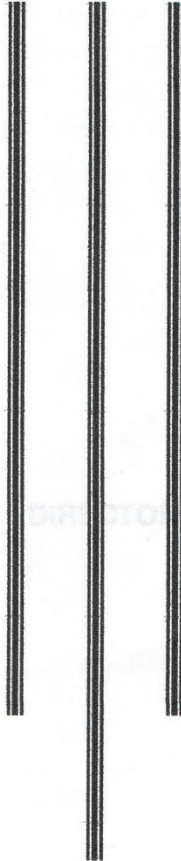




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

HOJA DE FIRMAS



INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR
CMV EN TRASPLANTE HEPÁTICO
PEDIÁTRICO: CARGA DE LA
ENFERMEDAD UTILIZANDO
TERAPIA ANTICIPADA COMO
ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN

T E S I S

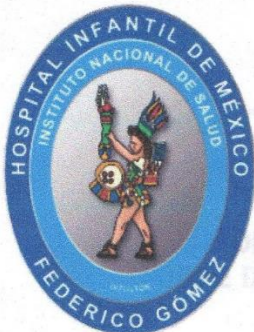
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

DR. SARRELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dr. Jorge Arroyo Orvañanos



TUTOR:
DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO

TUTOR:
DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO
DEL DEPARTAMENTO DE
CIUDAD DE MÉXICO



FEBRERO 2020



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.

HOJA DE FIRMAS

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Moreno Espinosa', written diagonally across the page.

**TUTOR:
DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TRASPLANTES**

2. DEDICATORIA

A mis padres, por darme la oportunidad de perseguir mis sueños, por su amor incondicional y su apoyo a lo largo de este camino.

A mis hermanos por su alegría, por sus palabras de aliento y por los momentos inolvidables que hemos vivido.

A mi esposa por estar a mi lado en todo momento, por acompañarme en las horas de estudio y desvelo y por formar un gran equipo para enfrentar los retos de la vida.

Al Dr. Gustavo Varela por dejarme realizar este proyecto, por permitirme ser parte de su trabajo y así contribuir a la generación de conocimiento en esta área de la medicina.

Al Dr. Alfonso Reyes por orientarme en el campo de la estadística, por su paciencia y disposición para lograr este trabajo.

Índice

Introducción-----5

Antecedentes-----6

Marco Teórico-----7

Planteamiento del Problema-----9

Pregunta de Investigación-----10

Justificación-----11

Objetivos-----12

Material y métodos-----13

Resultados-----15

Discusión-----17

Conclusión-----19

Consideraciones Éticas-----20

Referencias-----21

Anexos-----24

Introducción.

El citomegalovirus (CMV) es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes post-trasplantados. La enfermedad por CMV se presentan hasta en el 40% de los pacientes pediátricos post-trasplantados de hígado que no reciben tratamiento y pueden causar múltiples complicaciones dentro de las que se incluyen complicaciones quirúrgicas, sepsis, infecciones fúngicas, rechazo o pérdida del injerto. Existen varias estrategias de prevención, la utilizada en el Hospital Infantil de México es la terapia anticipada. La terapia anticipada consiste en dar seguimiento con antigenemia (AgPP65) o amplificación de ácidos nucleicos (PCR-CMV) y dar tratamiento solo la replicación viral sobrepase un valor de corte pre-establecido. Otra estrategia utilizada en otros centros es la de profilaxis universal en la cual se da tratamiento a todos los pacientes, independientemente de si tiene o no replicación viral, durante un periodo de tiempo. El uso de profilaxis universal se ha relacionado con un aumento en los costos, los días de tratamiento y los efectos adversos relacionados a la terapia antiviral.

Este estudio pretende conocer la frecuencia con la que se presenta la infección/enfermedad por CMV, sus complicaciones, la carga de la enfermedad y los efectos adversos relacionados al tratamiento para poder conocer el desempeño de la terapia anticipada en nuestra población. Este es un estudio observacional y retrospectivo de una cohorte de 118 pacientes que recibieron un trasplante de hígado de 1998 a febrero de 2018. Al ser una serie de trasplante hepático pediátrico contribuye a conocer mejor la frecuencia de CMV, la eficacia de la estrategia de terapia anticipada, los efectos directos e indirectos causados por CMV y la frecuencia de efectos adversos derivados del tratamiento.

Antecedentes.

La enfermedad por CMV disminuye de 40% a 0-10% utilizando profilaxis o terapia anticipada.³

La profilaxis universal y la terapia anticipada tienen una eficacia similar en la prevención de enfermedad por CMV, sin embargo, no existen estudios aleatorizados controlados que comparen estas dos estrategias.⁶ El estudio realizado por Bodro et al en 2012, que consistió en una cohorte retrospectiva de 74 pacientes adultos de alto riesgo (Donador positivo receptor negativo) (D+R-) donde aproximadamente la mitad recibieron terapia anticipada y la mitad profilaxis universal, encontraron que la enfermedad por CMV ocurrió más frecuentemente en el grupo que recibió terapia anticipada (33% vs 8.6% $p=0.01$)⁷, sin diferencias en mortalidad. Un ensayo clínico controlado y aleatorizado publicado en Transplantation por Gerna et al donde compararon el uso de profilaxis y terapia anticipada en 21 pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de hígado no encontraron diferencias en infección o enfermedad por CMV, pero sí en el número de días expuestos a tratamiento siendo mayor en el grupo de profilaxis por lo que el estudio fue suspendido y se trató a todos los pacientes con terapia anticipada.

El estudio realizado por Nicastro y colaboradores en 2017, en donde analizaron de manera retrospectiva a 100 pacientes pediátricos para evaluar la efectividad de la terapia anticipada, encontraron que el único factor de riesgo identificable fue el estado serológico del donador y receptor, no encontraron mayor incidencia de rechazo agudo, infección por virus de Epstein Bar (EBV), sepsis, complicaciones biliares o vasculares, no encontraron pérdida del injerto o muerte en los años 3 y 5 posteriores al trasplante. Al realizar la comparación con lo reportado en la literatura no encontraron diferencias con la profilaxis universal en los desenlaces mencionados pero sí en la exposición a medicamentos antivirales y costos³.

Se realizó una revisión sistemática publicada en el 2015 en el American Journal of Transplantation en donde analizaron estudios que hubieran utilizado terapia anticipada o profilaxis y se compararon teniendo como desenlace la presencia de enfermedad por CMV y como desenlaces secundarios rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte. La presencia de enfermedad por CMV fue de 10% con profilaxis universales y de 7% con terapia anticipada $p=0.34$ sin diferencias en los desenlaces secundarios²⁵.

En una revisión sistemática de Cochrane se encontró que con el uso de antivirales aparecen efectos adversos como neutropenia y enfermedad tardía por CMV hasta en un 22%¹⁴. La incidencia de resistencia a los medicamentos antivirales se encuentra en un 2-4% de los pacientes.²³

Marco Teórico.

