



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado



Tesis para obtener el grado de especialista en:
Nefrología Pediátrica:

**“FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN NIÑOS
TRASPLANTADOS RENALES DE LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA, CMNO”**

Tesista:

Dra. Martha Cecilia Escobar Orduño
Matrícula: 98263167
Médico Residente de Nefrología Pediátrica
Correo: mcem_68@hotmail.com. Teléfono: (644) 1990155

Investigador Responsable:

Dra. Soledad Zarate Ramírez
Matrícula: 99149979
Médico adscrito al departamento de Nefrología Pediátrica
Correo electrónico: zarate.sol@hotmail.com. Teléfono: 3334085762.

Asesor metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés
Matrícula: 9951873
Jefe de Enseñanza; UMAE Hospital de Pediatría CMNO.
Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com. Teléfono: 3333991658

Guadalajara, Jalisco, México, Febrero 2019.



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.

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD

2019 – 1302 – 011

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

MARTHA CECILIA ESCOBAR ORDUÑO

“Factores de riesgo para infección por Citomegalovirus en niños trasplantados renales de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO”

DIRECTOR DE TESIS

DRA. SOLEDAD ZARATE RAMÍREZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Guadalajara, Jalisco, México, 22 de febrero de 2019

IDENTIFICACION DE AUTORES

Tesista

Dra. Martha Cecilia Escobar Orduño.

Médico Residente de segundo año de la especialidad de Nefrología Pediátrica

UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: mcem_68@hotmail.com. Teléfono: (64) 41990155. Matrícula: 98263167.

Director de Tesis

Dra. Soledad Zarate Ramírez.

Médico adscrito al departamento de Nefrología Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 99149979

Correo electrónico: zarate.sol@hotmail.com. Teléfono: 3334085762.

Asesor Metodológico

Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas. Jefe de Enseñanza, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 9951873. Teléfono: 3333991658. Correo:

drarosyortegac@hotmail.com.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
Pregunta de Investigación.....	18
JUSTIFICACIÓN	19
Magnitud:	19
Trascendencia:.....	20
Factibilidad:	20
Vulnerabilidad:	20
HIPOTESIS	21
OBJETIVOS	22
Objetivo General:	22
Objetivos específicos:	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
*Diseño:.....	23
*Definición del universo.....	23
*Población de estudio.....	23
*Tamaño de la muestra	23
*Criterios de inclusión para casos	24
*Criterios de exclusión para casos	24
*Criterios de inclusión para controles	24
*Criterios de exclusión para controles.....	25
Definición de Variables.....	26
Procedimientos para la recolección de datos.....	32
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
CONSIDERACIONES ETICAS.....	34
RECURSOS	35
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN.....	44

CONCLUSIONES..... 49
RECOMENDACIONES 51
BIBLIOGRAFÍA..... 52
ANEXOS..... 55

ABREVIATURAS

ERC – Enfermedad Renal Crónica

CMV – Citomegalovirus

TFG – Tasa de Filtración Glomerular

PCR – Reacción en Cadena de Polimerasa

D+/R- - Donante seropositivo, receptor seronegativo

IgG – Inmunoglobulina G

IgM – Inmunoglobulina M

OMS – Organización Mundial de la Salud

HP – Hospital de Pediatría

CMNO – Centro Médico Nacional de Occidente

IMSS – Instituto Mexicano del Seguro Social

UMAE – Unidad Médica de Alta Especialidad

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es la presencia de marcadores de afectación renal, anomalías morfológicas, histológicas, biológicas o disminución de la Tasa de filtración glomerular (TFG) mayor de 3 meses, su incidencia va de 5-11/millón/niños, la principal etiología son las malformaciones(40-45%). El mejor tratamiento es el trasplante renal disminuyendo la morbimortalidad; sin embargo el uso de terapia inmunosupresora anti-rechazo trae como consecuencia la presencia de procesos infecciosos de diversas etiologías principalmente la infección por Citomegalovirus (CMV) (30-75%), con consecuencias sobre el paciente y el injerto.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo para infección por Citomegalovirus en niños Trasplantados Renales de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. **Material y**

Métodos: Estudio de casos y controles en pacientes Trasplantados renales de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO con al menos 6 meses de seguimiento, en un periodo de 5 años. Variables: Edad, Sexo, Tipo de donador, Serología CMV receptor, Serología CMV donador, Riesgo pretrasplante, Terapia de inducción, Inmunosupresión, Serología CMV del receptor postrasplante, PCR CMV al diagnóstico, Disfunción de Injerto, Presencia de rechazo previo, Tratamiento de rechazo, Uso de profilaxis para CMV, Tiempo de profilaxis, Dosis de profilaxis, Infección por CMV, Enfermedad por CMV. Estadística: Frecuencias y proporciones, medias y desviaciones estándar, medianas y rangos. Para variables cualitativas: chi cuadrada, con una p significativa ≤ 0.05 , con un IC 95%, se determinó OR. **Resultados:** Prevalencia de infección por CMV de 18.2%, 55.6% de los pacientes eran hombres y 44.4% mujeres, la fuente de donación principal fue de vivo relacionado, 75%, el 47.6% tenían riesgo intermedio para infección por CMV, la terapia de inmunosupresión más utilizada fue basiliximab (84.7%), los principales factores de riesgo asociados a la infección fue el riesgo alto pretrasplante y la profilaxis inadecuada, estadísticamente significativo ($p < 0.05$). **Conclusiones:** La prevalencia de infección por CMV ha incrementado en los últimos años, los principales factores de riesgo son la profilaxis inadecuada y riesgo viral previo, no se evidenció la fuente de donación de muerte encefálica ni la inducción con Timoglobulina como riesgo importante.

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

La **Enfermedad Renal Crónica** (ERC) se define como la presencia durante más de 3 meses, de marcadores de afectación renal que pueden deberse a anomalías morfológicas, histológicas, biológicas o por la disminución de la Tasa de filtración glomerular (TFG). La incidencia mundial va de 5-11 por millón de habitantes pediátricos. La principal etiología en niños son malformaciones renales y de las vías urinarias en un 40-45%. Se clasifica en 5 estadios de acuerdo a la TFG. (Cuadro 1)

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Cuadro 1. Categorías de acuerdo a la Tasa de Filtración Glomerular. Descripción y Rangos.

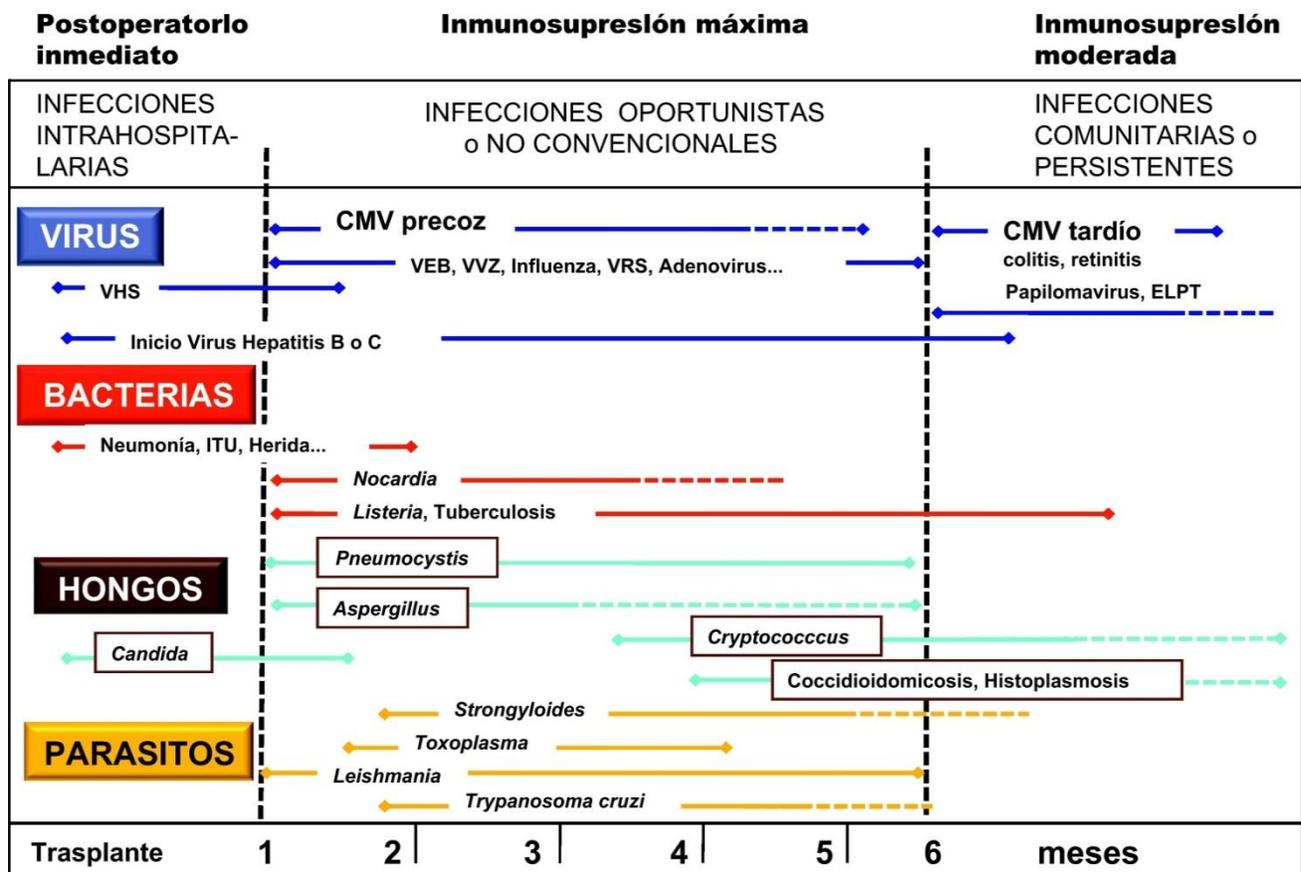
El tratamiento es de acuerdo al estado clínico y metabólico del paciente. El estadio I y II se comportan asintomáticos, el estadio III y IV requieren tratamiento médico y dietético, el estadio V (terminal) se basa en la depuración extrarrenal, es decir diálisis o hemodiálisis o tratamiento reconstitutivo de trasplante renal, que debe ser el tratamiento prioritario, idealmente sin diálisis previa siempre que sea posible, ya que se asocia a una reducción del 25% en el fallo de injerto y del 16% de mortalidad en comparación con los receptores que se trasplantan después de ingresar a diálisis.^{1,2,3}

