultos y pediátricos. ^(9,10,14)

En estudios recientes se ha encontrado un riesgo incrementado de enfermedad por CMV en pacientes cuyo injerto fue de origen vivo ⁽¹⁰⁾, nuestro estudio encontró la misma tendencia pues los 5 pacientes con enfermedad contaban con injertos provenientes de donadores vivos, sin embargo dichas observaciones podrían estar limitadas por el número tan bajo de pacientes con enfermedad por CMV.

2016

Si bien nuestro estudio no encontró diferencia en la intensidad de la replicación viral en el grupo con infección y con enfermedad, en los pacientes con enfermedad por CMV, el rango fue mucho más amplio (ilustración 1).

Solo un paciente tuvo enfermedad con manifestación en dos diferentes sitios anatómicos; enfermedad gastrointestinal y neumonía, esta paciente ha registrado las cargas virales más altas, y actualmente se encuentra en estudio por probable CMV resistente; ésta tendencia de cargas virales elevadas y CMV resistente ha sido descrita por Avery R. ⁽¹⁷⁾

No obstante nuestro estudio cuenta con limitaciones importantes, al ser un estudio retrospectivo con información extraída del expediente, no nos fue posible determinar con exactitud las dosis de los inmunosupresores administrados por kilogramo de peso en los pacientes, ni determinar factores de riesgo por la variabilidad del registro.

CONCLUSIONES

En conclusión el presente estudio identifico una Incidencia de infección por CMV en pacientes pos trasplantado renal pediátrico ligeramente por encima de la reportada en la actualidad.

La población pediátrica de mayor riesgo para infección por CMV son aquellos pacientes catalogados como D+/R- al momento de trasplante de donador vivo relacionado siendo la etapa de mayor riesgo de infección por CMV en los primeros 6 meses pos trasplante con el pico máximo de incidencia en los primeros 3 meses.

La forma de presentación más frecuente es la infección asintomática

2016

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swanson E, Schleiss M. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60(2):335-349. Sí, solo son 2 autores
2. Weikert B, Blumberg E. Viral Infection after Renal Transplantation: Surveillance and Management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(Suppl 2):S76-S86.
3. Kotton C, Kumar D, Caliendo A, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L et al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation Journal*. 2013;96(4):333-360.
4. Guideline Development Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based clinical care guideline for Cytomegalovirus Prevention following Solid Organ Transplantation. 2013, (17):1-10. Revisado
5. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9 (Suppl 4):S78-S86.
6. Dharnidharka V, Fiorina P, Harmon W. Kidney Transplantation in Children. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(6):549-558.
7. Medeiros-Domingo M, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, Delgadillo R, Varela-Fascinetto G, Muñoz-Arizpe R. Trasplante renal en pediatría. *Revista de investigación Clínica*. 2005;57(2):230-236.
8. Sagedal S, Nordal K, Hartmann A, Degr M, Holter E, Foss A et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000;70(8):1166-1174.

9. Martín-Dávila P, Fortún Abete J. Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: what is the best way to prevent it?. *Nefrología*. 2008;28(3):253-256.
10. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients: Incidence, Clinical Profile, and Risk Factors. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(3):694-700.
11. Cannon M, Schmid D, Hyde T. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *RevMedViro*. 2010;20(4):202-213.
12. Klein C. Congenital neutropenia. *Hematology*. 2009;2009(1):344-350.
13. Mosquera Reboredo J, Vázquez Martul E. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Nefrología*. 2011;31(4):382-391.
14. Fijo-Lopez-Viota J, Espinoza L, Herrero C, Sanahuja M, Santandreu A, Praena J. Citomegalovirus y trasplante renal pediátrico: ¿es un problema actualmente?. *Nefrología*. 2013;33(1):7-13. Agregue los autores faltantes.
15. Comoli P, Ginevri F. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2012;27(5):705-17. Si, Solo son 2 autores.
16. Martin JM, Danziger-Isakov LA. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2011;15(3):229-36.
17. Avery R. Update in management of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008;21(4):433-437.