El CMV es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes post-trasplantados. La Sociedad Americana de Trasplantes define la infección por CMV como la presencia de replicación viral documentada. La enfermedad por CMV se define como la presencia de infección que causa síntomas en el paciente. La infección tardía por CMV se define como la presencia de infección o enfermedad que se presenta 6 meses posteriores al trasplante.^{1,2}

Aproximadamente el 40% de los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de hígado sin recibir tratamiento desarrollarán enfermedad por CMV.²⁰ La infección tardía por CMV se ha documentado en el 6% de los receptores pediátricos de trasplante hepático.⁴

Los factores que confieren mayor riesgo de infección y enfermedad por CMV no están bien establecidos. El riesgo depende en gran medida del estado serológico del receptor y del donador y del estado de inmunosupresión.² Los niños menores de 1 año cuentan con la presencia de anticuerpos maternos transmitidos por vía transplacentaria lo que puede alterar los resultados serológicos. Los niños por lo general no han estado expuestos al CMV antes del trasplante por lo que la probabilidad de adquirir una infección primaria posterior al trasplante es mayor. En un estudio publicado por Kawan et al, se encontró que en casos donde el donador es CMV positivo y el receptor CMV negativo existe 13 veces más riesgo de adquirir una infección por CMV.¹⁹ Por lo tanto los pacientes donador positivo y receptor negativo (D+/R-) son considerados de alto riesgo, los pacientes donador negativo y receptor negativo (D-/R-) son de bajo riesgo y los pacientes receptor positivos (D+/R+ o D-/R+) se consideran de riesgo intermedio independientemente del estado serológico del donador.⁴

La enfermedad por CMV se subdivide en síndrome viral o enfermedad órgano invasiva. El síndrome viral se compone de dos o más de los siguientes hallazgos: fiebre mayor de 38°C durante dos días, malestar general de nuevo inicio o aumento del malestar general, leucopenia, trombocitopenia y >5% de linfocitos atípicos. La enfermedad órgano invasiva puede causar neumonía, enfermedad gastrointestinal, hepatitis, retinitis, nefritis, cistitis, miocarditis, pancreatitis, etc.²

Algunos de los efectos indirectos de la enfermedad por CMV incluyen rechazo agudo, enfermedades linfoproliferativas, infecciones, trombosis de la arteria hepática, etc. Sin embargo en paciente postrasplantados de hígado no se ha encontrado una asociación en el desenlace del trasplante, pérdida del órgano, estenosis o fugas en la vía biliar o alteraciones vasculares.^{3,5}

El primer paso siempre debe ser conocer el estado serológico del receptor y el donador para lo cual se utiliza la detección de anticuerpos IgG contra CMV. Esta prueba debe realizarse antes del trasplante y repetirse si pasa mucho tiempo del momento de la toma al trasplante. Es importante recordar que los niños menores de 12 meses pueden tener una prueba positiva secundario al paso de anticuerpos maternos.

Posterior al trasplante existen varias opciones para la detección de CMV. La carga viral es la principal herramienta para el diagnóstico y prevención de la infección y enfermedad por CMV. La detección de la carga viral puede realizarse mediante PCR-CMV o mediante la detección de antígenos AgPP65. La prueba de AgPP65 de CMV utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína pp65 y los resultados se reportan según el número de células positivas en 200 000 leucocitos. El estándar de oro es la amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR cuantitativa ya que tiene mayor sensibilidad para detectar una reactivación por CMV y requiere menos tiempo que la prueba de AgPP65.¹ Los resultados se reportan en unidades internacionales por ml (UI/ml). Existe correlación entre ambas pruebas, un punto de corte de 288 UI/ml equivale a >1célula positiva pp65/100 000 leucocitos, sin embargo, a partir del 2010 la Organización Mundial de la Salud recomienda reportar los resultados en UI/¹¹ Para realizar el diagnóstico de enfermedad órgano invasiva la identificación de inclusiones en biopsias detectadas mediante inmunofluorescencia es el método de elección.

Existen 3 estrategias principales para la prevención de enfermedad por CMV: profilaxis, terapia anticipada y terapias híbridas. En la terapia anticipada los pacientes son monitorizados mediante PCR-CMV o AgPP65 y al detectar replicación viral, por arriba de un punto de corte previamente establecido, reciben tratamiento para prevenir la aparición de enfermedad por CMV. La estrategia de profilaxis universal trata a todos los pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad posterior a un trasplante independientemente de la presencia o no de replicación viral durante 3-6meses¹⁷. La terapia híbrida consiste en dar profilaxis por un corto tiempo y después continuar con vigilancia de replicación viral. Tanto la terapia anticipada como la profilaxis universal disminuye la incidencia de enfermedad por CMV menor a 5%³.

El tratamiento está basado principalmente en la terapia con ganciclovir y valganciclovir. El ganciclovir es un medicamento intravenoso utilizado frecuentemente como profilaxis en niños, sin embargo, los niños frecuentemente no cuentan con un acceso intravenoso y por lo tanto fármacos orales como el valganciclovir deben considerarse. Para lograr obtener niveles adecuados del fármaco debe calcularse la dosis utilizando la superficie corporal y la depuración de creatinina con la siguiente fórmula:

Dosis(mg)=7 x superficie corporal x depuración de creatinina mediante la ecuación de Schwartz.²²

Para enfermedad grave se recomienda tratamiento intravenoso con ganciclovir a 5mgkg cada 12 horas, sin embargo, no existen diferencia entre el tratamiento vía oral o intravenoso en los pacientes con enfermedad leve o moderada.¹⁶ El uso de medicamentos antivirales causa efectos secundarios de carácter hemtológico como neutropenia que se reporta hasta en el 22% de los pacientes.

Planteamiento del Problema.

La infección y enfermedad por CMV es una de las principales complicaciones que se presentan posterior a un trasplante hepático ya que el 40% de los pacientes desarrollarán enfermedad si no reciben tratamiento. Se han asociado múltiples complicaciones con la infección por CMV, que van desde un síndrome viral hasta la pérdida del órgano. A nivel mundial existen tres principales estrategias para combatir este problema sin que exista evidencia de superioridad entre alguna de ellas y no existen suficientes estudios publicados en series grandes de trasplante hepático pediátrico. El uso de profilaxis universal y terapia anticipada disminuyen hasta 5% la presencia de enfermedad por CMV. El uso de profilaxis universal se ha asociado a enfermedad tardía por CMV y mayor exposición a medicamentos antivirales. En el Hospital Infantil Federico Gómez utilizamos la terapia anticipada como estrategia de prevención por lo que deseamos conocer la frecuencia de la infección y/o enfermedad por CMV, la carga de la enfermedad y los efectos adversos relacionados a la terapia antiviral.

Pregunta de Investigación.