Trasplante Renal en Pediatría

El primer trasplante renal de órganos exitoso fue el de riñón, el cual fue realizado entre gemelos idénticos en la ciudad de Boston, el día 23 de diciembre de 1954, lo cual anunció una nueva era para los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal.

Hasta el día de hoy el trasplante renal es el mejor tratamiento para la Enfermedad Renal Crónica es por eso que se debe de anticipar siempre que sea posible, ya que logra reestablecer la función renal y disminuir la morbimortalidad relacionada con la acumulación de toxinas urémicas, además de mejorar la calidad de vida de manera importante en el paciente pediátrico, para la integración familiar, social y escolar la cual es primordial para su futuro. En los años en los que se desarrolló la técnica del trasplante renal la supervivencia de los pacientes mejoró progresivamente hasta alcanzar un 90% y la supervivencia del injerto desde menos del 50% a un año a por lo menos el 60%, basado en la inmunosupresión inicialmente con azatioprina y prednisona. La introducción de la ciclosporina en los años 80's fue un avance mayor ya que mejoró la tasa de supervivencia de paciente al año a más del 90% y del injerto más del 80%, interviniendo también una mejor combinación de drogas inmunosupresoras y la importancia de tener una mayor compatibilidad entre el donante y el receptor, así como la quimioprofilaxis de infecciones oportunistas. ²

El trasplante renal es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal, sin embargo, el uso de inmunosupresión crónica en éstos pacientes con el objetivo de evitar el rechazo e impactar en la sobrevida del injerto y del paciente es un factor determinante en el riesgo de infecciones. Existen diferentes tipos de infecciones dependiendo el tiempo de trasplante sin embargo la infección por citomegalovirus (CMV) es una de las complicaciones más frecuentes en receptores de trasplante renal, con un notorio impacto en términos de morbilidad, mortalidad y costos.(Cuadro 2) ^{4,5}



Cuadro 2. Patocronía y periodos de riesgo de las infecciones en el trasplante de órgano sólido.

Infección por Citomegalovirus

El Citomegalovirus es un virión aislado por primera vez en 1956, pertenece a la familia de Herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirinae, género Cytomegalovirus, especie herpes virus humano 5. La estructura del virión se compone de la nucleocápside con el ADN en doble cadena lineal contenido dentro de una cápside proteica, una capa protéica llamada tegumento y una envoltura lipídica en donde se encuentran las glucoproteínas virales que actúan como mediadores de entrada del virus. Los leucocitos son el principal reservorio del virus, en particular las células CD13, pero el ADN viral ha sido detectado en monocitos, células dendríticas, megacariocitos y células progenitoras mieloides de médula ósea.^{6,7}

La infección por CMV tiene una altísima prevalencia mundial, especialmente en países subdesarrollados, en los que el 90% de la población está infectada, frente al 60%

estimado en los países desarrollados. En zonas con malas condiciones socioeconómicas, la mayoría de los niños se ha infectado antes de la pubertad. El hacinamiento y la falta de higiene favorecen la transmisión de CMV. En los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos, aumentando la prevalencia aproximadamente un 1% por año de vida.⁶

El CMV se excreta de múltiples sitios: orina, saliva, secreciones vaginales, semen y leche materna. La infección primaria se produce comúnmente por contacto directo con estos fluidos de una persona infectada. La transmisión puede ser vertical, de la madre al hijo en el embarazo o parto, y horizontal, en el período perinatal o posnatal. En adultos inmunocompetentes, la excreción viral es intermitente e indefinida mientras que en inmunodeprimidos e infección congénita, perinatal o posnatal temprana es prolongada (incluso años) y constante.⁶

Las vías de transmisión pueden ser por infección congénita, perinatal, postnatal, transfusiones sanguíneas, y trasplante de órganos.⁶

Citomegalovirus y Trasplante Renal

La infección por Citomegalovirus (CMV) es una complicación frecuente en los pacientes que reciben trasplante renal, ocurre de un 30-75%, y la prevalencia de la enfermedad entre un 8 y 35%, teniendo consecuencias directas e indirectas sobre el paciente y el injerto. Hay discrepancia en relación a la prevalencia e incidencia de la infección – enfermedad por Citomegalovirus en pacientes trasplantados, esto es explicado por factores como lo son: la raza, desarrollo socioeconómico, tipo de trasplante, métodos de detección viral, tratamiento inmunosupresor, serología del donador y del receptor. En los centros de CDC se estima una prevalencia de infección entre 50-80% para adultos mayores de 40 años. En un estudio iraní la infección y la enfermedad fueron detectadas en un 82.5% y 25% de los pacientes, respectivamente. En un análisis español de 207 pacientes trasplantados renales el 15.7% presentaron infección y el 17.2% de éstos desarrollaron la enfermedad. En Latinoamérica hay muy pocos estudios sobre esto, existe una serie en Colombia en donde se encontró una prevalencia de 66% y otro estudio de 455 pacientes un porcentaje de infección de 89% en receptores de trasplante renal. La mayor incidencia de la enfermedad se da en los primeros 6 meses postrasplante o al finalizar la quimioprofilaxis, aunque ésta puede ocurrir muchos años

después de éste, definiéndose después de 6 meses como enfermedad tardía, un estudio de cohorte reportó que aproximadamente el 20% de los pacientes presentaron la infección después del año de trasplante.^{4,6-8}

Los efectos directos se relacionan con altas tasas de replicación viral, presentándose en forma de infección o de enfermedad por CMV; los efectos indirectos son más difíciles de reconocer ya que se dan por la interacción de bajas tasas de replicación viral con el sistema inmunitario, relacionándose con un efecto inmunomodulador que favorecería la aparición del rechazo tanto agudo como crónico.^{4,6,8}

Se ha demostrado que los receptores seronegativos para CMV tienen mayor riesgo de enfermedad aguda por CMV y de pérdida de injerto.^{7,9}

En México, existe un estudio en niños realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, publicado en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México, el cual es una cohorte retrospectiva con seguimiento de al menos 6 meses postrasplante en donde se tomaron 81 casos de niños trasplantados cumpliendo criterios de inclusión para estudios de factores de riesgo para infección y enfermedad por citomegalovirus, encontrando como principal factor de riesgo el receptor con CMV negativo previo al trasplante y la profilaxis inadecuada.¹⁰

Formas de presentación

Se pueden presentar primoinfección (en receptor seronegativo) e infecciones recurrentes, bien por reinfección con otra cepa del donante o de otra persona infectada o por reactivación del virus latente en el receptor, siendo esta última la situación más frecuente relacionada con el uso de anticuerpos antilinfocíticos durante la inducción y la primoinfección la de mayor riesgo de enfermedad por CMV.^{1,6}

Para poder analizar de manera adecuada la infección o la enfermedad por CMV, se tiene que definir cada una de ellas:

-Infección es definida como la detección de antigenemia (pp65 CMV en leucocitos) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-CMV positiva.

-Enfermedad se define cuando a la detección del virus se suma síndrome viral (fiebre >39°C no explicada por otras causas y al menos leucopenia) con o sin sintomatología acompañante de afectación orgánica: neumonitis, hepatitis, enfermedad gastrointestinal, pancreatitis y menos frecuentes meningoencefalitis y miocarditis e

incluso casos atípicos como hemorragia del tracto digestivo y coriorretinitis, a excepción de la coriorretinitis todas las infecciones ocurren dentro de los primeros 4 meses del trasplante, ésta ocurre en etapas más avanzadas del trasplante.

Se diferencia CMV primario cuando con anterioridad el paciente era seronegativo para CMV, reactivación cuando su serología anterior era positiva e infección recurrente cuando tiene nueva detección al menos 4 semanas de haberse controlado la primera infección.^{7, 11-12}

Factores de Riesgo de Infección o Enfermedad en el paciente trasplantado renal.

El riesgo de enfermedad por Citomegalovirus es más alto cuando la infección primaria ocurre en un receptor sin inmunidad preexistente, existen múltiples factores de riesgo para adquirir infección o enfermedad en pacientes trasplantados tales como el estado general de inmunosupresión (tipo de fármaco, dosis, tiempo, duración), factores del huésped (edad, comorbilidad, leucopenia, linfopenia), otros como alguna enfermedad crítica concomitante, el uso de agentes antilinfocíticos es otro factor asociado a la enfermedad por CMV mayormente cuando éstos son utilizados como tratamiento de rechazo. El uso de m-TOR se asocia con un menor riesgo de infección por CMV.^{13,14}

El principal riesgo de desarrollar enfermedad o infección por CMV en el paciente trasplantado está en función del estado serológico del donante y el receptor antes del trasplante: en el caso de los receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo (D+/R-), el riesgo de desarrollar enfermedad es muy alto, siendo moderado en el caso de receptores seropositivos y bajo en el caso de que el donante y el receptor sean seronegativos. En los pacientes pediátricos éste factor de riesgo está particularmente incrementado ya que los receptores son más propensos a ser seronegativos (62.7%) a comparación con la población adulta (36.1%) y hay una mayor tasa de donantes seropositivos, otro de los riesgos es el uso de anticuerpos antilinfocitarios y posterior al tratamiento por rechazo.^{8,15}

Se realizó un estudio en el Hospital La Fé de Valencia, España publicado en el 2011 por García-Testal, Díaz y colaboradores, en donde se estudiaron paciente trasplantados renales entre 1994 y 2005, adultos, entre 17 y 75 años de edad, diagnosticándose 193 casos de infección precoz, 42 casos de enfermedad precoz y 18 casos de enfermedad tardía. En donde se destacan los siguientes resultados, respecto a la serología

pretrasplante si hubo asociación con los pacientes catalogados como alto riesgo para infección y enfermedad precoz, pero sin relación para enfermedad tardía, habiendo también asociación entre la serología del donante y la supervivencia del injerto. No se observó asociación entre rechazo agudo e infección precoz, pero sí entre enfermedad tardía y rechazo agudo. ¹⁶

Métodos diagnósticos.

Los métodos de laboratorio para confirmar el diagnóstico de CMV son: histopatología, cultivo, serología, antigenemia, y ensayos moleculares que detectan y cuantifican el ácido nucleico de CMV. La histopatología confirma la presencia de tejido invadido sin embargo esto implica un procedimiento invasivo por lo que se ha disminuido su uso, además de la mayor disponibilidad de pruebas no invasivas o menos invasivas para documentar la infección por CMV en sangre, la histopatología se recomienda en casos en donde se tenga otro concomitante por ejemplo rechazo de injerto o sospecha de copatógenos cuando los pacientes no responden a tratamiento anti-CMV. ¹³

La serología para detección de anticuerpos IgG e IgM para CMV tiene una utilidad limitada para el diagnóstico de la enfermedad después del trasplante debido a la inmunosupresión la cual puede alterar la capacidad de desencadenar una respuesta de anticuerpos a la infección por CMV. ¹³

Las técnicas más utilizadas y con mayor especificidad son la PCR y la antigenemia Pp65. La PCR una de sus ventajas es que no requiere individuos altamente entrenados y puede realizarse en paciente con leucopenia, es un estudio automatizado y permite el procesamiento simultáneo de múltiples muestras además que no requiere materiales biológicos frescos, sin embargo, requiere equipo y reactivos más caros especialmente la PCR cuantitativa el cuál es el método más preciso, ésta prueba fue estandarizada en el 2010 por la Organización Mundial de la Salud (OMS); la PCR cualitativa tiene baja especificidad por lo que no se utiliza en el diagnóstico de infección por CMV.

La antigenemia Pp65 es un método semicuantitativo que detecta, a través de inmunohistoquímica o técnicas de inmunofluorescencia, la presencia de fosfoproteína 65 expresada en sangre periférica detectando leucocitos infectados con CMV. Entre sus ventajas se encuentran la alta sensibilidad y especificidad, bajo costo y su facilidad para realizarse, sin necesidad de equipos sofisticados. Sin embargo, requiere personal

capacitado, la muestra de sangre completa debe ser procesada dentro de 6 a 8 horas, y pierde sensibilidad en la presencia de neutropenia. Además, la antigenemia puede ser negativa con recuentos bajos de leucocitos y en caso de invasión de tejido secundario a la enfermedad. Finalmente, este método consume mucho tiempo y requiere un trabajo intensivo por parte del personal del laboratorio.¹⁷

Prevención.

El inicio de ésta ha demostrado ser capaz de modular alguno de los efectos deletéreos indirectos de la infección por CMV, pero existe creciente preocupación sobre la contribución de la profilaxis en la aparición de infecciones tardías por éste virus.⁸

Previamente no se utilizaban de forma generalizada las estrategias de prevención y monitorización viral por lo tanto la incidencia de infección y enfermedad por CMV eran elevadas (60% de infección y 30% de enfermedad) secundario a la combinación serológica con el donador y el uso de anticuerpos antilinfocitarios como importantes factores de riesgo para la enfermedad. Fue entonces que se decidió definir el riesgo de los pacientes y clasificarlos en alto, moderado y bajo riesgo de infección.¹⁸

Las estrategias para la prevención de CMV en los receptores de trasplantes de órganos sólidos varían entre diferentes poblaciones y perfiles de riesgo, las dos estrategias principales son: profilaxis antiviral y terapia preventiva. La profilaxis antiviral es la administración de medicamento antiviral a todos los pacientes en riesgo durante un periodo definido y la terapia es la administración de un medicamento antiviral sólo para pacientes asintomáticos con evidencia de replicación temprana de CMV para prevenir la enfermedad.¹³

La profilaxis antiviral presenta sus ventajas y desventajas. Las ventajas es que puede estar asociada a menores costos de medicamentos y una desventaja la toxicidad secundaria a ésta pero esto se compensa con el costo de las pruebas de laboratorio en el caso de sospecha de infección. Otra de las ventajas es prevenir la reactivación de otros virus herpes y una menor incidencia de efectos indirectos de CMV. Los metaanálisis han demostrado que la profilaxis antiviral está asociada con menores tasas de pérdida de injerto e infecciones oportunistas mejorando la supervivencia del paciente.¹³

La profilaxis se puede administrar a cualquier receptor para prevenir la enfermedad por CMV después del trasplante, el valganciclovir es el medicamento preferido, excepto en los receptores hepáticos ya que tiene una alta tasa de enfermedad invasiva de tejidos, utilizan alternativa de Ganciclovir oral o intravenoso y sólo para receptores de riñón valganciclovir.

En general, la profilaxis antiviral debe comenzar como lo más pronto posible, y dentro de los primeros 10 días después trasplante.

Los medicamentos antivirales para profilaxis de CMV son valganciclovir y ganciclovir oral o intravenoso, respecto a los días de tratamiento se han realizado estudios debido a la preocupación de inicio tardío de la enfermedad comparando en ensayos de 200 días y 100 días de tratamiento en donde se ha visto una incidencia de 16.1% versus 36.8% respectivamente.^{13,19}

La terapia preventiva es sólo para los pacientes de mayor riesgo disminuyendo así los costos de los medicamentos y la toxicidad, siendo ésta efectiva para prevenir la enfermedad por CMV.

La profilaxis antiviral con inmunoglobulina puede reducir la severidad de la enfermedad por CMV así como la mortalidad, pero éste hallazgo ha sido debatido por lo que se necesita más investigación para valorar los beneficios de la inmunoglobulina como un complemento antiviral. Existe un estudio realizado en pacientes trasplantados renales pediátricos, con una muestra de 31 pacientes identificados de alto riesgo, publicado en 1997 en Philadelphia EE.UU por Flynn J, Kaiser B y colaboradores, en donde concluyen que el uso de inmunoglobulina puede posponer ó atenuar la infección o enfermedad por Citomegalovirus e incluso impedir el desarrollo de ésta.^{6,20-21}

Tratamiento de la Enfermedad por CMV.

Los medicamentos antivirales para tratar la enfermedad por CMV son intravenosos ganciclovir y valganciclovir, la terapia con ganciclovir oral no debe utilizarse para el tratamiento de la enfermedad por su pobre biodisponibilidad ya que ésta puede conducir a una insuficiencia de los niveles sistémicos, se debe considerar una reducción de inmunosupresión especialmente si la enfermedad es moderada a severa.

La eficacia del ganciclovir intravenoso para el tratamiento de la enfermedad por CMV se ha demostrado en 2-4 semanas, vigilando respuesta clínica y virológica. Se realizó un

estudio aleatorio controlado en donde se comparó un tratamiento de 3 semanas con valganciclovir oral y ganciclovir intravenoso como tratamiento de la enfermedad leve a moderada, utilizando con 321 receptores de órgano sólido, ambas tuvieron una eficacia similar para la erradicación de viremia a los 21 días, sin embargo hubo paciente que mantuvieron virémicos a los 21 días por lo que se sugiere un tratamiento más largo de terapia antiviral. El tratamiento con Foscarnet se reserva para los raros casos de cepas de CMV resistentes a ganciclovir debido a su elevada nefrotoxicidad.¹⁹

Otros estudios sugieren que la terapia de tratamiento debe ser individualizada basado en la resolución de síntomas y estudios virológicos, monitorizándose una vez por semana; la recaída de la enfermedad es menor en los pacientes con carga viral no detectada para CMV al final del tratamiento.^{13, 20, 22}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo para infección por Citomegalovirus en niños trasplantados renales de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO?