1. ¿Cuál es la incidencia de enfermedad e infección por CMV en la serie de Trasplante hepático pediátrico del HIMFG bajo un esquema de terapia anticipada guiada por PCR-CMV o AgPP65?
2. ¿Cuál es la carga de la enfermedad utilizando la terapia anticipada como estrategia de prevención?
 - a. Efectividad de la terapia anticipada para evitar la infección y enfermedad por CMV.
 - b. Efectos directos o indirectos de la infección/enfermedad por CMV.
 - c. Proporción de pacientes tratados vs no tratados
 - d. Efectos adversos relacionados al uso de medicamentos para CMV.
 - e. Factores de riesgo relacionados con infección/enfermedad por CMV.

Justificación.

Existe poca evidencia publicada acerca de la importancia de la infección/enfermedad por CMV en el trasplante hepático pediátrico.

- Incidencia
- Efectos directos e indirectos del CMV
- Exposición a medicamento antiviral y efectos adversos

No existen estudios comparativos de la eficacia de las diferentes estrategias de prevención lo que implica que una estrategia no predomina sobre otra.

Debemos conocer cómo se comporta nuestra población bajo nuestra estrategia y evaluar los resultados del uso de la terapia anticipada. Al ser una serie de trasplante hepático pediátrico con una población de las más grandes en la literatura contribuye a conocer mejor la frecuencia de CMV, la efectividad de la estrategia de terapia anticipada, los factores de riesgo relacionados con infección por CMV y los efectos adversos relacionados a la terapia antiviral.

Objetivos.

Objetivo general: Reportar la incidencia de infección/enfermedad por CMV en pacientes pediátricos post-trasplantados de hígado, así como la carga de la enfermedad utilizando terapia anticipada como estrategia de prevención. Describir factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección y/o enfermedad, documentar efectos adversos relacionados a la terapia anticipada.

Materiales y Métodos.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo que incluyó a todos los receptores pediátricos de un trasplante hepático efectuado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1998-2018, que contaran con una sobrevida postrasplante superior a 1 mes, expediente completo y adecuado seguimiento.

Se analizaron variables demográficas (edad al momento del trasplante, sexo, diagnóstico, fecha del trasplante, sobrevida), variables de riesgo para contraer infección por CMV (tipo de inmunosupresión, estado serológico del receptor y donador para CMV y EBV previo al trasplante, la cantidad de transfusiones administradas), posibles efectos indirectos por CMV (complicaciones médico quirúrgicas e infecciosas, incidencia y tratamiento del rechazo, pérdida del injerto), incidencia y tratamiento de la infección por CMV, duración y efectos adversos de la terapia antiviral y recurrencia del CMV.

Todos los pacientes recibieron terapia anticipada como estrategia de prevención para CMV. En los años iniciales del programa, se utilizó AgPP65 para guiar dicha terapia y a partir de 2008 detección de ácidos nucleicos del CMV por PCR-CMV en leucocitos y plasma reportado en número de copias/mL. Estas determinaciones se efectuaron cada 15 días durante los primeros 6 meses post-trasplante, después cada mes del mes 6-12 y subsecuentemente cada 3 o 6 meses o en caso de sospecha de enfermedad. La AgPP65 es un método inmunohistoquímico que consistió en la tinción directa de polimorfonucleares con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la fosfoproteína de 65 kDa del CMV (Biotest Diagnostics, Denville, NJ). La cuantificación de CMV se realizó en plasma y leucocitos con PCR en tiempo real utilizando para su extracción el equipo de diagnóstico molecular de Roche MagNA Pure Compact, un fragmento del genoma de CMV diseñado por TIB Molbiol Company y el equipo LightCycler (Diagnóstico molecular de Roche).

El valor de corte para iniciar la terapia anticipada fue una AgPP65 >10 células o una PCR-CMV >1500 copias de manera persistente en cualquier receptor o con cualquier evidencia de replicación viral en los pacientes de alto riesgo, definidos como D+R-, que desarrollan primoinfección post-trasplante. El tratamiento anticipado fue con ganciclovir IV a una dosis de 5mg/kgdosis cada 12 horas o valganciclovir oral según el algoritmo ²² hasta negativizar la AgPP65 o PCR o por mínimo de 14 días.

Todos los pacientes recibieron un esquema de inmunosupresión basado en tacrolimus sin inducción y con descenso rápido de esteroide durante los primeros meses del trasplante. El ácido micofenólico o el sirolimus solo se adicionó en pacientes que no respondían bien al esquema de tacrolimus (20%) o tenían una contraindicación para el mismo. La timoglobulina se utilizó de manera excepcional para el tratamiento del rechazo resistente a esteroides (3 casos).

Definiciones operacionales

- Infección por CMV: presencia de cualquier número de células positivas en la AgPP65 o cualquier número de copias por PCR.
- Enfermedad por CMV: replicación viral más la presencia de síntomas.
 - o Síndrome por CMV: cuando existían dos de los siguientes criterios: fiebre mayor de 38°C, malestar general, leucopenia, trombocitopenia o presencia de linfocitos atípicos.
 - o Enfermedad órgano invasiva: síntomas de enfermedad localizada con evidencia histológica del virus dentro de las que se encuentran; neumonitis, hepatitis, retinitis, encefalitis, colitis.
- Infección tardía por CMV: aquella que se presenta después de 200 días post-trasplante.
- Recurrencia de infección por CMV: evidencia de infección después de haber recibido un ciclo de tratamiento antiviral que había logrado negativizar la PCR-CMV o AgPP65.
- Leucopenia: <3000mil/mm³.
- Neutropenia: <1000mil/mm³
- Trombocitopenia: < 50 000/mm³
- Anemia: Hb <8g/dl
- Rechazo: elevación persistente de enzimas hepáticas con sospecha clínica que requirió de manejo con metilprednisolona o evidencia histológica del mismo en la biopsia hepática.
-

*El resto de variables se describen en el anexo.

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con el software STATA Versión 13.

1.Análisis univariado: Cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para las variables en escala continua; frecuencias relativas para las variables cualitativas.

2.Análisis bivariado: Contraste de hipótesis de independencia entre variables cualitativas mediante tablas de contingencia y la prueba exacta de Fisher.

3.Análisis multivariado: Análisis de regresión logística para evaluar factores de riesgo de infección o enfermedad.

Resultados.

Durante este periodo se incluyeron en el estudio 118 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión. Las variables demográficas de la población se describen en la tabla 1. Como es de esperarse en una serie pediátrica, la mayoría de los receptores eran preescolares o lactantes y las indicaciones más frecuentes fueron atresia de vías biliares (AVB), enfermedades metabólicas, síndrome de Alagille y hepatitis fulminante. Alrededor de una cuarta parte de la población fueron pacientes de alto riesgo para CMV (D+R-), un 66.9% de riesgo intermedio (D+/R+ o D-/R+) y el restante de bajo riesgo (D-/R-).

La evolución clínica y distribución de los pacientes se describe en la figura 1. Setenta y nueve de los 118 pacientes (66.9%) presentaron en algún momento replicación viral, sin embargo, en 34 de ellos no se dio tratamiento por encontrarse debajo del valor de corte (23), no tener más de dos determinaciones positivas subsecuentes (10) y en 1 caso por contraindicación médica para recibir el tratamiento por insuficiencia renal aguda.