JUSTIFICACIÓN

El trasplante renal es el mejor tratamiento para la Enfermedad Renal Crónica en etapa terminal, la cual con el paso de los años ha incrementado en la población pediátrica, con una incidencia mundial de 5-11 por millón de habitantes, incrementando realización de un trasplante para así lograr reestablecer la función renal y disminuir la morbimortalidad relacionada con la acumulación de toxinas urémicas, además de mejorar la calidad de vida importante en el paciente pediátrico para la integración familiar, social y escolar la cual es primordial para su futuro. Sin embargo éste conlleva riesgos y complicaciones, dentro de éstos la infección por CMV en un 30-75% y enfermedad por CMV en un 8-35%, teniendo consecuencias directas sobre el paciente y/o sobre el injerto.

Existen diversos factores de riesgo los que propician la infección o enfermedad por Citomegalovirus, la cual ha ido en incremento en los últimos años, ya sea por las condiciones de riesgo inmunológico entre en donador y el receptor, la quimioprofilaxis utilizada de acuerdo al riesgo donador/receptor, el tiempo de profilaxis, la inducción utilizada previa al trasplante, antecedente de rechazo agudo o crónico, la utilización de bolos de esteroide. Siendo importante realizar un adecuado análisis de las condiciones de nuestros pacientes para así normar conductas estrictas sobre la monitorización y así recibir un tratamiento adecuado ya que la infección ó enfermedad por CMV condiciona a un incremento de la pérdida de injerto y se relaciona con incremento en la mortalidad. Es importante considerar a la población pediátrica y la búsqueda de factores de riesgo específicos para así instaurar plan de seguimiento a éstos pacientes y crear estrategias para prevenir la infección – enfermedad por éste virus.

Magnitud: El trasplante renal es el mejor tratamiento para la Enfermedad Renal Crónica la cual va en incremento en la población pediátrica por lo que cada vez es más frecuente el trasplante renal en niños. Existen múltiples cambios posteriores al trasplante renal incrementando los factores de riesgo y la vulnerabilidad a infecciones como lo es el Citomegalovirus en los primeros 6 meses en pacientes postrasplante renal contribuyendo así a un incremento en la morbi-mortalidad y pérdida de injerto secundario a infección-enfermedad por Citomegalovirus.

Trascendencia: Se describe en la literatura que hasta un 80% de los pacientes postrasplante pueden presentar infección-enfermedad por Citomegalovirus, es por eso de adecuar de manera homogénea la profilaxis en los pacientes de alto riesgo y la monitorización por el riesgo que conlleva el mantener al paciente con manejo inmunosupresor y otros factores de riesgo propios de los pacientes postrasplante. Identificando los principales factores de riesgo en nuestra población podemos plantear estrategias para la disminución de infección-enfermedad por citomegalovirus pudiendo disminuir el riesgo de pérdida de injerto.

Factibilidad: Fue factible realizar éste estudio en ésta unidad ya que contamos con los pacientes, los estudios diagnósticos necesarios y con expediente electrónico.

Vulnerabilidad: Dentro de las debilidades del estudio fue que no se estableció causalidad y hubo pérdida de datos en los expedientes por tratarse de un estudio retrospectivo.

HIPOTESIS

Los factores de riesgo para presentar infección por CMV son; el riesgo inmunológico pretrasplante, inducción utilizada al momento de trasplante, profilaxis para CMV, niveles de inmunosupresión, presencia de rechazo.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar los factores de riesgo para infección por Citomegalovirus en niños Trasplantados Renales de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO.

Objetivos específicos:

- Identificar la terapia de inducción e inmunosupresión para infección por Citomegalovirus.
- Determinar la presencia de disfunción de injerto secundario a infección por Citomegalovirus.
- Identificar las principales manifestaciones clínicas por Citomegalovirus.
- Describir la profilaxis antiviral utilizada posterior al trasplante renal.
- Clasificar el riesgo viral para CMV del receptor de trasplante renal.
- Determinar uso de tratamiento anti-rechazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

****Diseño:***

- Retrospectivo.
- Casos y controles.
- Observacional.

****Definición del universo***

Pacientes Trasplantados renales en seguimiento por el Servicio de Nefrología Pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría CMNO con al menos 6 meses postrasplante.

****Población de estudio***

Pacientes Trasplantados Renales con y sin antecedente de Infección por Citomegalovirus en seguimiento por el Servicio de Nefrología Pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

****Tamaño de la muestra***

Fórmula para dos porcentajes tomando en consideración el artículo de Núñez y Miranda, 2012 con porcentaje del 30% para casos y controles del 9%.

$$N = \frac{(p_1q_1) + (p_2q_2) (K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$N = \frac{(0.30)(0.70) + (0.09)(0.91) * (6.2)}{(0.30 - 0.09)^2}$$

$$N = 0.21 + 0.08 \times 6.2 = 1.79 / 0.04 = 44.75$$

N= 45 pacientes por cada grupo, siendo un total de 90 pacientes.

***Tipo de muestreo**

No probabilístico, por conveniencia.

***Periodo de estudio**

Se incluyeron todos los pacientes Trasplantados Renales con o sin antecedente de Infección por Citomegalovirus en seguimiento por el Servicio de Nefrología Pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría CMNO con al menos 1 año de trasplante, del periodo de marzo de 2013 a marzo de 2018.

****Criterios de inclusión para casos***

-Paciente Trasplantados Renales con PCR positiva para Citomegalovirus con al menos 6 meses postrasplante, en el periodo de marzo de 2013 a marzo de 2018 adscritos al servicio de Nefrología Pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

-Pacientes pediátricos menores de 16 años.

-Que cuenten con expediente en físico o en electrónico completo.

****Criterios de exclusión para casos***

-Pacientes Trasplantados Renales del programa de criterio pediátrico ampliado.

****Criterios de inclusión para controles***

-Paciente Trasplantados Renales sin sospecha de infección y/o IgM negativa para CMV, con al menos 6 meses postrasplante, en el periodo de marzo de 2013 a marzo de

2018 adscritos al servicio de Nefrología Pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

-Pacientes pediátricos menores de 16 años.

-Que cuenten con expediente en físico o en electrónico completo.

****Criterios de exclusión para controles.***

-Pacientes Trasplantados Renales del programa de criterio pediátrico ampliado.

Definición de Variables

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Conceptual: años de vida que han transcurrido desde el nacimiento.	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos.
Sexo	Conceptual: Condición biológica que distingue al sexo masculino del femenino.	Cualitativa	Dicotómica	Masculino ó Femenino.
Tipo de donador	Conceptual: Características del donador del injerto renal.	Cualitativa	Nominal	-Donador vivo relacionado. -Donador vivo no relacionado. -Donador de muerte cerebral.
Serología CMV receptor	Conceptual: Determinación de IgG en el receptor del injerto renal.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo ó Negativo
Serología CMV donador	Conceptual: Determinación de IgG en el donador	Cualitativa	Dicotómica	Positivo ó Negativo

	del injerto renal.			
Riesgo previo al trasplante	Conceptual: Determinación de IgG en el binomio donador/receptor y la asociación de éstos para determinar la factibilidad de presentación de infección ó enfermedad.	Cualitativa	Ordinal	Bajo, Intermedio, Alto
Terapia de inducción	Conceptual: Tratamiento de inmunosupresión iniciado previa realización de trasplante cuya finalidad es prevenir desarrollo de respuesta inmunológica en contra del injerto.	Cualitativa	Nominal	Basiliximab ó Timoglobulina
Inmunosupresión	Conceptual: Terapia utilizada para inhibir el fenómeno de	Cualitativa	Nominal	Ácido micofenólico. Prednisona. Tacrólimus.

	<p>rechazo por bloqueos de mecanismos de señalización celular produciendo una reducción de la respuesta inmune.</p> <p>Operacional: Definir terapia inmunosupresora utilizaba el paciente en el momento de la infección ó enfermedad por CMV.</p>			<p>Azatioprina. Ciclosporina. Sirolimus.</p>
Serología CMV del receptor posterior a trasplante	<p>Conceptual: Determinación de IgG en el episodio de infección ó enfermedad por CMV.</p>	Cualitativa	Nominal	<p>IgG (+) IgG (-)</p>
Serología CMV del receptor posterior a trasplante	<p>Conceptual: Determinación de IgM en el episodio de infección ó enfermedad por CMV.</p>	Cualitativa	Nominal	<p>IgM (+) IgM (-)</p>

PCR CMV al diagnóstico	Conceptual: Cuantificación de carga viral de Citomegalovirus mediante reacción en cadena de polimerasa.	Cuantitativa	Discreta	Copias de virus reportadas.
Disfunción de Injerto	Conceptual: Elevación de creatinina por arriba del 20% del valor habitual.	Cualitativa	Nominal	Si No
Presencia de Rechazo previo	Conceptual:	Cualitativa	Nominal	Si No
Tratamiento de rechazo	Conceptual: Esquema de inmunosupresión utilizado para el bloqueo de mecanismos de señalización celular produciendo una reducción de la respuesta inmune posterior a la presentación de rechazo.	Cualitativa	Nominal	-Bolos de metilprednisolona -Timoglobulina -Plasmaféresis

Uso de profilaxis para CMV	Conceptual: Tratamiento antiviral administrado a los pacientes con alto riesgo inmunológico donador/receptor para infección por Citomegalovirus por un tiempo determinado.	Cualitativa	Nominal	Si No
Tiempo de profilaxis	Conceptual: Días de tratamiento antiviral posterior a trasplante en pacientes con alto riesgo inmunológico donador/receptor.	Cuantitativa	Discreta	Días de tratamiento utilizados.
Dosis de profilaxis para CMV	Conceptual:	Cuantitativa	Discreta	Dosis ponderal.
Infección por CMV	Conceptual: Detección de antigenemia (pp65 CMV en	Cualitativa	Nominal	Si No

	leucocitos) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-CMV positiva.			
Enfermedad por CMV	Conceptual: Detección del virus al cual se suma un síndrome viral (fiebre >39°C no explicada por otras causas y al menos leucopenia) con o sin sintomatología acompañante de afectación orgánica.	Cualitativa	Nominal	Si No

Procedimientos para la recolección de datos

-Previa autorización de protocolo por Comité de Ética e Investigación.

-Cumplimientos de Criterios de Inclusión.

-Se revisaron expedientes de los pacientes Trasplantados Renales con o sin antecedente de Infección por Citomegalovirus en seguimiento por el Servicio de Nefrología Pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría CMNO con al menos 6 meses de trasplante, del periodo de marzo de 2013 a marzo de 2018.

-Se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos de acuerdo a lo encontrado en el expediente en físico ó electrónico.

-Se registraron resultados en documento de Excell y posteriormente se analizó en el programa SPSS 22.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva:

- Variables cualitativas:
 - Frecuencias y proporciones.
- Variables cuantitativas:
 - Medias y desviaciones estándar en caso de ser paramétrica.
 - Medianas y rangos si no son paramétricas.

Para la estadística inferencial:

- Variables cualitativas
 - Chi cuadrada.
 - En tamaño de muestra reducido se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Se consideró una p estadísticamente significativa ≤ 0.05 , con un IC 95%.

Se determinó el OR para las variables independientes.

Todos estos cálculos se realizaron con el programa IBM SPSS versión 22 para Windows.

CONSIDERACIONES ETICAS

La investigación se apegó a la Ley General de Salud en Materia de Investigación, que garantiza la dignidad y bienestar de los pacientes involucrados en la investigación. Según el Reglamento General de Salud en Materia de Investigación y el artículo 17 el estudio proyectado se consideró como una investigación con riesgo mínimo para los pacientes. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de México. El protocolo fue sometido a revisión por el Comité Local de Investigación de la unidad CLIES 1302 de la UMAE HP del CMNO. No requirió carta de consentimiento informado ya que se trató de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes y se respetó la confidencialidad de los datos de los pacientes ya que no se utilizó su nombre ni su número de seguridad social.

RECURSOS

El hospital cuenta con la infraestructura de laboratorio, paraclínicos y recursos necesarios de estudios de gabinete para realización del proyecto. El equipo de nefrología pediátrica cuenta con médicos con amplia experiencia en el manejo de trasplante renal y sus complicaciones. Los investigadores asociados cuentan con preparación en investigación con posgrado en ciencias médicas. No se requirió de financiamiento dado que los insumos necesarios son provistos por el hospital como parte del estudio o protocolo habitual de los pacientes.

Humanos:

Investigador responsable:

Dra. Soledad Zarate Ramírez

Matrícula: 99149979

Médico adscrito al Departamento de Nefrología Pediátrica – Trasplantes.

Correo electrónico: zarate.sol@hotmail.com Teléfono: 3334085762

Asesor metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés.

Matrícula: 9951873

Médico Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas.

Jefe de enseñanza; UMAE hospital de pediatría CMNO.

Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com Teléfono: 333399165

Tesista:

Dra. Martha Cecilia Escobar Orduño.

Residente de segundo año de Nefrología Pediátrica.

Celular: 6441990155. Matrícula: 98263167.

Tiempo: 2 horas diarias.

Materiales:

Computadora personal para la captura de datos.

Financieros:

Los propios del instituto y lo de los investigadores.

RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en pacientes Trasplantados Renales en seguimiento por el servicio de Nefrología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con al menos 6 meses de evolución postrasplante en un periodo comprendido de marzo de 2013 a marzo de 2018.

Se estudiaron 234 pacientes trasplantados en los 5 años comprendidos de 2013 al 2017, excluyéndose por no contar con expediente completo (79 pacientes) ó formar parte del programa de criterio pediátrico ampliado, es decir mayores de 16 años (31 pacientes). Sin embargo se incluyeron todos los pacientes para realizar un análisis y determinar la prevalencia de infección por CMV en éste periodo, en donde la mayor prevalencia de infección por CMV fue en el año 2014 con un 28.5%, y la prevalencia en los 5 años fue de 18.2%. Tabla 1.

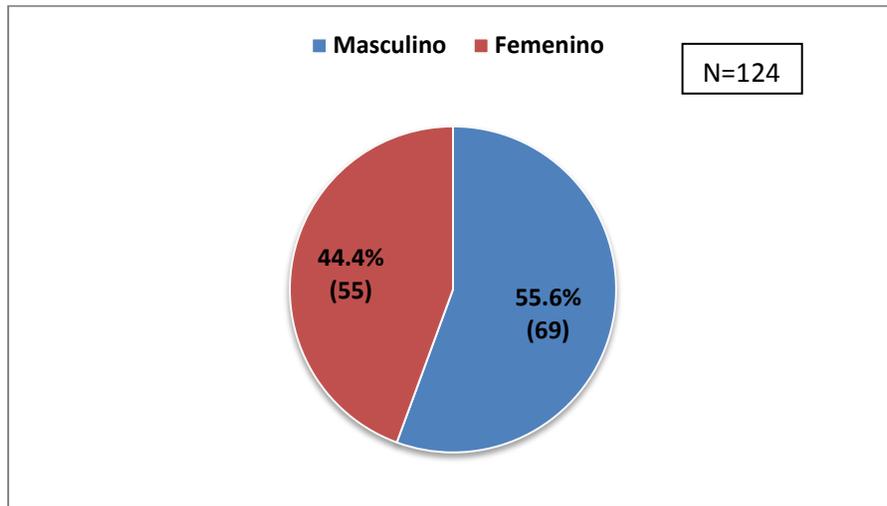
Tabla 1. Frecuencia de Infección por Citomegalovirus por año de Trasplante

Año	Total De Trasplantes	Menores de 16 años	Infectados por CMV
2013	53	49	8.1% (4)
2014	35	35	28.5% (10)
2015	41	33	15.1% (5)
2016	63	53	16.9% (9)
2017	42	33	27.2% (9)
		Total: 203	18.2% (37)

Fueron analizados los 124 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para el estudio.

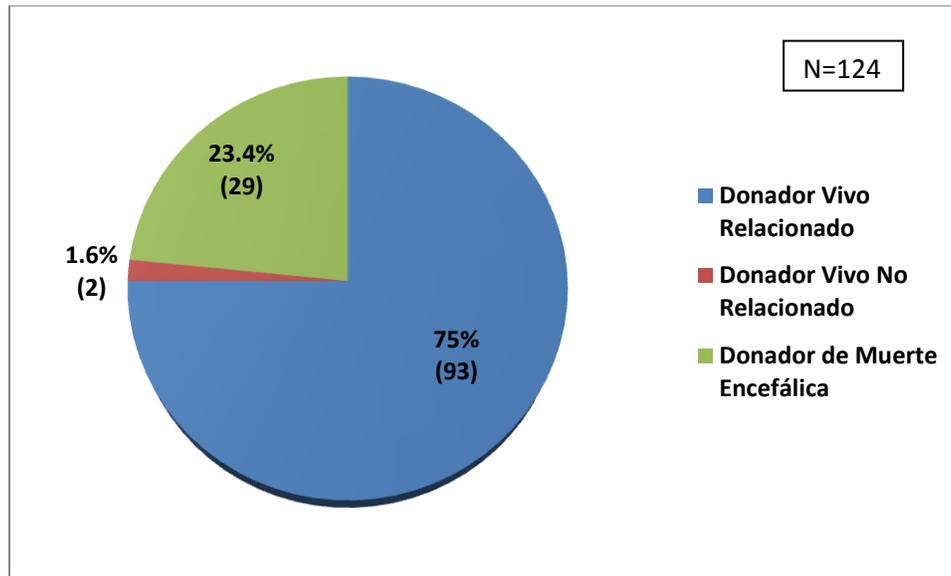
La distribución por sexo fue mayor para el sexo masculino 55.6% (n=69) y femenino 44.4% (n=55). Se presentó una media de edad de 13.3 años, y una media de aparición de la infección por CMV de 6.5 meses postrasplante renal. Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución de Sexo.



Se analizaron las variables para determinar factores de riesgo las cuales fueron, la fuente de donación, de los cuales la mayoría es de donador vivo relacionado 75% (n=93), seguido de donador de muerte encefálica 23.4% (n=29) y donador vivo no relacionado 1.6% (2). Gráfico 2.

Gráfico 2. Fuente de donación de Trasplante Renal



Al realizar una comparación de porcentajes con chi cuadrada de acuerdo a la fuente de donación, en infectados y no infectados por CMV, resultó significativo como factor protector para infección por CMV obtener injerto de donador vivo relacionado con una $P < 0.001$. Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de porcentajes de infectados y no infectados por CMV de acuerdo a la fuente de donación.