De los 45 pacientes (38%) que recibieron tratamiento anticipado, 39 fueron por presentar valores de AgPP65 o PCR-CMV superiores al corte de manera persistente y 6 por ser pacientes de alto riesgo (D+/R-) con cualquier nivel de replicación viral. Únicamente 5 de los 118 receptores (4.24%) progresaron a enfermedad por CMV (3 síndrome por CMV y 2 hepatitis confirmada por biopsia e inmunohistoquímica). En dos de estos 5 receptores que progresaron a enfermedad por CMV, el donador fue IgM+ para CMV. En un caso el receptor desarrolló síndrome por CMV a los 13 días del trasplante y el otro una hepatitis por CMV confirmada por inmunohistoquímica a los 25 días, que seguramente venía con el injerto.

Finalmente, 73 pacientes (61.8%) nunca recibieron tratamiento antiviral por no haber tenido replicación (39 pacientes), o por no cumplir los criterios de inicio de tratamiento mencionados anteriormente (34 receptores).

Los pacientes que desarrollaron infección por CMV, presentaron la replicación viral inicial en promedio a los 126 días post-trasplante, con una dispersión muy amplia (1-2,926 días). El 30.3% de estos pacientes fue por primoinfección (R-) y el restante (69.7%) fue por reactivación de la infección (R+). La AgPP65 promedio fue de 15.5 células (1-686 cels/200,000) y valor promedio de PCR-CMV fue de 30,573 copias/mL (100-1,150,000). Cuatro pacientes (3.38%) presentaron replicación tardía por CMV (después de 200 días)

Cuando se compararon las características de los pacientes que presentaron replicación viral vs aquellos sin replicación (Tabla 2), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, grupo étnico, sexo, peso, indicación para el trasplante hepático, serología pre-trasplante de EBV, complicaciones médico-quirúrgicas, infección por EBV u hongos, rechazo, sobrevida o causas de defunción. La única diferencia que alcanzó significancia estadística fue que el 27.8% de los pacientes que desarrollaron replicación viral eran D+/R- vs solo el 15.3% de los que no la desarrollaron ($p=0.03$).

Según nuestros criterios iniciales, únicamente se administró tratamiento anticipado a los pacientes que tuvieran una replicación viral significativa (AgPP65 >10 células/200000 o PCR-CMV >1500 copias/ml), persistente (2 determinaciones subsecuentes) o que fueran de alto riesgo (D+/R-) con cualquier valor positivo de AgPP65 o PCR-CMV. Basado en lo anterior solo se dio manejo anticipado a 45 pacientes (38.1%), lo que significó un ahorro

importante para el programa. En la Tabla 3 se comparan los pacientes que recibieron tratamiento anticipado vs aquellos que no lo recibieron. Las únicas variables que alcanzaron significancia estadística fueron la serología pre-trasplante para CMV y el uso de timoglobulina, siendo este más frecuente en los pacientes que iniciaron terapia anticipada (8.8% vs 1.3% $p=0.05$).

La base del tratamiento en todos nuestros pacientes fue el ganciclovir (Tabla 4). En los años iniciales del programa solo existía disponible de manera intravenosa y posteriormente se dispuso del valganciclovir oral. La duración media del tratamiento en aquellos pacientes que lo recibieron fue de 55.8 días (rango 7-158 días). De los pacientes tratados, 11 (24.4%) recibieron tratamiento con ganciclovir como monoterapia, 18 (39.9%) ganciclovir seguido de valganciclovir, 15 (33.3%) únicamente valganciclovir y uno (2.2%) con ganciclovir asociado a gammaglobulina específica vs CMV. Catorce de los 45 pacientes que recibieron tratamiento antiviral (31.1%) presentaron algún efecto adverso hematológico, siendo el más frecuente la trombocitopenia (24.4%), seguido de anemia (13.3%), leucopenia (11.1%) y neutropenia (2.2%). Seis de los 45 pacientes que recibieron tratamiento antiviral (13.3%), presentaron nuevamente replicación viral después de haberla negativizado (CMV recurrente) y requirieron de un nuevo ciclo de tratamiento antiviral con lo que aclararon la infección. Ningún paciente desarrolló resistencia al ganciclovir.

Utilizando análisis multivariado con regresión logística, se calcularon los factores de riesgo para desarrollar infección por CMV que cumpliera los criterios para iniciar tratamiento. La edad y el sexo no se asociaron con mayor riesgo de infección por CMV. Los pacientes con serologías D+/R- tienen un riesgo de 3.74 veces mayor para infección (IC95 1.54-9, $p=0.003$) en comparación con cualquier otra combinación y hasta 13.9 veces más comparado con los receptores D-/R- (IC95% 1.5-125, $p=0.019$). Los pacientes con hepatitis fulminante tuvieron 4.8 veces más riesgo de tener infección por CMV en comparación con el grupo de pacientes con atresia de vías biliares (OR = 4.8; IC95% 1.2-19.1, $p=0.02$). El uso de timoglobulina incrementa el riesgo de padecer infección en 7.1 veces comparativamente con aquellos que no recibieron timoglobulina (IC95% 0.77-66; $p=0.08$). La transfusión mayor de 1 volemia, las complicaciones quirúrgicas y biliares, la infección por EBV, infecciones fúngicas, infección por EBV, ni rechazo fueron significativas.

Discusión

La frecuencia de infección por CMV en pacientes post-trasplantados de hígado, tratados bajo nuestra estrategia de terapia anticipada fue de 66%. Aunque esta frecuencia de infección pudiera parecer alta a primera vista, hay que hacer notar que nuestro criterio para definir infección por CMV fue muy amplio, ya que se consideró cualquier número de células por AgPP65 o cualquier número de copias por PCR-CMV. La mayoría de estas infecciones fueron asintomáticas, autolimitadas, se detectaron tempranamente y respondieron adecuadamente al manejo anticipado. Si se consideran solo los pacientes que cumplieron con criterios de tratamiento, es decir, que tuvieron una replicación viral significativa o sostenida, el porcentaje de infección bajaría al 38.1%. La incidencia de enfermedad por CMV fue solo del 4.2% y en ninguna ocasión el CMV fue causa de pérdida del injerto o muerte. Estos valores concuerdan con lo reportado en otros estudios que utilizaron estrategias de profilaxis, terapia anticipada o combinadas.^{6,24} De los 5 pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV en nuestro estudio, dos habían recibido un órgano de un donador que tenía una IgM positiva para CMV, es decir, que cursaba con una infección reciente por CMV al momento de convertirse en donador. Esto se debe a que por logística, las serologías para CMV de los donadores se obtienen después del trasplante. Ambos desarrollaron la enfermedad por CMV antes del mes postrasplante (Síndrome por CMV a los 17 días y hepatitis por CMV a los 25 días).