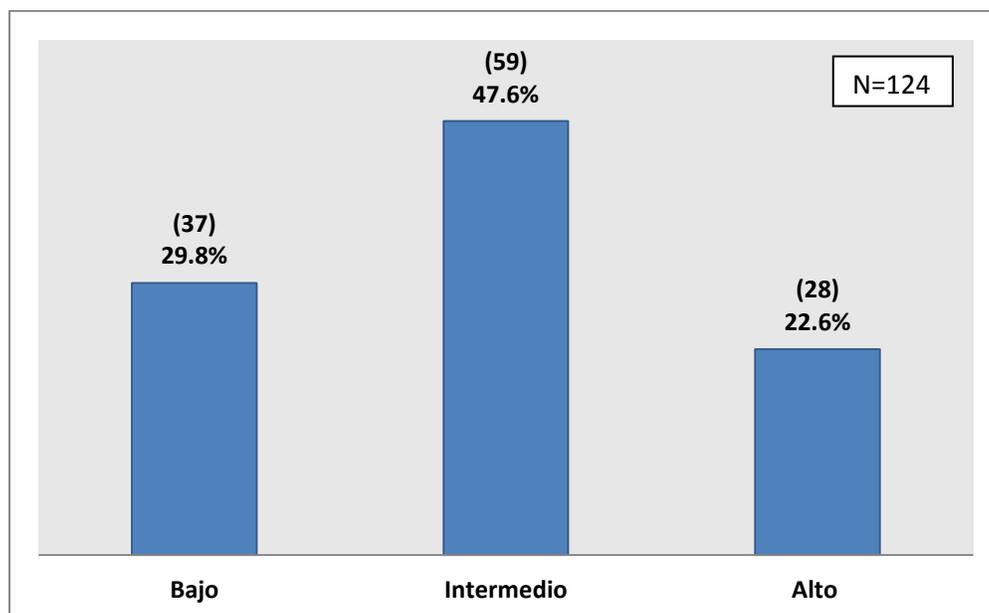
Fuente de Donación	Infección por CMV		P
	SI	NO	
	37(100%)	87(100%)	
Donador vivo relacionado	26(70.2)	67(77)	<0.001
Donador vivo no relacionado	0	2(2.29)	0.35
Donador de Muerte Encefálica	11(29.7)	18(20.6)	0.39

Se analizó la serología IgG posterior al trasplante dependiendo del riesgo previo, en donde se encontró que el 64.2% de los pacientes de alto riesgo presentaron seroconversión, es decir pacientes con una IgG negativa previo al trasplante. Tabla 3.

Tabla 3. IgG Postrasplante (Seroconversión)			
Riesgo Pretrasplante	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
Bajo	4(10.8)	33(89.1)	37
Intermedio	55(93.2)	4(6.7)	59
Alto	18(64.2)	10(35.7)	28

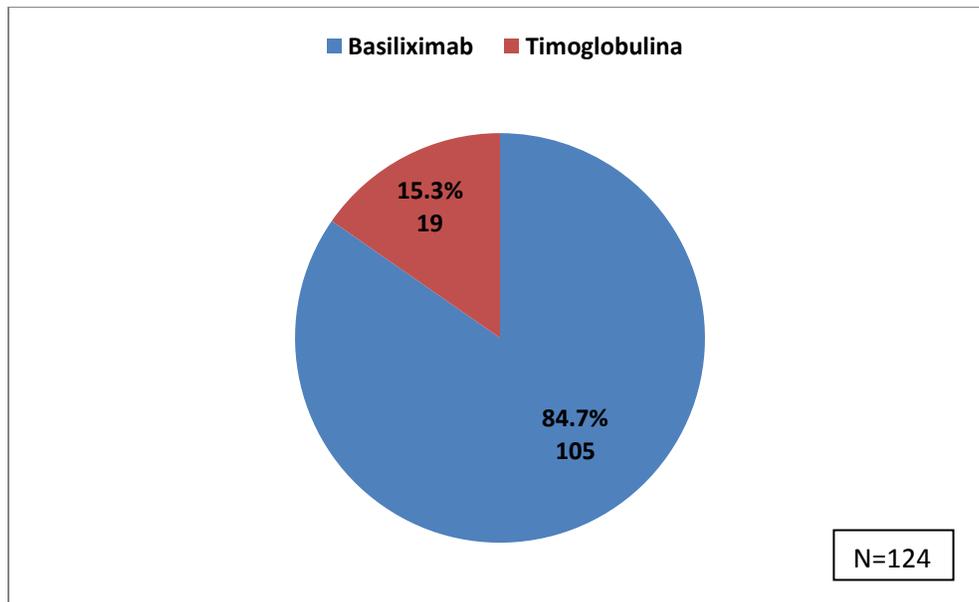
Respecto al riesgo viral previo al trasplante para infección por Citomegalovirus, el mayor porcentaje de los receptores renales fueron riesgo intermedio 47.6% (n=59), riesgo bajo el 29.8% (n=37) y riesgo alto el 22.6% (n=28). Gráfico 3.

Gráfico 3. Riesgo Inmunológico previo al Trasplante Renal



De acuerdo a la terapia inmunosupresora de inducción más utilizada fue con Basiliximab 84.7% (n=105) y el resto con Timoglobulina 15.3% (n=19).Gráfico 4.

Gráfico 4. Terapia Inmunosupresora de Inducción utilizada



El esquema de inmunosupresión de mantenimiento fue predominante a base de Tacrolimus, Acido micofenólico y Prednisona 86.3% (n=107). Tabla 4.

Tabla 4. Terapia Inmunosupresora de mantenimiento	
Terapia de Inmunosupresión	Porcentaje (n)
Tacrólimus/Ácido micofenólico/Prednisona	86.3% (107)
Ciclosporina/Ácido micofenólico /Prednisona	4.8% (6)
Tacrólimus/Azatioprina/Prednisona	2.4% (3)
Sirolimus/Ácido micofenólico/Prednisona	4.8% (6)
Sirolimus/Azatioprina/Prednisona	1.6% (2)

Los 124 pacientes se dividieron en dos grupos, los infectados por citomegalovirus 37 pacientes y los no infectados por citomegalovirus 87 pacientes.

De los sujetos estudiados se tomaron como casos los pacientes con infección por CMV comprobada con PCR positiva y los controles a los pacientes en los que no tuvieron infección por CMV, de los cuales se estudiaron los factores asociados a la infección por Citomegalovirus en pacientes trasplantados renales.

Los principales factores asociados descritos en la bibliografía se describen en la tabla 5 en donde se identificaron el riesgo viral alto pre-trasplante presentando un OR 7.29 y una P <0.05, y la profilaxis inadecuada, en éste caso 100 días de profilaxis con un OR de 9.01 y una P de 0.017 (estadísticamente significativas). Tabla 5.

Tabla 5. Factores asociados a infección por Citomegalovirus en pacientes trasplantados renales en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.					
Variable	Total 124 (100%)	Infección por CMV 37 (29.8%)	Sin infección por CMV 87 (70.2%)	P	OR
Riesgo pre-trasplante					
Bajo	37 (29.8)	5 (13.5)	32 (36.8)	0.017	0.26 (0.09-
Intermedio	59(47.6)	14 (37.8)	45 (51.7)	0.156	0.75)
Alto	28 (22.6)	18 (48.6)	10 (11.5)	0.0005	NA 7.29 (2.9- 18.3)
Inmunosupresión					

Tacro-MMF-PDN	107(86.3)	30 (81.1)	77 (88.5)	0.27	NA
Ciclo- MMF-PDN	6 (4.8)	3 (8.1)	3 (3.4)	0.51	NA
Tacro-Aza-PDN	3 (2.4)	1 (2.7)	2 (2.3)	1.00	NA
Sir-MMF-PDN	6 (4.8)	3 (8.1)	3 (3.4)	0.51	NA
Sir-AZA-PDN	2 (1.6)	0	2 (2.3)	0.88	NA
Inmunosupresión de Inducción					
Basiliximab	105(84.7)	31 (83.8)	74 (85.1)	0.05	0.20 (0.04-
Timoglobulina	19 (15.3)	6 (16.2)	13 (14.9)	0.92	0.89) NA
Tratamiento para rechazo	40 (32.3)	16 (43.2)	24 (27.6)	0.087	NA
Días de profilaxis Antiviral					
100 días	22 (17.7)	16 (43.2)	6 (6.9)	0.00007	9.01 (3.13-
200 días	14 (11.2)	8 (21.6)	6(6.9)	0.017	25.9) 3.72 (1.19- 11.6)

De los 37 pacientes infectados por CMV, 21(56.7%) pacientes cursaron con enfermedad por CMV teniendo como principales manifestaciones clínicas la fiebre hasta un 35.1% de los casos, seguida de alteraciones gastrointestinales y alteraciones hematológicas, en menor frecuencia alteraciones respiratorias (neumonitis) y no se encontró la presencia de coriorretinitis. Se identificó la presencia de disfunción de injerto

secundaria a la infección por Citomegalovirus en 30 de los 37 pacientes, es decir 81% de los pacientes, siendo éste un resultado significativo ($P < 0.05$) Tabla 6.

Tabla 6. Principales manifestaciones clínicas en los pacientes con infección por Citomegalovirus	
Hematológicas	
-Neutropenia	8.1%
-Leucopenia	13.5%
Neumonitis	10.8%
Gastrointestinales	
-Diarrea	21.6%
Fiebre	35.1%
Coriorretinitis	0%

DISCUSIÓN

En el procedimiento del trasplante renal la terapia inmunosupresora tanto de inducción como de mantenimiento, es piedra angular en el éxito del trasplante, incluso ha permitido realizar retrasplantes en pacientes sensibilizados, sin embargo la dificultad radica en mantener un equilibrio entre una inmunosupresión suficiente que proteja en contra del rechazo, pero sin ser tan agresiva que nos lleve a presentar complicaciones o efectos adversos, entre los que se encuentran las enfermedades infecciosas como son la infección por citomegalovirus.