Solamente 3.3% de nuestros pacientes presentaron infección tardía por CMV, definida como replicación viral posterior a los 200 días del trasplante. Este porcentaje se compara favorablemente contra el estudio realizado por Verma et al, donde la incidencia de infección por CMV después de 180 días fue 9.4%. En ese estudio se administró profilaxis a todos los pacientes de alto riesgo D+R- y terapia anticipada al resto⁴. Otros estudios donde se utilizó solamente terapia anticipada estiman una incidencia de replicación tardía por CMV alrededor del 6%²⁶. Debemos tomar en cuenta que la incidencia de infección tardía por CMV es mayor en aquellos pacientes tratados con estrategia de profilaxis universal, por lo que los datos no son directamente comparables.

No encontramos ninguna asociación entre la presencia de infección por CMV y el desarrollo de las complicaciones atribuidas a efectos indirectos del CMV como son enfermedad linfoproliferativa, complicaciones quirúrgicas, rechazo agudo o crónico, infecciones fúngicas ni otras infecciones virales.

En este estudio, mediante un análisis multivariado de regresión logística, los factores de riesgo para padecer infección por CMV que requirió de tratamiento antiviral fueron: serología pretrasplante D+/R- (OR 13.9), hepatitis fulminante como indicación del trasplante hepático (OR 4.8) o el haber recibido timoglobulina (OR 7.1). Estos resultados concuerdan con múltiples estudios previos que definen al estado serológico D+/R- como el principal determinante del riesgo para contraer la infección postrasplante^{3,4,6,19}. De manera similar, Furuichi et al reporta que la hepatitis fulminante es un factor de riesgo independiente para desarrollar infección por CMV con un OR 4.99 $p=0.001$ ⁵ El mayor riesgo de contraer

infección por CMV con el empleo de Timoglobulina, se debe a que causa depleción linfocitaria, lo que impide la capacidad del receptor para montar una respuesta adecuada contra CMV²⁴.

A lo largo de la historia se han utilizado diferentes métodos de detección para CMV y diferentes valores de corte han sido publicados para determinar el inicio de tratamiento, sin que a la fecha exista un valor de corte universalmente aceptado para el inicio de terapia anticipada. Nuestro estudio presenta una cohorte de 20 años por lo que existe diferencia en los métodos utilizados. La AgPP65 ha dejado su lugar a la detección de ácidos nucleicos por PCR a nivel mundial. La recomendación de las recientemente publicadas Guías Internacionales para el Manejo de CMV en Trasplantes de Organos Sólidos¹, es el de reportar la replicación viral del CMV en UI/mL; sin embargo, en nuestro medio los resultados continúan reportándose en número de copias/ml.

Los criterios para iniciar tratamiento en nuestro estudio fueron una replicación viral significativa (>10 células o 1,500 copias), sostenida (2 determinaciones) o cualquier replicación en los receptores D+/R-. Esto nos permitió evitar la administración de antivirales en al menos el 61.8% de los pacientes, sin incrementar la incidencia de la enfermedad por CMV (4.2%), infección tardía (3.3%) o recurrencia de la infección (5%). Además, utilizando la terapia anticipada se evitaron complicaciones asociadas al tratamiento y se disminuyeron costos en la atención; estos beneficios se han reportado en otros estudios^{6,21}.

En nuestra serie, el 31% de los receptores q recibieron tratamiento antiviral presentaron efectos adversos (trombocitopenia, anemia, leucopenia y neutropenia) Esta cifra se asemeja a lo reportado en una revisión sistemática Cochrane sobre el uso de antivirales para la prevención de CMV (22%)¹⁴ y a los valores reportados por Varela-Fascinetto en un estudio multicéntrico que reportó efectos adversos asociados al valganciclovir siendo los más frecuentes leucopenia (21.4%), neutropenia (19.6%) y anemia (7.1%)²³.

Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que la terapia anticipada para CMV en trasplante hepático pediátrico es una estrategia de prevención efectiva y segura:

- Tasas de infección y enfermedad bajas.

- No incrementa complicaciones ni frecuencia de efectos directos e indirectos por CMV.

- Evita tratar el 61% de los pacientes, por lo que disminuye de manera significativa los costos, la exposición al medicamento, los riesgos de efectos adversos al ganciclovir y el desarrollo de resistencia al medicamento.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de infección en nuestro estudio fueron receptores D+/R-, diagnóstico de hepatitis fulminante y haber recibido timoglobulina.

.

Consideraciones Éticas.

De acuerdo a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial se mantienen en estricta confidencialidad los nombres de los pacientes estudiados, al no tratarse de una investigación biomédica que realice una intervención en seres humanos no se han violado principios éticos. Los resultados reportados son apegados a la realidad de los mismo y no han sido modificados.

Referencias.

1. Kotton N, Camille, Kumar Deepali, Caliendo M. Angela, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation 2018; 102(6): 900- 930.
2. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. American Journal of Transplantation 2006; 6:262-274.
3. Nicastro E, Giovannozzi S, Stroppa P, Casotti V, Callegaro AP, Tebaldi A, et al. Effectiveness of Preemptive Therapy for Cytomegalovirus Disease in Paediatric Liver Transplantation Disease in Pediatric Liver Transplantation. Transplantation 2017; 101(4):804-810.
4. Verma A, Palaniswamy K, Cremonini G, Heaton N, Dhawan A. Late cytomegalovirus infection in children: High incidence of allograft rejection and hepatitis in donor negative and seropositive liver transplant recipients. Pediatric Transplantation 2017;e12879. <https://doi.org/10.1111/ptr.12879>.
5. Furuichi Munehiro, Fujiwara Takeo, Fukuda Akinari, Kasahara Mureo, Miyairi. Fulminant hepatic failure as a risk factor for Cytomegalovirus Infection in Children Receiving Preemptive Therapy After Living Donor Liver Transplantation. Transplantation 2016;100(11):2404-2409.
6. Bruminhent Jackrapong, Razonable Raymond R. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. World Journal of Hepatology 2014; 6(6):370-383.
7. Bodro M, Sabé N, Lladó L, Baliellas C, Niubó J, Castellote J, et al. Prophylaxis versus preemptive therapy for cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients. Liver Transpl 2012; 18: 1093-1099.
8. Onor IO, Todd SB, Meredith E, Perez SD, Mehta AK, Marshall, et al. Evaluation of clinical outcomes of prophylactic versus preemptive cytomegalovirus strategy in liver transplant recipients. Transpl Int 2013;26: 592-600.
9. Limaye P. Ajit, La Rosa Corinna, Longmate Jeff, Diamond J. Don. Plasma IL-10 Levels to Guide Antiviral Prophylaxis Prevention of Late-Onset Cytomegalovirus Disease, in High Risk Solid Kidney and Liver Transplant Recipients. Transplantation 2016; 100(1):210-216.
10. Bedel N. Ashley, Hemmelgarn S. Trina, Kohli Rohit. Retrospective Review of the Incidence of Cytomegalovirus Infection and Disease After Liver Transplantation in Pediatric Patients: Comparison of Prophylactic Oral Ganciclovir and Oral Valganciclovir.
11. Kamei Hideya, Ito Yoshinori, Onishi Yasuharu, Susuki Michio, Imai Hisashi, Kurata Nobuhiko, et al. Cytomegalovirus (CMV) Monitoring After Liver Transplantation: Comparison of CMV Pp65 Antigenemia Assay with Real-Time PCR Calibrated to WHO International Standard. Ann Transplant 2016; 21: 131-136.