La infección por Citomegalovirus representa una de las principales causas de infección en los primeros meses de evolución posterior a recibir un trasplante de riñón, documentada por López-Olivas, Flores y colaboradores en un estudio realizado en el Hospital Universitario de La Paz en Madrid, España, que va de un 30 al 75% de los pacientes trasplantados y una prevalencia de enfermedad que oscila entre el 8 a 35%. En nuestro estudio se logró determinar una prevalencia de infección de 18.2% y de enfermedad por CMV del 56.7%, lo cual supera lo reportado en estudios previos realizados y la prevalencia de infección es 4 veces mayor a lo reportado por López y Cisneros en un estudio previo realizado en nuestro centro, cabe mencionar que no encontramos un factor como causa específica o un cambio en el manejo relevante, excepto la utilización de manejo antiviral genérico, sin poder corroborarlo.^{4,23}

La media de aparición de la infección por CMV fue de 6.5 meses (con un rango de 4 a 23 meses) posterior a recibir un órgano sólido, lo cual corresponde aproximadamente a lo reportado por Núñez y colaboradores en donde mencionan que la infección por CMV es responsable del 70% o más de los episodios febriles en el primero y sexto mes postrasplante como consecuencia de la máxima expresión de la inmunosupresión.¹⁰

En cuanto a los datos sociodemográficos nosotros estudiamos 234 pacientes trasplantados en el periodo de 2013 a 2017 de los cuales 124 cumplían con los criterios de inclusión. Respecto a la edad, el promedio fue de 13.3 años, muy similar a la edad reportada en el estudio realizado en el Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI por

Núñez y colaboradores en el año 2012 estudiando una población de postrasplantados en un periodo de 3 años y en el estudio realizado en ésta unidad por López y Cisneros en un periodo de 5 años. Respecto a la distribución por género se encontró mayormente en el sexo masculino en un 55.6% de los pacientes trasplantados, lo cual probablemente vaya de acuerdo a que los hombres son los pacientes pediátricos más afectados de Enfermedad Renal Crónica y por lo tanto receptores de trasplante renal. Tabla 1. ^{10,23}

Tabla 1. Comparación de Prevalencias de Infección por Citomegalovirus con otras series.			
	<i>Número de trasplantes</i>	<i>Prevalencia de CMV (%)</i>	<i>Infección/Enfermedad por CMV (%)</i>
López-Cisneros (2013)	310	14 (4.5)	NA
Núñez Miranda y cols. (2012)	115	13 (11.3)	11/2(15.3)
UMA-HP 2019	203	37 (18.2)	16/21(56.7)

La fuente de donación es otro de los factores estudiados, en donde se encontró que el 75% del total de los pacientes estudiados provenían de un donador vivo relacionado, seguido del 23.4% de donador muerte encefálica y el 1.6% correspondió a un donador vivo no relacionado, ya que por ser una población pediátrica en la mayoría de los casos tienen de donadores a sus padres, ya que los hermanos son menores de edad, siendo la fuente de donación un factor importante, ya que en la literatura se menciona un incremento del riesgo de infección si el órgano proviene de un donante con muerte encefálica, sin embargo esto no fue significativo en nuestros resultados, al igual que en el estudio realizado por Núñez, Miranda y colaboradores, sin embargo en nuestro

estudio la fuente de donación proveniente de vivo relacionado resultó significativa ($P < 0.05$) como un factor protector para la infección por CMV.¹⁰

Uno de los principales factores de riesgo descritos en la bibliografía es la serología del donador y receptor, siendo los seronegativos los que presentan un riesgo alto para la infección por CMV, del total de pacientes incluidos en el periodo de estudio (124), el 22.6% de los pacientes fueron riesgo alto para infección por CMV y de éstos un 48.6% cursaron con infección por CMV, en comparación con los pacientes de riesgo bajo con un 13.5% de pacientes infectados y un 37.8% de los pacientes con riesgo intermedio, por lo que ser un riesgo alto es uno de los principales factores de riesgo para infección, resultando similar en el estudio realizado en éste centro en el 2013 y el realizado por Núñez Miranda y colaboradores en donde el ser un riesgo alto para infección por CMV es un factor de riesgo significativo al igual que nuestro estudio. En nuestro estudio se encontró que el 64.2% de pacientes de alto riesgo tuvieron seroconversión (IgG positiva) posterior al trasplante, casi la misma cifra presentada en el estudio realizado en el 2013 que fue de 64.3%.^{23,10}

La terapia inmunosupresora de inducción al trasplante está descrita como otro factor de riesgo, mayormente el uso de agentes policlonales y antilinfocíticos (Timoglobulina) en comparación con el uso de agentes monoclonales (Basiliximab) descrito por Höcker, Zencke y colaboradores, por lo que se realizó una comparación entre las 2 terapias de inducción utilizadas en nuestro hospital; la terapia más utilizada fue Basiliximab en un 84.7% de los pacientes y sólo el 15.3% fueron inducidos con Timoglobulina, resultando con infección por CMV el 31.5% de los pacientes inducidos con Timoglobulina, en comparación con Basiliximab con un 29.5% infectados. El uso de agentes policlonales y la aparición de infección por CMV está relacionada con los efectos de la terapia inmunosupresora como son la inhibición de la proliferación de linfocitos y la supresión medular lo cual puede contribuir a la presencia de casos de infección por CMV, esto explica porque el incremento de infecciones en los primeros 6 meses postrasplante encontrándose en el pico de mayor inmunosupresión. Sin embargo se refiere una mayor posibilidad de infección cuando éstos son utilizados posteriormente como tratamiento anti-rechazo también mencionado en el estudio de Höcker, Zencker y

colaboradores, lo cual no fue evaluado en nuestro estudio ya que ésta variable sólo fue tomada en cuenta como inducción.¹⁵

Terapia inmunosupresora de mantenimiento en el trasplante renal es otro de los factores estudiados como probable causa de rechazo de injerto como consecuencia del tratamiento de éste presentando posteriormente infección por Citomegalovirus; es referido en la literatura el esquema de inmunosupresión con Ciclosporina, Ácido micofenólico y Prednisona como el principal asociado a infección por CMV como lo reportado en el estudio realizado por López-Oliva, Flores y colaboradores en donde el incluir Ciclosporina en el esquema aumentaba el riesgo de infección. Sin embargo en la población estudiada no se encontró un valor significativo, pero se encontró que al contrario de lo que se menciona en la literatura de la utilización de los m-TOR como factor protector para la infección por CMV, en nuestros pacientes se observó que el 50% de los pacientes con combinación de Sirolimus, Ácido micofenólico y Prednisona siendo al contrario un mayor riesgo para presentar infección.^{4,13}

La terapia de Profiláctica para infección por Citomegalovirus es de suma importancia ya que ha disminuido la presencia de infecciones en pacientes con alto riesgo, la cual debe comenzar lo antes posible en los 10 primeros días postrasplante, se han realizado ensayos clínicos en donde se han comparado entre 100 y 200 días de tratamiento preventivo, estudio realizado por Contreras, Vargas y colaboradores, en donde se ha visto una disminución de infecciones a mayores días de tratamiento, en nuestra muestra la mayoría de las infecciones fueron en pacientes de alto riesgo que recibieron una terapia con valganciclovir de 100 días o menos con un valor significativo ($P < 0.05$).¹⁹

La presencia de disfunción de injerto secundaria a la infección por Citomegalovirus en 30 de los 37 pacientes infectados por Citomegalovirus, es decir, un 81% de los pacientes, siendo éste un resultado significativo ($P < 0.05$) y una condición importante para la sobrevida del injerto, sería importante valorar la evolución de los niveles de creatinina tiempo después del tratamiento de la infección en estudios posteriores, como en el estudio realizado por López-Oliva, Flores y colaboradores en el Hospital de La

Paz en Madrid, España en donde se realizó un seguimiento a 10 y 15 años postrasplante. ⁴

Respecto a la clasificación de infección y enfermedad por CMV, se define como infección la detección de la antigenemia ó reacción en cadena de polimerasa positiva y la enfermedad por CMV cuando a la detección del virus se suma un síndrome viral con o sin sintomatología acompañante de afección orgánica, en nuestro estudio se confirmó la infección por CMV con PCR ya que no contamos con determinación de antigenemia en nuestro hospital. Resultando en nuestro estudio un 56.7% de los pacientes con enfermedad por CMV, en el estudio realizado en el Hospital Siglo XXI por Núñez, Miranda y colaboradores utilizaron como diagnóstico antigenemia p-65 y serología positivas para definir infección por CMV. ¹⁰

Se encontró que 25 pacientes del total de 37 infectados presentaron una infección precoz por CMV, al igual que el estudio publicado por García-Testal, Díaz y colaboradores en donde la mayoría de los casos eran de presentación precoz. ¹⁶