12. Shoji Kensuke, Funaki Takanori, Kasahara Mureo, Sakamoto Seisuke, Fukuda Akinari, Vaida Florin, et al. Risk Factors for Bloodstream Infection After Living-donor Liver Transplantation in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015; 34(10): 1063-1068.
13. Indolfi G, Heaton N, Smith M, Mieli-Vergani G, Zuckerman M. Effect of early EBV and/or CMV viremia on graft function and acute cellular rejection in pediatric liver transplantation. *Clin Transplant* 2012;26: E55-E61.
14. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;2. Art. No CD003774.
15. Danzinger-Isakov L, Bucavalas J. Current Prevention Strategies Against Cytomegalovirus in the Studies in Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Centers. *American Journal of Transplantation* 2014; 14: 1908-1911.
16. Bedel N. Ashley, Hemmelgarn S. Trina, Kohli Rohit. Retrospective Review of the Incidence of Cytomegalovirus Infection and Disease After Liver Transplantation in Pediatric Patients: Comparison of Prophylactic Oral Ganciclovir and Oral Valganciclovir. *Liver Transplantation* 2012; 18:347-354.
17. Simon Philipp, Sasse Max, Laudi Sven, Petroff David, Bartels Michael, Kaisers X Udo et al. Two strategies for prevention of cytomegalovirus infections after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(12):3412-3417.
18. Salazar M. Paulina, Alba G. Andrea, Deluchi B. Angela, Hunter M. Bessie, Godoy L. Jorge, Ferrario B. Mario et al. Infección y enfermedad por cytomegalovirus en niños sometidos a trasplante de órgano sólido. Experiencia en un centro de referencia chileno. *Rev Chil Infect* 2009; 26 (4): 311-317.
19. Kawano Y., Mizuta K., Sanada Y., Urahashi T., Ihara Y., Okada N, et al. Risk Factors of Cytomegalovirus Infection After Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2014; 46: 3543-3547.
20. Iragorri S, Pillay D, Scrine M, Trompeter RS, Rees L, Griffiths PD. Prospective cytomegalovirus in paediatric renal transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2003; 7(1):55-60.
21. Gerna Guiseppe, Lilleri Daniele, Callegaro Annapaola, Goglio Antonio, Cortese Serena, Stroppa Paola. Prophylaxis Followed by Preemptive Therapy Versus Preemptive Therapy for Prevention of Human Cytomegalovirus Disease in Pediatric Patients Undergoing Liver Transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 163-166.
22. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw M R, Ives J, Walker R. Valganciclovir Dosing According to Body Surface Area and Renal Function in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 636-643.
23. Varela-Fascinetto G, Benchimol C, Reyes-Acevedo R, Genevray M, Bradley D, Ives J, et al. Tolerability up to 200 days of prophylaxis with valganciclovir oral solution and/or film-coated tablets in pediatric kidney transplant recipients at risk of cytomegalovirus disease. *Pediatric Transplant* 2017; 21(1).
24. Furuichi Munehiro, Fujiwara Takeo, Fukuda, Akinari, et al. Fulminante Hepatic Failures as a Risk Factor for Cytomegalovirus Infection in Children Receiving

Preemptive Therapy After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation* 2016;100 (11): 2404-2409.

25. Mumataz K, Faisal N, Husain S, et al. Universal Prophylaxis or Preemptive Strategy for Cytomegalovirus Disease After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation* 2015;15:472-481.
26. Honar N, Hadzic N, Davis ET, et al. Evaluation of cytomegalovirus infection after six months of liver transplantation in children in Shiraz, Southern Iran. *Int J Organ Transplant Med* 2011;2:20.

Anexos.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa
Edad	Años y meses desde el nacimiento hasta trasplante	Variable numérica en escala discreta.
Sexo	Característica biológica que define hombre o mujer.	Variable dicotómica con valores 0 femenino, 1 masculino.
Diagnóstico	Enfermedad previa al trasplante hepático.	Variable categórica con los valores: 0 ,1 ,2,etc.
Defunción.	Estado del donador.	Variable dicotómica 0 Vivo, 1 muerto.
Causa de la muerte	Enfermedad que llevo al término de la vida.	Variable categórica con los valores 0,1,2.etc
Sobrevida	Días de vida posterior al trasplante.	Variable numérica en escala discreta.
Inmunosupresión.	Fármacos utilizados para suprimir la función del sistema inmunológico.	Variable categórica con los valores 0 sin inmunosupresión, 1 tacrolimus, 2 tacrolimus+ esteroide, 3 Tacrolimus+esteroide+micofenolato,4 tacrolimus+esteroide, 5 micofenolato prednisona, 6 tacrolimus + micofenolato, 7 tacrolimus +esteroide +basiliximab
Estado serológico del donador para CMV	Anticuerpos IgG positivos para CMV.	Variable dicotómica con valores 0 negativo, 1 positivo.
Estado serológico del receptor para CMV	Anticuerpos IgG positivos para CMV.	Variable dicotómica con valores 0 negativo, 1 positivo.
Estado serológico del donador para EBV	Anticuerpos IgG positivos para CMV.	Variable dicotómica con valores 0 negativo, 1 positivo.
Estado serológico del receptor para EBV	Anticuerpos IgG positivos para CMV.	Variable dicotómica con valores 0 negativo, 1 positivo.

Volemias	Número de veces que se superó el volumen circulante con hemoderivados.	Variable numérica en escala discreta.
Transfusiones	Paciente a los cuales se transfundió más de una volemia acorde a su peso.	Variable dicotómica 0 negativo, 1 positivo.
Complicaciones post-transplante	Complicaciones posteriores a cirugía	Variable categórica con los valores: 0 sin complicaciones, 1 trombosis de arteria hepática, 2 trombosis vena porta, 3 trombosis supra hepática, 4 complicaciones biliares. 5 biliar+trombosis suprahepática, 6 trombosis arteria hepática + biliar, 7 trombosis vena porta + biliar
Infección por CMV.	Presencia de replicación viral con o sin síntomas. >10células por antigenemia o 1500 copias PCR de manera persistente.	Variable categórica con los valores: 0-sin infección 1-con infección.
Tipo de infección por CMV	Define la presencia de contacto previo o de novo con el virus. Primaria: Infección por CMV en un paciente sin evidencia previa de CMV antes del trasplante. Recurrente se define como infección en un paciente con evidencia previa de CMV.	Variable categórica con los valores 0 primaria, 1 recurrente.
Tiempo del trasplante hasta el desarrollo de infección por CMV.	Días desde el trasplante hasta la aparición de replicación viral por PCR o antigenemia.	Variable numérica en escala discreta.

Desarrollo de enfermedad por CMV.	Presencia de replicación viral más síntomas relacionados a CMV.	Variable categórica con los valores: 0- sin enfermedad, 1- con enfermedad.
Tipo de enfermedad por CMV	Efectos directos por CMV. 1) Síndrome viral: Uno o más de los siguientes: fiebre >38°C por 2 días, ataque al estado general nuevo o que incrementó. Leucopenia <3500, >5% linfocitos atípicos, trombocitopenia < 100,000 si previamente tenía más de 115 000. 2) Hepatitis: pruebas de funcionamiento hepático anormales + evidencia de CMV en el tejido.	Variable categórica son los valores: 0 sin enfermedad, 1-síndrome viral, 2-hepatitis, 3- colitis, 4-conjuntivitis, 5 neumonitis, 6- encefalitis
Tipo de enfermedad por CMV	Efectos indirectos por CMV	Variable categórica con los valores: 0- rechazo agudo, 2-trombosis de la arteria hepática, 3-enfermedades linfoproliferativas, 4- infecciones sobreagregadas
Tiempo del trasplante hasta el desarrollo de enfermedad por CMV.	Días desde el trasplante hasta la aparición de replicación viral y síntomas.	Variable numérica en escala discreta.
Tratamiento en caso de infección/enfermedad	Fármaco utilizado en presencia de replicación viral sin síntomas.	Variable categórica con los valores: 0-ganciclovir,1-valganciclovir,2-foscarnet.

Tratamiento en caso de enfermedad.	Fármaco utilizado en presencia de replicación viral con síntomas.	Variable categórica con los valores: 0-ganciclovir, 1-valganciclovir, 2-foscarnet.
Días de tratamiento	Número de días que recibió tratamiento para CMV.	Variable numérico en escala discreta.
Efectos adversos del tratamiento	leucopenia <3000mil/mm ³ , Neutropenia <1000mil/mm ³ neutrófilos totales , trombocitopenia con cifras < 50 000/mm ³ y Hb <8g/dl	Variables dicotómicas. 0-sin efectos adversos, 1- con efectos adversos.

Tabla 1. Variables Demográficas n=118

Edad media (rango)	6.7 (1-17.9)
Lactantes	11 (9.3%)
Preescolares	52 (44%)
Escolares	30 (25.4%)
Adolescentes	25 (21%)
Peso kg (rango)	20.9(6.7-69.5)
Sexo Femenino	71 (60.1%)
Diagnóstico	
AVB	41 (34.7%)
Metabólicas	24 (20.3%)
Alagille	14 (11.8%)
Fulminantes	12 (10.1%)
Tumores	5 (4.2%)
Fibrosis hepática congénita	6 (5%)
Colestasis crónica	6 (5%)
Hepatitis autoinmune	3 (2.5%)
Hepatitis neonatal	3 (2.5%)
Hepatitis criptogénica	2 (1.7%)
Retrasplante	2 (1.7%)
Serologías	
D+/R-	28 (23.7%)
D-R-	10 (8.4%)
D+/R+ o D-/R+	79 (66.9%)
D?/R-	1 (0.8%)

Figura 1.

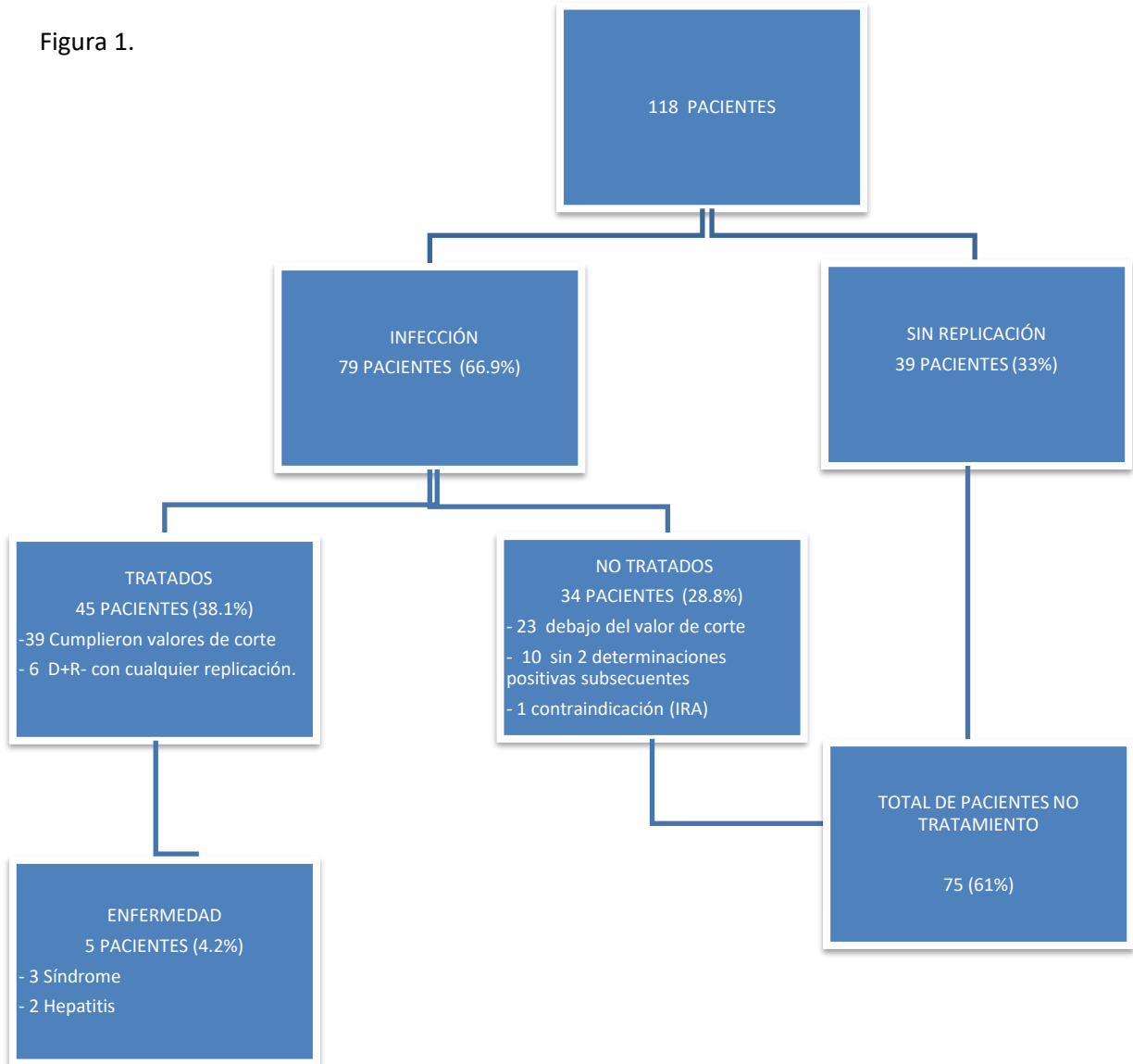


Tabla 2.			
	Replicación n=79	No Replicación n=39	
Peso Media (rango)	21kg(6.7-66.5)	20.7kg (7-69.5)	p =0.54
Edad Media (rango)	6.8años (1-17.9)	6.4años (1-16.9)	p=0.66
1m-2años	7 (8.8%)	4 (10.2%)	p=0.94
2-6años	34 (43%)	18 (46.1%)	
6-11años	20 (25.3%)	10 (25.6%)	
>11años	18 (22.7%)	7 (17.9%)	
Sexo Femenino	48 (60.7%)	23 (58.9%)	p=0.85
Diagnósticos			p=0.08
AVB	27 (34.1%)	14 (35.9%)	
Metabólicas	17 (21.5%)	7 (17.9%)	
Alagille	9 (11.3%)	5 (12.8%)	
Fulminantes	11 (13.9%)	1 (2.5%)	
Tumores	1 (1.2%)	4 (10.2%)	
FHC	4 (5%)	2(5.1%)	
Colestasis crónica	4 (5%)	2 (5-1%)	
Hepatitis autoinmune	1 (1.2%)	2 (5.1%)	
Hepatitis Neonatal	3 (3.8%)	0	
Hepatitis Criptogénica	2 (2.5%)	0	
Retrasplante	0	2 (5.1%)	
Serologías CMV			
D+R-	22 (27.8%)	6 (15.3%)	p= 0.003
D-R-	2 (2.5%)	8 (20.5%)	
D+R+ o D-R+	55 (69.6%)	24 (61.5%)	
D?R-	0	1 (2.5%)	
Serologías EBV			
D+/R-	25 (31.6%)	8 (20.5%)	p= 0.2
D-/R-	4 (57.1%)	3 (7.6%)	
D+/R+ o D-/R+	42 (53.1%)	27 (39.1%)	
Indeterminado	8 (10.1%)	1 (2.5%)	
Timoglobulina	5 (6.4%)	0	p= 0.1
Volemias >1	25 (31.6%)	10 (25.6%)	p=0.77
Defunción	10 (12.6%)	9 (23%)	p=0.14
Causas de defunción			p=0.24
Infecciones	6 (60%)	3 (33.3%)	
Enfermedad Linfoproliferativa	1 (10%)	3 (33.3%)	
Cirugía cardiaca	0	1 (11.1%)	
Rechazo	2 (20%)	0	
EICH	0	1 (11.1%)	

Recurrencia hepatopatía	0	1 (11.1%)	
STD	1 (10%)	0	
Complicaciones quirúrgicas	26 (32.9%)	9 (23%)	p=0.27
Complicaciones biliares	23 (29.1%)	6 (15.3%)	p =0.1
Infección por EBV	64 (81%)	27 (69.2%)	p=0.15
PLTD	3 (3.8%)	5 (12.8%)	p=0.06
Hongos	3 (3.8%)	1 (2.5%)	p=0.72
Rechazo agudo	36 (45.5%)	19 (48.7%)	p= 0.74
Rechazo crónico	6 (7.5%)	7 (17.9%)	p=0.09

Tabla 3.			
	Tratamiento n= 45	No Tratamiento n=73	
Peso media (rango)	18.6kg (7-56)	22.2kg(6.7-69.5)	p=0.08
Tiempo de replicación (min-max)	101.4 (1-2926)	142 (1-2773)	p=0.31
Edad media (años)	6 (1-17.1)	7.1 (1-17.9)	p=0.11
1m-2años	4 (8.8%)	7 (9.5%)	p=0.67
2-6años	22 (48.8%)	30 (57.6%)	
6-11años	12 (26.6%)	18 (24.6%)	
>11años	7 (15.5%)	18 (24.6%)	
Sexo Femenino	29 (40.85%)	42 (59.15%)	p=0.45
Diagnósticos			p=0.25
AVB	14 (31.1%)	27 (36.9%)	
Metabólicas	8 (17.8%)	16 (21.9%)	
Alagille	7 (15.5%)	7 (9.5%)	
Fulminantes	8 (17.8%)	4(5.4%)	
Tumores	0	5 (6.85%)	
FHC	1 (2.2%)	5 (6.8%)	
Colestasis crónica	3 (6.6%)	3 (4.11%)	
Hepatitis autoinmune	1 (2.2%)	2 (2.7%)	
Hepatitis Neonatal	2 (4.4%)	1 (1.3%)	
Hepatitis Criptogénica	1 (2.2%)	1 (1.3%)	
Retrasplante	0	2 (2.74%)	
Serologías CMV			
D+R-	17 (37.7%)	11 (39.2%)	p=0.01
D-R-	1 (2.2%)	9 (12.3%)	
D+R+ o D-R+	27 (34.1%)	52 (71.2%)	
D?R-	0	1 (1.3%)	
Serologías EBV			
D+/R-	15 (33.3%)	18 (24.6%)	p=0.15
D-/R-	2 (4.4%)	5 (6.8%)	
D+/R+ o D-/R+	22 (48.8%)	47 (68.1%)	
Indeterminado	6 (13.3%)	3 (4.1%)	
Timoglobulina	4 (8.8%)	1(1.3%)	p=0.05
Volemias >1	15 (34%)	20 (27%)	p=0.69
Defunción	7 (15.5%)	12 (16.8%)	p=0.89
Causas de defunción			p=0.39
Infecciones	4 (57.1%)	5 (41.6%)	
Enfermedad Linfoproliferativa	1 (14.2%)	3 (75%)	
Cirugía cardíaca	0	1 (8.3%)	
Rechazo	2(28.5%)	0	

EICH	0	1 (8.3%)	
Recurrencia hepatopatía	0	1 (8.3%)	
STD	0	1 (8.3%)	
Complicaciones quirúrgicas	15 (33.3%)	20 (27.4%)	p=0.49
Complicaciones biliares	13 (28.8%)	16 (21.9%)	p =0.39
Infección por EBV	37 (82.2%)	54 (73.9%)	p=0.3
PLTD	2 (4.4%)	6 (8.2%)	p=0.42
Hongos	3 (6.6%)	1 (1.3%)	p=0.12
Rechazo agudo	22 (48.8%)	33 (45.2%)	p=0.69
Rechazo crónico	4 (8.8%)	9 (12.3%)	p =0.56

Tabla 4. Tratamiento		n=45
Medicamento antiviral		
Ganciclovir	11	(24.4%)
Valganciclovir	15	(33.3%)
Ganciclovir + Valganciclovir	18	(39.9%)
Ganciclovir + CMV IgG	1	(2.2%)
Efectos adversos		
Leucopenia	5	(11.1%)
Neutropenia	1	(2.2%)
Trombocitopenia	11	(24.4%)
Anemia	6	(13.3%)
Recurrencia	6	(13.3%)
Resistencia al tratamiento	0	