Se encontró como principal manifestación clínica la fiebre (35.1%) seguido de manifestaciones gastrointestinales (21.6%). Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de Manifestaciones Clínicas		
	UMAE HP 2019	UMAE HP 2013
Hematológicas		
-Neutropenia	8.1%	0%
-Leucopenia	13.5%	12%
Neumonitis	10.8%	3%
Gastrointestinales		
-Diarrea	21.6%	14.3%
Fiebre	35.1%	28.6%
Coriorretinitis	0%	7.2%

CONCLUSIONES

- La infección por Citomegalovirus en pacientes trasplantados sigue siendo una amenaza importante para los pacientes y la sobrevida del injerto.
- La prevalencia de la infección por CMV en nuestro hospital ha incrementado de manera importante en los últimos 5 años.
- Los principales factores de riesgo para la infección por CMV los cuales arrojaron un resultado significativo fueron el alto riesgo previo al trasplante (receptor seronegativo) y la profilaxis inadecuada.
- La terapia de inducción con Timoglobulina se relaciona con un mayor riesgo de infección en los pacientes con inducción reportando en nuestro estudio 31.5% comparado con Basiliximab 29.5%, siendo ésta la terapia más utilizada.
- La infección por CMV es una causa importante de disfunción de injerto lo cual pudiera llevar a una menor sobrevida del injerto renal, encontrando en nuestro estudio una prevalencia de disfunción en infectados del 81%, siendo un valor significativo.
- La principal manifestación clínica encontrada fue la fiebre en un 35.1%, seguida por manifestaciones gastrointestinales (diarrea) en un 21.6%.
- Respecto a la terapia de profilaxis se identificó que la mayoría de los pacientes tenían esquema corto, es decir de 100 días de profilaxis, siendo éste un factor de riesgo importante, ya que el 42.3% de los pacientes con profilaxis insuficiente presentaron infección por CMV.
- La serología receptor/donador previa al trasplante es de suma importancia como factor de riesgo para la enfermedad ya que un alto porcentaje de los pacientes de alto riesgo presentaron seroconversión e infección por CMV.
- La fuente de donación de vivo relacionado es factor protector para disminuir el riesgo de infección por CMV.

- Se encontró como otro factor de riesgo importante el tratamiento anti-rechazo, la mayoría de los pacientes con esteroide, ya que el 43.2% de los pacientes con infección por CMV tuvieron tratamiento para rechazo.

- No se encontró relación entre la infección por CMV y la terapia inmunosupresora de mantenimiento, al contrario de otras series en donde el tratamiento con ciclosporina dentro del esquema era un factor de riesgo para infección.

RECOMENDACIONES

La infección por Citomegalovirus en los pacientes trasplantados renales es una importante causa de hospitalización la cual puede ser prevenida en muchos de los casos con un adecuado seguimiento de los pacientes y una dosis óptima de la terapia de inmunosupresión.

Se debe de corroborar que el esquema de profilaxis que se utilice en pacientes de alto riesgo sea de 200 días al igual que en los pacientes que tuvieron profilaxis por tratamiento de rechazo.

Aunque no se encuentra documentado la dosis o los niveles sanguíneos de inmunosupresores óptimos para disminuir el riesgo de infección por CMV, sería de utilidad realizar un estudio en donde se analice de manera detallada la dosis de inmunosupresión y los niveles de éstos antes o al momento de la infección y así determinar si existe un factor en común que influya para aumentar el riesgo de infección.

Como todo estudio retrospectivo tiene sus debilidades, pero insistimos en el registro detallado del expediente de los factores abordados en el estudio en tiempo real.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-García G, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Nefrologia* [Internet]. 2012;32(1):1–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22293997>.
2. Roussey G, Allain-Launay E. Insuficiencia renal crónica en el niño. *EMC - Pediatría* [Internet]. 2017;52(3):1–11. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1245178917855268>.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):4–4. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_CKD-MBD_GLKISuppl113.pdf5Cn<http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.73>5Cn<http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.76>.
4. Cortés JA, Yomayusa N, Arias YR, Arroyave IH, Cataño JC, García P, et al. Consenso colombiano para la estratificación, diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes adultos con trasplante renal. *Infectio*. 2016;20(4):250–64.
5. Salavert M, Granada R, Díaz A, Zaragoza R. Papel de las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos. *Med Intensiva*. 2011;35(2):117–25.
6. Gimeno Cardona C, del Remedio Guna Serrano Nieves Orta Mira M, Sanbonmatsu Gámez S, Pérez Ruiz José María Navarro Marí M. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Infección por citomegalovirus humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(1):1522.
7. Díaz-Betancur J, Henao JE, Jaimes FA. Efectos de la infección y la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal. *Acta Medica Colomb* [Internet]. 2012;37:131–7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012024482012000300005&nrm=iso.

8. Aguado JM, Vernet SG. Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante renal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011;29(SUPPL.6):38–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(11\)70056-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(11)70056-8).
9. Green M, Michaels MG. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012;1(2):144–51.
10. Julián-Núñez, Miranda-Navales y cols. Frecuencia de infección y enfermedad por citomegalovirus y factores de riesgo para su desarrollo en pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(4):355-366.
11. Fishman JA, Davis JA. *Infection in Renal Transplant Recipients* [Internet]. Sixth Edition. *Kidney Transplantation*. Elsevier Inc.; 2008. 492-507 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-3343-1.50033-5>.
12. Fijo-López-Viota J, Espinosa-Román L, Herrero-Hernando C, Sanahuja-Ibáñez MJ, Vila-Santandreu A, Praena-Fernández JM. Cytomegalovirus and paediatric renal transplants: Is this a current issue? *Nefrologia*. 2013;33(1):7–13.
13. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(SUPPL.4):93–106.
14. Gangopadhyay S, Rampersaud H, Pelletier JPR, Herman L, Goldstein S, Upadhyay K. Cytomegalovirus transmission in pediatric renal transplant recipients during the window period. *Pediatr Transplant*. 2016;20(1):172–7.
15. Höcker B, Zencke S, Krupka K, Fichtner A, Pape L, Strologo L Dello, et al. Cytomegalovirus infection in pediatric renal transplantation and the impact of chemoprophylaxis with (val-)ganciclovir. *Transplantation*. 2016;100(4):862–70.
16. García-Testal A, Olagüe Díaz P, Bonilla Escobar BA, Criado-Álvarez JJ, Sánchez Plumed J. Análisis de infección por citomegalovirus y sus consecuencias en el trasplante renal: Revisión de una década. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(8):335–9.
17. Franco RF, Montenegro RM, Machado ABMP, Paris F de, Menezes DS, Manfro RC. Evaluation of diagnostic tests for cytomegalovirus active infection in renal transplant recipients. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2017;39(1):46–54. Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20170008>
18. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, et al. La infección por citomegalovirus postrasplante renal y pérdida del injerto a largo

- plazo. *Nefrología* [Internet]. 2017;37(5):515–25. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699516302132>.
19. Contreras K, Vargas MJ, García P, González CA, Rodríguez P, Castañeda-Cardona C, et al. Costo-efectividad de dos esquemas de prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal y riesgo intermedio en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2018;38(1):77. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3613>.
 20. Torre-cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET / GESITRA-SEIMC / REIPI recommendations Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC) the Spanish Network for Research in. *Transplant Rev* [Internet]. 2016; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2016.04.001>.
 21. Jongsma H, Bouts AH, Cornelissen EAM, Beersma MFC, Cransberg K. Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric kidney transplantation: The Dutch experience. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):510–7.
 22. Zhao W, Fakhoury M, Fila M, Baudouin V, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E. Individualization of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant patients. *Ther Drug Monit*. 2012;34(3):326–30.
 23. López-Villaseñor, Prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por Citomegalovirus en el Postrasplante renal en niños de la UMAE, Hospital de Pediatría CMNO, IMSS. (Tesis de Posgrado), Facultad de Medicina, UNAM, México, 2013.

ANEXOS

ANEXO I. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD - HOSPITAL DE PEDIATRIA

Número de Paciente:
Edad: _____ años
Sexo: Femenino () Masculino ()
Tipo de Donador: Vivo relacionado () No relacionado () Muerte Encefálica ()
Serología CMV (IgG) Receptor: Positivo () Negativo () Donador: Positivo () Negativo ()
Riesgo Previo al Trasplante: Alto () Intermedio () Bajo ()
Terapia de Inducción: Timoglobulina () Basiliximab ()
Inmunosupresión:
Serología del Receptor Posterior al Trasplante: CMV IgG () IgM ()
PCR CMV Negativa () Positiva ()
Disfunción de Injerto Si () No ()
Tratamiento de Rechazo previo: Si () No () ¿Cuál?
Profilaxis para CMV Si () No () Tiempo de Profilaxis: Dosis:
Infección por CMV Si () No () Manifestaciones Clínicas:

ANEXO II. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEP- OCT	NOV- DIC	ENE- FEB
SELECCIÓN DEL TEMA	X								
DELIMITACION DEL TEMA	X								
ELABORACION DEL PROTOCOLO	X	X	X	X	X				
APROBACION						X			
RECOLECCION DE DATOS							X		
ANÁLISIS DE DATOS								X	
REDACCIÓN DE TESIS								X	
DIFUSIÓN									X
PUBLICACIÓN									X



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante **CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA
JALISCO

FECHA **Lunes, 27 de agosto de 2018.**

DRA. SOLEDAD ZÁRATE RAMÍREZ
P R E S E N T E

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

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN NIÑOS TRASPLANTADOS RENALES DE LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA, CMNO

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

No. de Registro
R-2018-1302-064

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL