



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

PREVALENCIA DE
CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES
CON TRASPLANTE RENAL EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ" EN EL
PERIODO DE 2015-2020

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. David Arnoldo Romero
González



TUTORES:

Dr. Isidro Franco Álvarez
Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas
Dr. José Antonio Orozco Morales

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



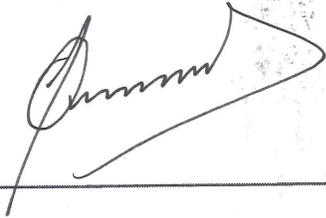
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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



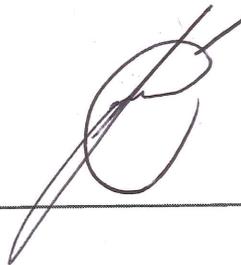
Dr. Isidro Franco Álvarez

Médico adscrito al Departamento de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de
México Federico Gómez



Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas

Jefe de Servicio Departamento de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil de
México Federico Gómez



Dr. José Antonio Orozco Morales

Encargado de los Cursos de Posgrado de Alta Especialidad en Medicina. del
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA:

Agradezco por todo el apoyo en estos años de estudio a mi madre y a mis tías quienes sin ellas no habría llegado tan lejos, a mis maestros por toda la enseñanza, lecciones y capacitación en estos años, a mis amigos y compañeros de residencia por el apoyo brindado durante lo que bien pueden ser los años mas pesados y difíciles.

A mi novia Montserrat por soportarme en estos años de desgaste y brindarme de manera continua su apoyo cariño.

Y a MAKA



ÍNDICE

RESUMEN.	1
ANTECEDENTES.	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	15
JUSTIFICACIÓN.	15
OBJETIVOS.	15
METODOLOGÍA.	15
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.	16
RESULTADOS DEL ESTUDIO.	18
DISCUSIÓN.	26
CONCLUSIONES.	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	27

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal es el tratamiento de elección en el paciente con enfermedad renal crónico-terminal. El objetivo de la terapia inmunosupresora después del trasplante es una medida eficaz para la prevención de rechazo agudo y crónico con aceptable tolerabilidad y seguridad, sin embargo uno de los principales riesgos de la inmunosupresión es desarrollar infección o enfermedad por Citomegalovirus (CMV), el cual es el agente infeccioso más importante entre los receptores de trasplante renal; reportándose una prevalencia del 6-40% de los trasplantados, ocurre principalmente entre el primer y 6 mes post trasplante, siendo una de las principales causas de rechazo y morbimortalidad en post-trasplantados. Por lo que es importante estadificar el riesgo para contraer la infección al momento del trasplante, así como dar un seguimiento para poder brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de CMV en pacientes con trasplante renal en el Hospital infantil de México Federico Gómez, del 2015-2020?

Material y métodos: Se realizó un estudio de forma retrospectiva, descriptiva y observacional efectuando la correlación de datos demográficos de la población de pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica que son sometidos a trasplante renal en una unidad de trasplante renal, con seguimiento documentado por 12 meses. Incluyó a todos los trasplantados renales del 2015-2020 con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal, sometidos a trasplante renal, se excluyó a pacientes con expediente incompleto, los cuales no se pueda documentar el seguimiento. Criterios de eliminación: Pacientes con disfunción de injerto en las primeras 24 horas post trasplante

Resultados: Se recolectaron datos de 86 pacientes con Enfermedad renal crónico terminal, 36 (42%) mujeres y 50 (58%), con edad media de 11.74. 44 (51%) de los pacientes recibieron trasplante de donador cadavérico y 50 (58%) de donador vivo relacionado. La principal causa de Enfermedad Renal Crónica fue indeterminada, con 27 pacientes seguido de alteraciones anatómicas en 17 Pacientes. Se clasifico el riesgo para Enfermedad de CMV en RICMV 65 (76%) Y RACMV 21(24%). A los pacientes de alto riesgo se les administro profilaxis según el esquema preemptive descrito previamente, manteniendo el tratamiento por un lapso de 1 a 6 meses. Se Realizo seguimiento de

los pacientes durante el primer año de trasplante donde se realizaron pruebas para búsqueda de ADN-CMV, para detección de carga Viral, encontrándose una prevalencia de Infección por MCV en 15 (17%) de los pacientes. Seis (40%) de los infectados, tuvieron sintomatología, catalogándose como enfermedad por CMV. La principal afección encontrada en Enfermedad por CMV fue leucopenia y fiebre en el 50% de los pacientes, con 33% cursando con afección multiorgánica caracterizada por enteritis, neumonitis, hepatitis y 1 caso con pancreatitis y 1 paciente (17%) con sepsis sin otra manifestación específica. No se encontró asociación significativa en el tipo de trasplante entre donador vivo relacionado y donador cadavérico, por lo que el tipo de donación se descartó como factor de riesgo. Con una P 1 (IC 0.295-2.74) Se valoro la relación entre riesgo de CMV y el hallazgo de copias de CMV en sangre y plasma, encontrándose un riesgo similar de infección RACMV 23% de riesgo y 20% RICMV siendo muy poca la diferencia ($p=1$). sin embargo, los pacientes con RACMV recibieron en todos los casos tratamiento profiláctico, según el esquema preemptive, lo cual explicaría la homologación del riesgo entre las 2 poblaciones. Por lo anterior se valoró el riesgo de desarrollo de infección por CMV en los pacientes con riesgo alto encontrándose una disminución del riesgo de desarrollar infección al iniciar y prolongar el tratamiento con valganciclovir, hasta 6 meses, con una p de Pearson de -.221.

Conclusiones: Dentro de nuestro grupo de estudio no se encontró diferencia significativa en la prevalencia de CMV en pacientes con RACMV vs RICMV, asociando a que desde el trasplante inmediato se inició tratamiento profiláctico con valganciclovir. Así mismo la toma de PCR para CMV de manera protocolizada, en pacientes en el primer año de trasplante, RACMV o posterior a eventos de rechazo o de mayor inmunosupresión nos permite iniciar de manera oportuna tratamiento para evitar progresión de la infección y evitar formas graves de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant is the treatment of choice for the end stage patient with chronic kidney disease. The goal of the immunosuppressive therapy after transplantations is an effective measure to prevent acute or chronic rejection with an acceptable level of tolerance and safety, nevertheless one of its main risks is the development of infection or active disease due to Cytomegalovirus (CMV), which is the main infectious agent within kidney receptors, with a reported prevalence of 6-40% of patients, occurring mainly between the first and six months post transplantation. It is one of main causes of morbidity and mortality among these patients, hence the importance of stratifying the risk of infection at the time of transplant, as well as giving proper follow-up to offer prompt diagnosis and treatment.

Research question: Which is the prevalence of CMV amongst patients with kidney transplant in “Hospital Infantil de México Federico Gómez” from 2015-2020?

Material and methods: A retrospective, descriptive and observational study was performed, effecting the correlation of demographic data of the pediatric population with chronic kidney disease submitted to kidney transplant in a specialized unit with documented follow-up for twelve months. It included all kidney transplant recipients from 2015-2020 with end stage chronic kidney disease submitted to kidney transplant, patients with incomplete file, were excluded due to the impossibility to document follow-up. Elimination criteria: patients with graft dysfunction within the first 24 hours post transplantation.

Results: 86 patients data with end stage chronic kidney disease were collected, 36 (42%) women and 50 (58%) men, with a mean age of 11.74. 44 (51%) patients received a transplant from a deceased donor and 50 (58%) from a related live donor. The main cause of chronic kidney disease was undetermined in 27 patients, followed by anatomical alterations in 17 patients. The risk for CMV infection was classified as RICMV 65 (76%) and RACMV 21 (24%). Patients with high risk were given prophylaxis according to the preemptive therapy described earlier, for a timelapse of one to six months. Follow-up of these patients was made during the first year post transplantation, where DNA-CMV, and viral load tests were performed, finding a prevalence of infection due to CMV in 15 (17%)

of patients, 6 (40%) of the infected, presented symptoms, being catalogued as disease by CMV. The main reported condition was leukopenia and fever in 50% of the cases, 33% presented as multiorgan affection characterized by enteritis, pneumonitis, hepatitis and one case with pancreatitis and one patient (17%) with sepsis without any other specific manifestations. There was no significant association between living or deceased donor, which ruled out the type of donor as a risk factor with a p value of 1 (CI 0.295-2.74). A correlation between risk of CMV and the finding of viral copies in blood and plasma, with a similar risk of infection RACMV 23% and 20% RICMV risk, with a very low difference ($p= 1$), nonetheless the patients with RACMV received prophylactic treatment according to the preemptive scheme, which could explain the homologation of risk in both populations. For this reason, the risk of infection in the high risk population was assessed, finding a lower risk of developing infection when prophylactic treatment with valganciclovir was begun and prolonged for six months with a Pearson value of -0.221 .

Conclusions: Within our study group there was no significant difference between the prevalence of CMV in patients with RACMV vs RICMV, associating that from the moment of transplantation, prophylaxis with valganciclovir was begun. At the same time, PCR for CMV was performed on a protocolized manner in RACMV patients during the first year post transplantation or after rejection events of further immunosuppression, which allowed for an earlier treatment to avoid progression of infection and severity of the disease.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La primera descripción de los signos citopatológicos patognomónicos de la infección por CMV fue realizada por Ribbert¹ y por Jesionek y Kiolemenoglou² en 1904 en células de la glándula parótida, células tubulares renales, células pulmonares y células hepáticas en autopsias de dos niños (Fig. 1).

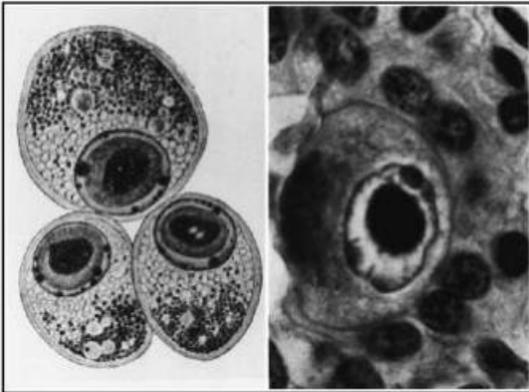


Figura 1; Células infectadas por CMV: células agrandadas con cuerpo de inclusión intranuclear rodeado por un halo

Originalmente, estas células citomegálicas fueron descritas erróneamente como células parecidas a los protozoos. En el año 1925 se propuso el origen viral de la enfermedad por Von Glahn y Pappenheimer³ cuando descubrieron estas células agrandadas y con cuerpos de inclusión intranucleares en lesiones de un paciente infectado por el virus herpes zoster y por el virus herpes genital, poniendo en duda que estas células estuvieran relacionadas con los protozoos.

El aislamiento del virus se produjo de forma simultánea por tres grupos independientes liderados por M. Smith⁴, T. Weller⁵ y W. Rowe⁶ en el año 1956. El virus fue aislado de las glándulas salivales y fue nombrado como “citomegalovirus” por T. Weller para reemplazar al término de “virus de la glándula salival” o “virus de la enfermedad de la inclusión citoplasmática”. En 1965 se documentó la primera descripción de la enfermedad por CMV en un adulto sano bajo la forma clínica de

mononucleosis infecciosa ⁷ y en ese mismo año se aisló por primera vez el virus en un paciente trasplantado renal⁸.

El CMV es un virus que pertenece a la familia *Herpesviridae* subfamilia beta herpesviridae, son virus DNA, es el virus más grande que infecta al hombre. El CMV se considera linfótropo, contiene de 230 a 240 kb de DNA en su genoma constituido por lo menos en 190 genes, le incluyen dos secuencias, una larga y una corta, unidas por secuencias vertidas relativamente y unidas entre sí. En consecuencia, el genoma puede tomar 4 formas isoméricas. La partícula viral tiene una cápside de 10nm compuesta por 162 capsómeros. El virión está rodeado por una envoltura lipídica, dándole un diámetro final de aproximadamente de 200nm, contrastando con la definición tradicional de virus, que afirma que una partícula de virión contiene ADN o ARN, los estudios actuales indican que el CMV transporta ARNm en su partícula viral, que introduce en la célula para facilitar la infección. ^{9,10}

La forma de transmisión es por medio de la saliva, contacto sexual, vía transplacentaria, alimentación al seno materno, transfusión sanguínea, trasplante de órgano sólido o transfusión de células madre hematopoyéticas progenitoras. Posterior a la primoinfección durante la vida posnatal, la cual generalmente es asintomática, el virus permanece latente en la sangre periférica en el interior de múltiples células (linfocitos, monocitos, leucocitos). De forma ocasional algunos pacientes desarrollan un síndrome de mononucleosis infecciosa.

La infección por CMV tiene una distribución mundial e infecta a los seres humanos de todas las edades sin existir un modelo epidemiológico o estacional de transmisión. Es importante reconocer que todo estado del huésped en el cual exista una depleción en la función de los linfocitos T provocará que el paciente presente mayor susceptibilidad a infección por CMV. ¹¹

La enfermedad renal crónica (ERC) en la edad pediátrica supone una causa importante de morbimortalidad, debido a que en México no contamos con un registro único de enfermedades renales, la epidemiología de este padecimiento es difícil de estimar. Para 2019, se tenía una prevalencia mundial de 309.5 casos por millón en pacientes menores a veinte años. De acuerdo con un estudio realizado en ese mismo año para evaluar la mortalidad ocasionada por enfermedad renal

crónica en el periodo de 2000-2014, se encontró una estimación de 7.78 muertes por millón de pacientes pediátricos, similar a la cifra global reportada en 2013 de 8.91 muertes por millón de menores de veinte años.¹²

La etiología de la ERC en la edad pediátrica difiere de las causas para el mismo padecimiento en el adulto, siendo las principales, causas congénitas, quísticas y hereditarias hasta en un 38%. La segunda causa en este grupo etario son las glomerulopatías hasta en un cuarto de los pacientes pediátricos con ERC¹³.

El trasplante renal en pacientes con enfermedad renal avanzada es el método de soporte renal de elección en la edad pediátrica ya que confiere mayor sobrevida del injerto en niños de 10 años (80%), que en adultos y adolescentes (65% y 50% respectivamente)¹⁴. En Estados Unidos, se realizan alrededor de 800 trasplantes a pacientes menores a 18 años, cada año, siendo esta cifra mucho menor en México y el resto de América Latina.

La epidemiología de las infecciones en el paciente pediátrico post trasplantado en el estudio IMPACT, detectó que más del 70% de los niños receptores de trasplante renal desarrollarán viremia por virus de Epstein Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus BK y virus JC, de los cuales 54% van a desarrollar datos clínicos de infección en el seguimiento durante los primeros doce meses tras el trasplante, lo cual es concordante con otros estudios retrospectivos que evalúan la viremia por alguno de estos virus oportunistas. Dentro de los factores de riesgo generales encontramos menor peso e índice de masa corporal para la edad, conteo absoluto de neutrófilos menor a mil, uso de mofetil micofenolato a dosis mayores a 500 mg/m² y los regímenes a base de daclizumab comparados con el uso de globulina antitimocítica y basiliximab. La importancia del CMV en receptores de órgano sólido no solamente radica en la disfunción temprana del injerto, si no a la predisposición a infecciones por otros oportunistas al presentarse una primoinfección por CMV.¹⁵

La prevalencia de anticuerpos positivos para CMV en México es de aproximadamente el 80% en la población adulta y se ha descrito que esta prevalencia se incrementa conforme a la edad y en estratos sociales menos favorecidos. ¹¹

Si bien la mortalidad entre 2007 y 2009 de acuerdo con un estudio realizado en Europa y Oceanía en 2021 era mayormente por causas infecciosas y en años más recientes, la principal causa de mortalidad fue por enfermedad cardiovascular ¹⁶, las infecciones siguen siendo una causa alarmante de rechazo y mortalidad debido a los regímenes inmunosupresores que se requieren para la supervivencia del injerto. Alrededor de la mitad de los pacientes post trasplantados jamás han sido expuestos a CMV o VEB, mientras que sus donadores suelen haber cursado ya con una primoinfección por estos virus, siendo este el principal factor de riesgo para presentar la infección. De esto deriva la importancia de una profilaxis efectiva en los pacientes de mayor riesgo, sin embargo esto no erradica la posibilidad de infección ¹³.

Los regímenes de inmunosupresión posterior al trasplante incluyen la inducción inicial con globulina anti timocito derivada de conejo depletora de linfocitos T (rATG: Timoglobulina) o el antagonista de receptor de Interleucina 2 (IL2RA: Basiliximab) en conjunto con esteroide. Históricamente el principal objetivo de la terapia de inducción es disminuir el riesgo de rechazo agudo teniendo esta práctica un grado de recomendación GRADO 1A por los Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)¹⁴. Se indica el uso de Timoglobulina en pacientes con riesgo inmunológico alto (Trasplante previo, PRA >20%, receptores jóvenes, donador anciano, isquemia fría >24 horas), así como el uso de Basiliximab como primera línea en pacientes con riesgo inmunológico bajo ^{19, 20}.

De tal manera, en pacientes con riesgo bajo o estándar de rechazo, la disminución del riesgo absoluto de rechazo con uso de Timoglobulina o Basiliximab es de aproximadamente 1-4%; a diferencia de los pacientes con alto riesgo inmunológico, que recibieron Timoglobulina, que disminuye el riesgo de rechazo en hasta 50% comparado con pacientes que usaron Basiliximab, por lo cual es el agente de elección por las guías KDIGO en pacientes con alto riesgo inmunológico, sin embargo, se asocia a una cantidad mayor de eventos neoplásicos e infecciosos ²¹.

La infección por CMV es una de las principales causas de morbilidad en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. El CMV se distribuye ampliamente en la población variando de 30-97%. Después de una infección primaria se establece una latencia de por vida. Sin prevención una infección se puede presentar en los primeros 3 meses posterior a un trasplante. El CMV se puede

transmitir por el injerto, a través de productos hemáticos o por contacto sexual, estableciendo una latencia de por vida posterior a la primoinfección. La cual se puede retrasar dando una adecuada profilaxis. en general la dosis, duración e intensidad de la inmunosupresión determinan el riesgo para CMV en receptores renales. los factores de riesgo específicos incluyen falta de compatibilidad de donador- receptor y el uso de inducción con con supresores linfocitarios, para rechazo.¹⁸ así mismo se cataloga riesgo de acuerdo con el estado serológico, siendo alto para infección por CMV: Donador positivo-Receptor negativo y riesgo intermedio en caso de receptor negativo- donador negativo o receptor positivo.²³

Si bien la mortalidad entre 2007 y 2009 de acuerdo con un estudio realizado en Europa y Oceanía en 2021 era mayormente por causas infecciosas y en años más recientes, la principal causa de mortalidad fue por enfermedad cardiovascular ¹⁶, las infecciones siguen siendo una causa alarmante de rechazo y mortalidad debido a los regímenes inmunosupresores que se requieren para la supervivencia del injerto. Alrededor de la mitad de los pacientes post trasplantados jamás han sido expuestos a CMV o VEB, mientras que sus donadores suelen haber cursado ya con una primoinfección por estos virus, siendo este el principal factor de riesgo para presentar la infección. De esto deriva la importancia de una profilaxis efectiva en los pacientes de mayor riesgo, sin embargo, esto no erradica la posibilidad de infección.¹³

De acuerdo con datos obtenidos del registro CERTAIN, alrededor del 20% de los receptores pediátricos en regímenes que incluyen el uso de esteroides, presentarán replicación de CMV a los tres años del trasplante, y disminuirán considerablemente la función y supervivencia del injerto comparado con pacientes que no tuvieron replicación por CMV, sin embargo, la ausencia de uso de corticosteroides en el régimen inmunosupresor disminuye la incidencia de CMV a 12%. El tiempo crítico para el desarrollo de viremia ocurre durante el primer año tras el trasplante, por lo que se requiere vigilancia mediante PCR de forma mensual y anual tras el primer año, o más frecuentemente a criterio del nefrólogo. El cese de la profilaxis antiviral es el principal factor de riesgo para el desarrollo de viremia por CMV en receptores negativos con donador positivo a los tres meses de la suspensión del tratamiento antiviral, por lo que algunas cohortes estudiadas en adultos, han optado

por extender el régimen de valganciclovir a 200 días a diferencia de 100 días como se encuentra estandarizado, con una reducción significativa de la viremia y la infección en estos pacientes, de 51% a 37% con el régimen extendido. El uso de esteroides en el régimen inmunosupresor no es el único factor de riesgo para el desarrollo de infección y viremia por CMV, se han encontrado factores genéticos e inmunológicos que predisponen a los individuos a la primoinfección por este virus oportunista, se ha encontrado que la delección de NKG2C que codifica para un receptor tipo lectina, altera la actividad de las células *natural killer* y por ende predispone a infección por CMV. ²⁶

La respuesta inmunológica contra agentes virales está mediada principalmente por un subtipo específico de linfocitos T, es por eso que el principal riesgo con el uso de agentes depletors de linfocitos y esteroides es la ausencia de una respuesta suficiente capaz de controlar y eliminar una infección por CMV. Aunado a esto, encontramos el bajo apego a la profilaxis con valganciclovir debido a la intolerancia al fármaco, siendo el principal efecto adverso de su uso prolongado la leucopenia. Alrededor del 60% de los pacientes que requieren ajuste de dosis de valganciclovir, desarrollarán viremia por CMV, en contraste solo 22% de los pacientes que recibieron dosis plena de profilaxis desarrollaron viremia, en un estudio retrospectivo realizado en pacientes trasplantados entre 2001 y 2019 en Estados Unidos. ²⁷

Infección por CMV: Detección de replicación viral mediante antigenemia pp65 o PCR para CMV sin manifestaciones clínicas.

Síndrome por CMV: Fiebre >38°C durante al menos 2 días en un periodo de 4 días acompañado de leucopenia, trombocitopenia, artralgias, mialgias y ocasionalmente elevación de las transaminasas. Es la forma más común de manifestación clínica y responde rápidamente al tratamiento antiviral ²⁴

Enfermedad por CMV: Replicación viral detectada mediante antigenemia pp65 o PCR para CMV asociada a sintomatología clínica (síndrome viral o enfermedad invasiva a un órgano específico). La enfermedad por CMV se considera tardía cuando aparece después del tercer a sexto mes postrasplante, generalmente al finalizar la profilaxis ². Se comentan a continuación 2 enfermedades de importancia.

Neumonía por CMV: Se define como la presencia de enfermedad pulmonar aunada al hallazgo del virus en el lavado broncoalveolar o de muestras de tejido pulmonar. En la mayoría de los casos ocurre entre las semanas 5 y 13 con un máximo de incidencia en la semana 8, posterior al trasplante. La mortalidad por esta patología disminuye hasta 50% cuando se administra tratamiento antiviral y gammaglobulina hiperinmune específica ²⁵.

Existen diversos factores de riesgo para desarrollar esta infección como lo son la deficiencia prolongada de actividad de linfocitos T citotóxicos específicos para CMV, los receptores seropositivos, pacientes de mayor edad, uso de ciclosporina y diagnóstico de la enfermedad¹⁰. El cuadro clínico se caracteriza por hipoxia e insuficiencia respiratoria ocasionada por daño citopático de la replicación viral y los mecanismos inmunopatógenos del hospedador.

Enfermedad gastrointestinal por CMV: Es la combinación de síntomas clínicos en tubo digestivo encontrando lesiones macroscópicas en la endoscopia (úlceras) y pruebas de infección en las biopsias. El cuadro clínico se presenta según la zona afectada en el tubo digestivo.

Diagnóstico por laboratorio:

El diagnóstico de infección y enfermedad por CMV ha evolucionado considerablemente. Históricamente el diagnóstico de enfermedad por CMV se hace por histopatología. Este abordaje es limitado por el hecho de que se requiere un procedimiento invasivo para obtener muestras. Los ensayos serológicos tienen una importancia clínica limitada en el post trasplante y no deben usarse en post-trasplantados. ²⁸

Por años los métodos basados en cultivos fueron usados para diagnóstico de CMV. Los cultivos de tejidos pueden tardar semanas. Los cultivos para CMV aun pueden usarse en laboratorio para pruebas de resistencia antivirales aunque la técnica ha sido reemplazada por pruebas genotípicas.

El ensayo de antigenemia pp65 es un ensayo fluorescente semicuantitativo basado en la detección de células infectadas en sangre periférica. Este ensayo tiene una sensibilidad y una especificidad mucho mayores que los métodos basados en cultivos ²⁸, y es comparable en sensibilidad a PCR ²⁹.

aunque no del todo cuantitativa, puede proporcionar una estimación de la magnitud de la carga viral a partir del número de células infectadas.

Las pruebas de diagnóstico molecular pueden detectar ADN o ARN y puede ser cualitativa y cuantitativa. La mayoría de estas pruebas son bastante sensibles para la detección de CMV. La medición de los niveles cuantitativos de ADN-CMV se ha vuelto popular en muchos centros. Los ensayos comúnmente utilizados incluyen Pruebas de PCR basadas en plasma o sangre completa disponibles comercialmente o desarrollados internamente. Los ensayos de sangre completa a menudo tendrán cargas virales más altas que los que usan plasma. Generalmente, las cargas virales más altas están asociadas con enfermedad tisular invasiva, mientras que los más bajos se ven con infección asintomática por CMV y un rango intermedio cargas virales observadas en pacientes con síndrome CMV₃₀; Ocasionalmente, los pacientes con enfermedad invasiva de los tejidos (especialmente gastrointestinal o retiniana). Ambos métodos de antigenemia pp65 y carga viral CMV cuantitativa pueden utilizar en protocolos preventivos, para el diagnóstico de la enfermedad por CMV y para guiar el manejo de la enfermedad por CMV ²⁹⁻³³. Una falta de estandarización entre diferentes centros es un problema importante con todos los ensayos. Una comparación multicéntrica reciente de ensayos demostró una variación de 3-log₁₀. Por lo que la estandarización puede ser lograda en el futuro con ensayos de carga viral cuantitativa ³⁴.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN/ENFERMEDAD POR CMV:

Se han propuesto dos estrategias: a) Tratamiento profiláctico y b) Vigilancia o tratamiento anticipado.

1. Tratamiento profiláctico¹ a) Indicado en todos los pacientes de alto riesgo de infección por CMV: Donador positivo-Receptor negativo.³⁶

b) Ganciclovir: (Umecortil®, PiSa, frasco de 500 mg/10 mL): 5 mg/kg/día, I.V., en una dosis diaria, después del trasplante renal, por 2 semanas.

c) Posteriormente: valganciclovir (Valcyte®, Roche, compr. de 450 mg): 900 mg/día en adultos; en niños y adolescentes 12-15 mg/kg/día, máximo 900 mg/día; 55 en una dosis al día por 6 meses. (37-38).

Cuadro 1. Dosis de valganciclovir para profilaxis (vía oral)⁷

Dep. de creatinina (mL/min/1.73 m ²)	Peso <30 kg	Peso 30-50 kg	Peso >50 kg
≥60	10-12 mg/kg /día	450 mg/día	900 mg/día
40-59	5-6 mg/kg/día	225 mg/día	450 mg/día
25-39	5-6 mg/kg cada 48 h	225 mg cada 48 h	450 mg cada 48 h
10-24	5-6 mg/kg 2/sem	225 mg 2/sem	450 mg 2/sem

d) Antigenemia pp65 o PCR para CMV cada 2 semanas.

2. Vigilancia (tratamiento “preemptive” o “anticipado”

a) Indicado en pacientes con riesgo intermedio de infección por CMV: Receptor positivo.

b) No indicar en pacientes con riesgo alto de infección por CMV.

c) Antigenemia pp65 o PCR para CMV cada 2 semanas.

d) Indicar tratamiento al obtener resultados positivos de antigenemia o PCR.

TRATAMIENTO DE INFECCIÓN/ENFERMEDAD POR CMV

1. Ganciclovir: 10 mg/kg/día, I.V., dividida en 2 dosis por 2 a 4 semanas. Periodo mínimo de tratamiento: 2 semanas; pacientes con función renal normal. Ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal.

2. Valorar la indicación de profilaxis secundaria al concluir el tratamiento, por 1 a 3 meses, particularmente en caso de enfermedad recurrente por CMV y en pacientes calificados de alto riesgo de infección por CMV.³⁵

3. Reducir inmunosupresión, particularmente dosis de MMF, en casos de enfermedad grave por CMV. ³⁵. Control de carga viral (antigenemia pp65 o PCR para CMV) a la semana. Continuar el 56 tratamiento al menos una semana después que la antigenemia es negativa.

5. Puede continuar posteriormente profilaxis secundaria con valganciclovir si se encuentra en el periodo de 90 días postrasplante. Si se emplea deberá vigilarse carga viral para detectar desarrollo de resistencia.

6. En caso de leucopenia (con cuenta de neutrófilos menor de 1000/mm³) por efecto del tratamiento:
a) Valorar reducción de dosis de mofetil micofenolato, sirolimus, azatioprina, trimetoprim-sulfametoxazol; las dosis de los medicamentos inmunosupresores deberán aumentarse a su dosis previa, al concluir el tratamiento de la infección por CMV. b) Indicar factor estimulante de colonias granulocíticas (Filgrastim, Neupogen®, Roche, jeringa de 0.5 mL con 30 MU o 300 µg), una dosis diaria por al menos 3 días.³⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante renal es el tratamiento de elección en el paciente con Enfermedad renal crónico-terminal. El objetivo de la terapia inmunosupresora después del trasplante es una medida eficaz para la prevención de rechazo agudo y crónico con aceptable tolerabilidad y seguridad, sin embargo uno de los principales riesgos de la inmunosupresión es desarrollar infección o enfermedad por Citomegalovirus (CMV), el cual es el agente infeccioso más importante entre los receptores de trasplante renal; reportándose una prevalencia del 6-40% de los trasplantados, ocurriendo principalmente entre el primer y 6 meses post trasplante, siendo una de las principales causas de rechazo y morbi-mortalidad en post-trasplantados. Por lo que es importante estadificar el riesgo para contraer la infección al momento del trasplante, así como dar un seguimiento para poder obtener un diagnóstico y tratamiento oportuno.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de CMV en pacientes con trasplante renal en el Hospital infantil de México Federico Gomez, del 2015-2020?

HIPÓTESIS

Hay una mayor prevalencia de infección por CMV en pacientes trasplantados renales considerados de alto riesgo (D+/R-). El tratamiento profiláctico retrasa la aparición de la infección por CMV. El control seriado por PCR para CMV es un método útil de diagnóstico precoz de la infección.

OBJETIVOS

El objetivo de esta investigación es Describir la frecuencia y la epidemiología de las manifestaciones de infección y enfermedad por CMV en pacientes post operados de trasplante renal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido del 01 de enero 2015 al 31 de diciembre de 2020.

JUSTIFICACIÓN

El último reporte epidemiológico que valoro la infección y enfermedad por CMV se realizó en 2010, utilizando antigenemia pp65, sin embargo, actualmente se cuenta con PCR cuantitativa para CMV, la cual presenta mejor sensibilidad para la detección oportuna por lo que es importante describir la epidemiología de la infección por citomegalovirus y las características de los casos de pacientes con esta infección, para iniciar un tratamiento oportuno.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Se llevó a cabo un estudio de forma retrospectiva, descriptiva y observacional efectuado la corrección de datos demográficos de la población de pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica que son sometidos a trasplante renal en una unidad de trasplante renal, con seguimiento documentado por 12 meses.

Población objeto del estudio:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Incluirán a todos los trasplantados renales del 2015-2020 con diagnóstico de Enfermedad renal crónica terminal, sometidos a trasplante renal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Se excluyeron a pacientes con expediente incompleto, los cuales no se pueda documentar el seguimiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Pacientes con disfunción de injerto en las primeras 24 horas post trasplante.

VARIABLES:

Edad: variable cuantitativa continua expresada en meses

Sexo: variable cualitativa, dicotómica (masculino y femenino)

Tipo de trasplante renal: variable cualitativa, dicotómica (donador vivo relacionado y donador cadavérico) Infección por CMV en el paciente donador;

Presencia de anticuerpos IgG e IgM para CMV en el paciente receptor Y donador

La presencia de datos clínicos y en los estudios de gabinete de enfermedad pulmonar, intestinal, renal, hepática, ocular, encefálica o de otra localización o de choque séptico, variable nominal.

Niveles de creatinina

concentración de ciclosporina, tacrolimus, dosis de inmunosupresores: variables cuantitativas

Riesgo para CMV, variables cualitativas dicotómicas (alto e intermedio riesgo)

Tiempo post trasplante en que se diagnosticó en CMV: variable cuantitativa expresada en semanas

Número de eventos de Rechazo: veces en que fue diagnosticado el rechazo

Enfermedad por CMV: pulmonar, gastrointestinal, hepática, hematológica, sepsis.

VARIABLES DEL ESTUDIO

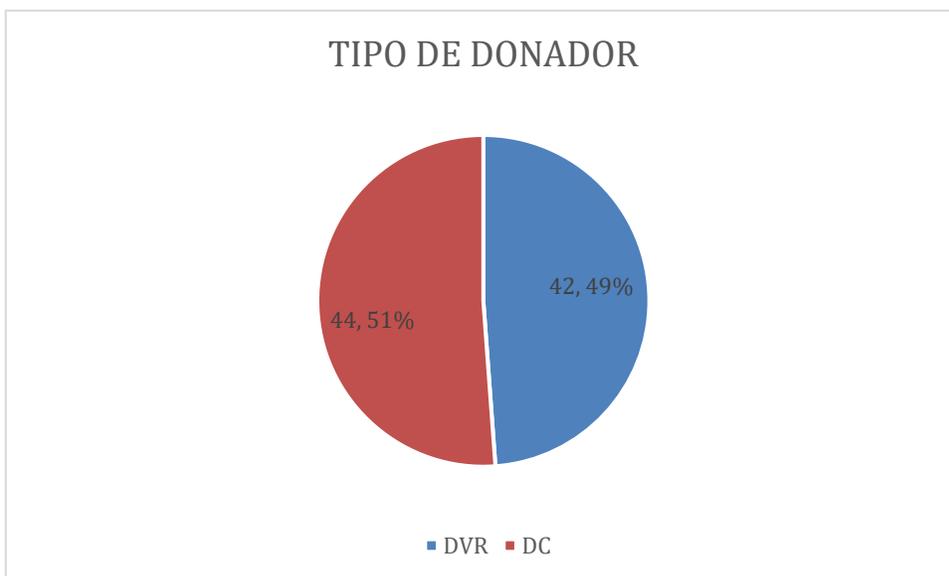
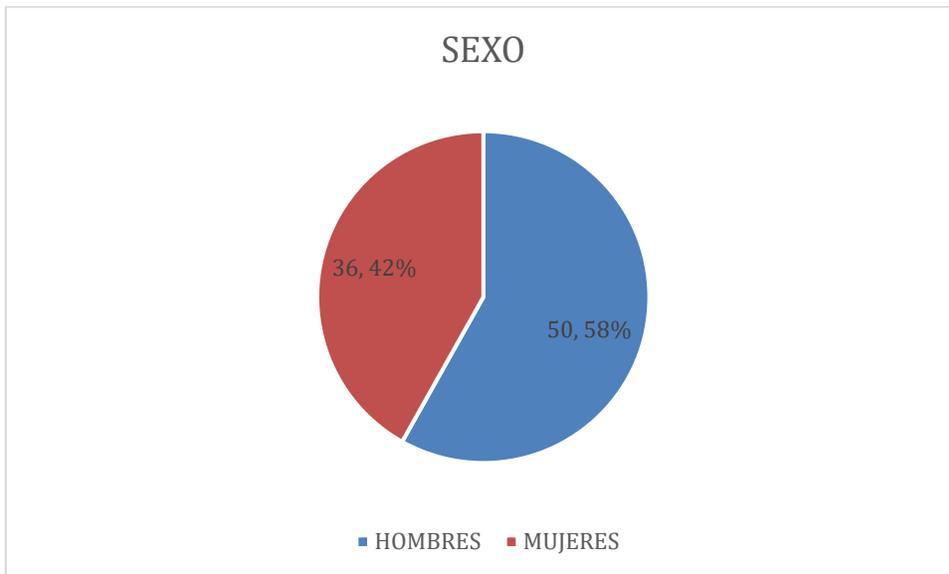
La población total del estudio constó de 86 pacientes, el análisis estadístico se realizó a través del programa IBM SPSS, sobre las variables cuantitativas se aplicaron medidas de tendencia central y dispersión, en las variables cualitativas tablas de frecuencia, Se determinó la asociación entre la epilepsia y alteraciones en tomografías de cráneo así como la clínica y exploración física con la presencia de alteraciones tomográficas utilizando prueba de CHI 2 para determinar la significancia de la asociación existente

METODOLOGÍA

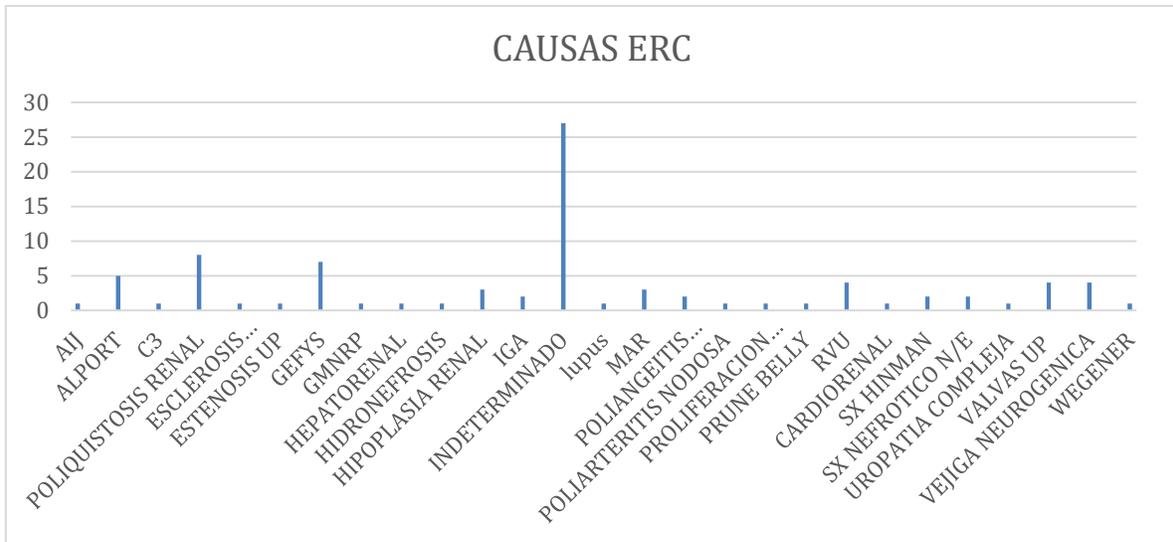
Se realizó revisión y recolección de datos del seguimiento de acuerdo al protocolo de seguimiento del paciente con trasplante renal, con visita cada semana durante los primeros tres meses, cada 2 semanas del cuarto al sexto mes y cada mes del séptimo mes al año, con llenado de hoja de recolección en programa Microsoft Excel, posteriormente se extrapolo para poder ser utilizada en el programa de análisis estadístico.

RESULTADOS

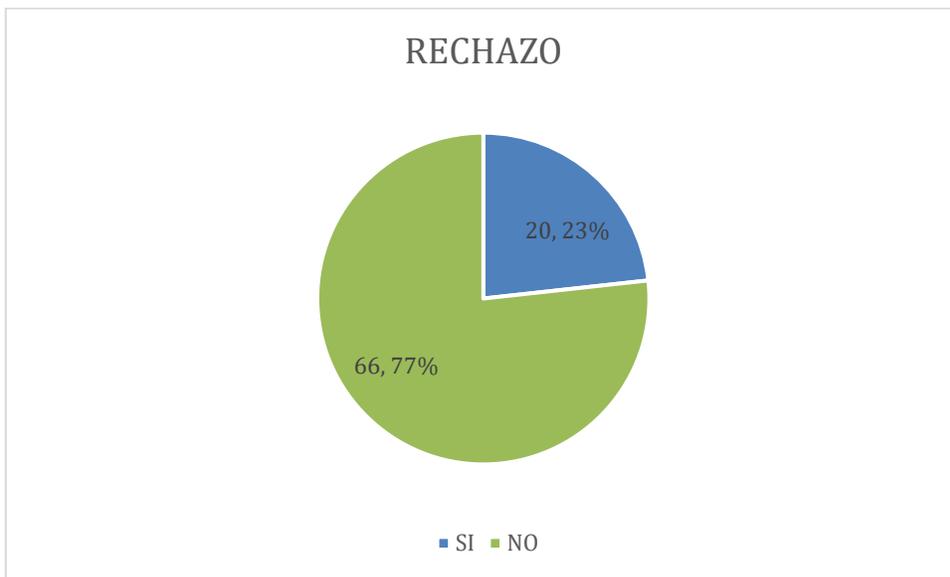
Se recolectaron datos de 86 pacientes de los cuales 36 (42%) fueron mujeres y 50(58%) hombres, con edad media de 11.74 años (2-18 años), de estos pacientes 44 (51%) de los pacientes recibieron trasplante de donador cadavérico y 50 (58%) de donador vivo relacionado



La principal causa de Enfermedad Renal Crónica fue indeterminada, con 27 pacientes seguido de alteraciones anatómicas en 17 Pacientes.



Se encontró que en el total de los 86 pacientes el 23%(20) presentaron rechazo, con 16 rechazos celulares y 4 humorales.

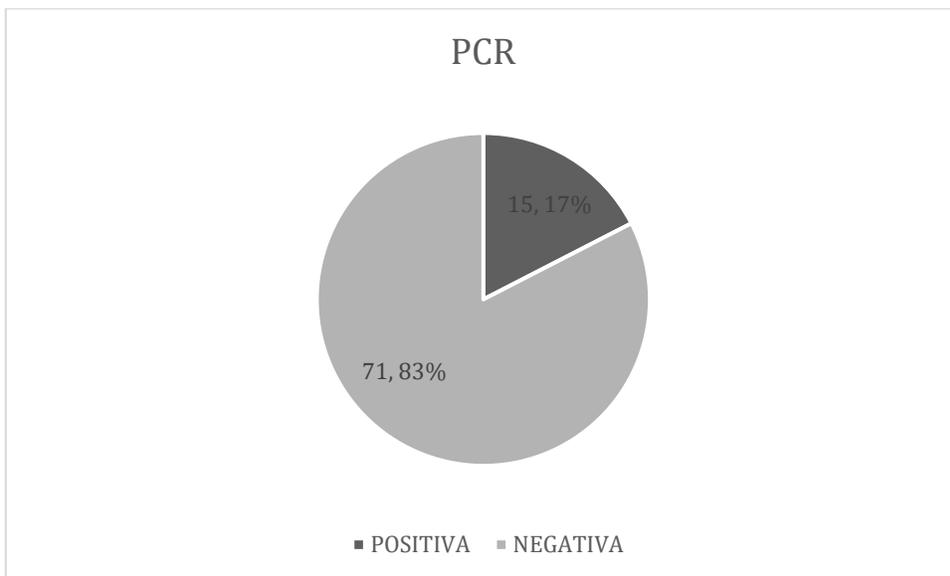


Se clasifico el riesgo para Enfermedad de CMV de acuerdo a las serologías previas al trasplante, considerando riesgo alto a receptores negativos con donadores positivos y riesgo intermedio a Receptores positivos y Receptores negativos con Donadores negativos. Los cuales fueron 65 (76%) de pacientes con riesgo alto y 21(24%) con riesgo alto.

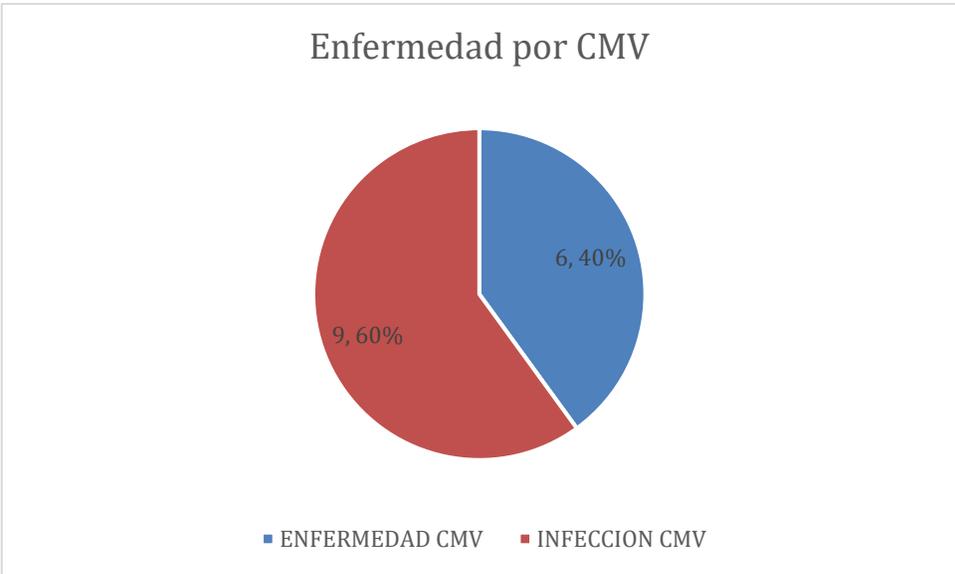
A los pacientes de alto riesgo se les administro profilaxis según el esquema preemptive descrito previamente, manteniendo el tratamiento por un lapso de 1 a 6 meses.



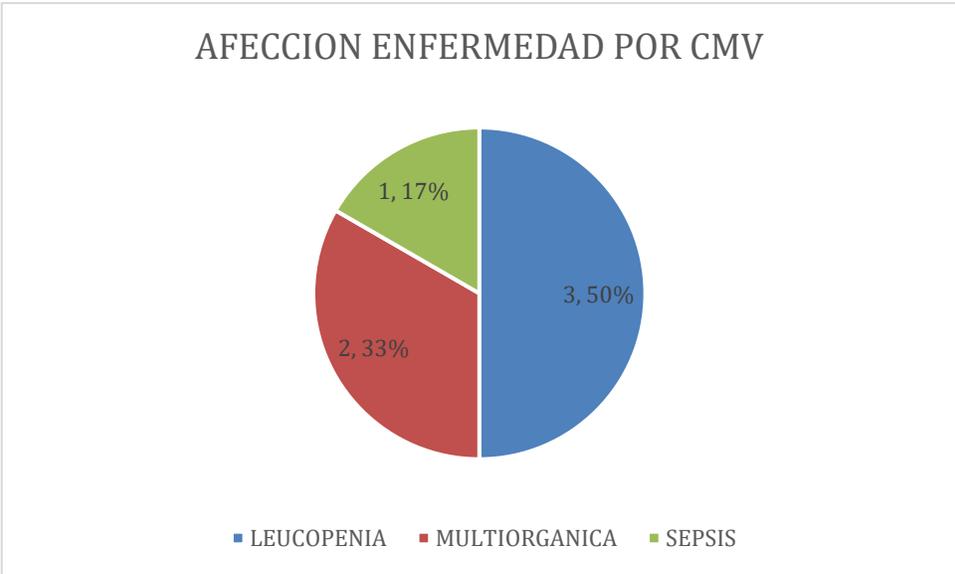
Se Realizo seguimiento de los pacientes durante el primer año de trasplante donde se realizaron pruebas para búsqueda de ADN-CMV, para detección de carga Viral, encontrándose (83%) de los pacientes negativos y 15 (17%) positivos, con algún numero de copias.



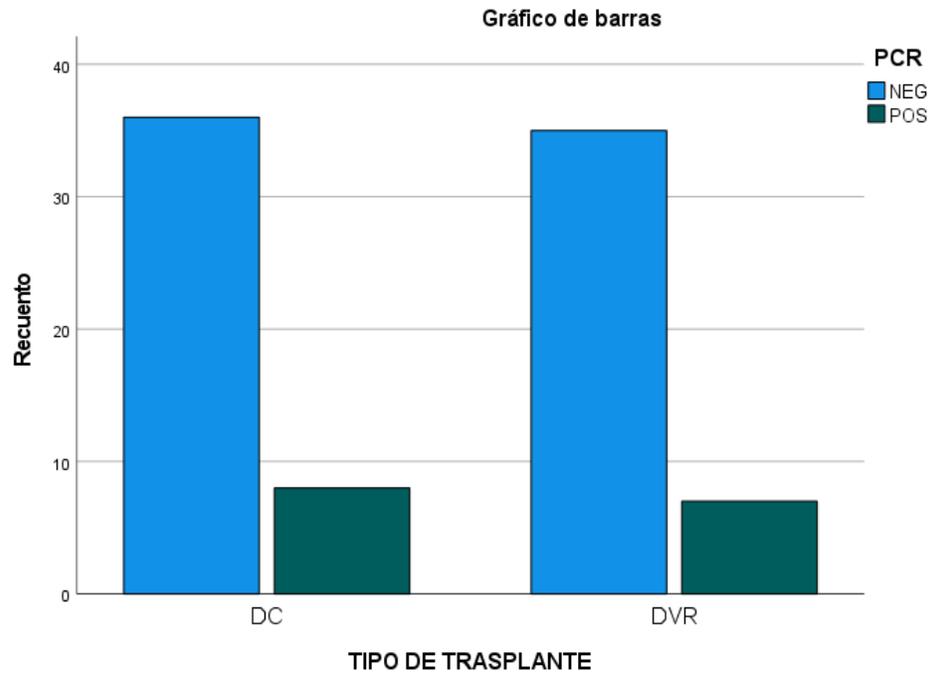
De los pacientes con Infeccion por CMV 9 (60%) se encontraron asintomaticos y 6 (40%) tuvieron sintomatologia.



La principal afección encontrada en Enfermedad por CMV fue leucopenia y fiebre en el 50% de los pacientes, con 33% cursando con afección multiorgánica caracterizada por enteritis, neumonitis, hepatitis y 1 caso con pancreatitis y 1 paciente (17%) con sepsis sin otra manifestación específica.



No se encontró asociación significativa en el tipo de trasplante entre Donador vivo relacionado y Donador cadavérico, por lo que el tipo de donación se descartó como factor de riesgo. Con una $P=1$ (IC 0.295-2.74)



Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para TIPO DE TRASPLANTE (DC / DVR)	.900	.295	2.747
Para cohorte PCR = NEG	.982	.809	1.192
Para cohorte PCR = POS	1.091	.434	2.743
N de casos válidos	86		

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.034 ^a	1	.853		
Corrección de continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitud	.034	1	.853		
Prueba exacta de Fisher				1.000	.540
N de casos válidos	86				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.33.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Se valoró la relación entre riesgo de CMV y el hallazgo de copias de CMV en sangre y plasma, encontrándose que en riesgo alto (RACMV) presentan un 23% de riesgo a desarrollar infección por CMV, contra un 20% en riesgo intermedio (RICMV) siendo muy poca la diferencia ($p=1$). Sin embargo los pacientes con RACMV recibieron en todos los casos tratamiento profiláctico, según el esquema preemptivo, lo cual explicaría la homologación del riesgo entre las 2 poblaciones.

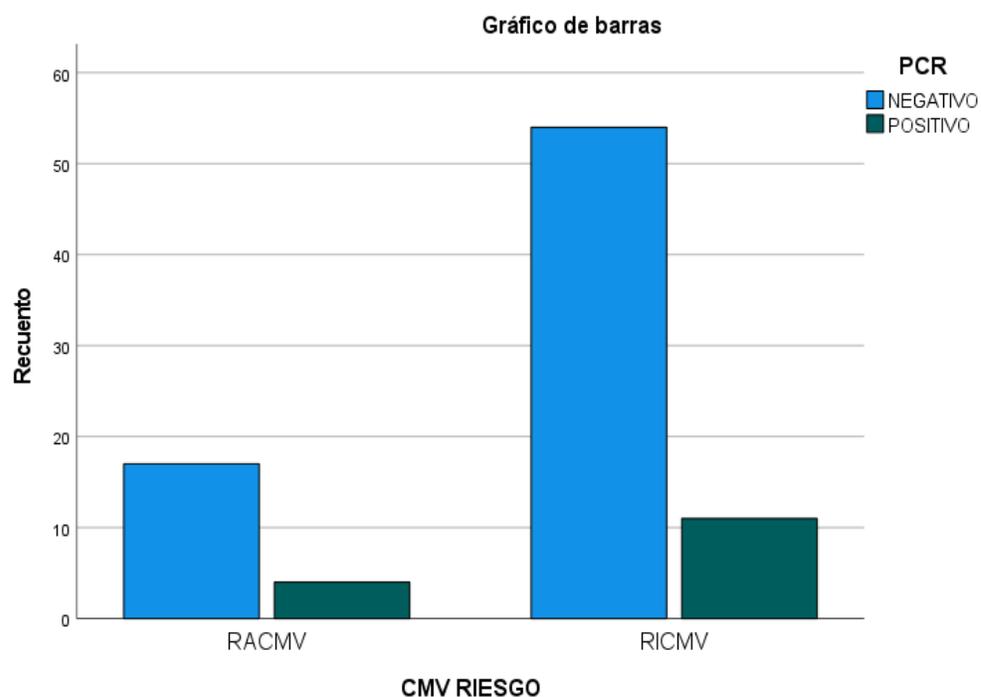


Tabla cruzada CMV RIESGO*PCR

Recuento

		PCR		Total
		NEGATIVO	POSITIVO	
CMV RIESGO	RACMV	17	4	21
	RICMV	54	11	65
Total		71	15	86

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para CMV RIESGO (RACMV / RICMV)	.866	.244	3.075
Para cohorte PCR = NEGATIVO	.974	.771	1.232
Para cohorte PCR = POSITIVO	1.126	.401	3.163
N de casos válidos	86		

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.050 ^a	1	.823		
Corrección de continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitud	.049	1	.825		
Prueba exacta de Fisher				1.000	.527
N de casos válidos	86				

a. 1 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3.66.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Por lo anterior se valoro el riesgo de desarrollo de infección por CMV en los pacientes con riesgo alto debido a la diferencia en los tiempos de tratamiento profiláctico encontrándose una disminución del riesgo de desarrollar infección al prolongar el tratamiento con valganciclovir, hasta 6 meses, con una p de Pearson de .221.

Correlaciones de profilaxis con desarrollo de PCR en RACMV

		PCR	TIEMPO DE PROFILAXIS
PCR	Correlación de Pearson	1	-.221
	Sig. (bilateral)		.337
	N	21	21
TIEMPO DE PROFILAXIS	Correlación de Pearson	-.221	1
	Sig. (bilateral)	.337	
	N	21	21

Correlations

Variable	Variable2	Correlation	Count	Statistic		Notes
				Lower C.I.	Upper C.I.	
PCR	TIEMPODEPROFILAXIS	-.221	21	-.596	.233	

Missing value handling: PAIRWISE, EXCLUDE. C.I. Level: 95.0

DISCUSIÓN

El trasplante renal constituye el tratamiento de elección en el paciente pediátrico con enfermedad renal crónica terminal, sin embargo, el tratamiento inmunosupresor para el manejo del rechazo supone un riesgo para la adquisición de infecciones oportunistas como el CMV.

La mayoría de los pacientes receptores a trasplante renal en el tiempo del estudio 65 (76%) se catalogaron como riesgo intermedio RICMV Y el 21(24%) con riesgo alto, en los cuales se dio tratamiento profiláctico con Valganciclovir.

La infección por CMV se reporto 17% de los pacientes (15) con una incidencia del 19% en RACMV vs 20% en RICMV, no se observó diferencia significativa, explicada por el tratamiento profiláctico. el cual retrasa la presencia de infección.

No se observaron diferencias significativas entre el tipo de donador ya sea vivo relacionado o cadavérico y la presencia de Infección por CMV.

Así mismo se observó que en el grupo de alto riesgo para CMV (RACMV) a mayor apego y tiempo de tratamiento profiláctico menor probabilidad de infección y de desarrollo de enfermedad por CMV. Así mismo en los pacientes en los que se detecto de manera precoz la presencia de CMV permitió un mayor seguimiento e inicio de tratamiento oportuno evitando formas graves de la enfermedad.

La incidencia de rechazo en nuestra serie a 2 años fue de 23%, de los cuales la mayoría se clasifico como Celular 1a de BANFF.

CONCLUSIONES

Dentro de nuestro grupo de estudio no se encontró diferencia significativa en la prevalencia de CMV en pacientes con RACMV vs RICMV, asociando a que desde el trasplante inmediato se inicio tratamiento profiláctico con valganciclovir. Así mismo la toma de PCR para CMV de manera protocolizada, en pacientes en el primer año de trasplante, RACMV o posterior a eventos de rechazo o de mayor inmunosupresión nos permite iniciar de manera oportuna tratamiento para evitar progresión de la infección y evitar formas graves de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Ribbert H. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl All Pathol* 1904, 15:945–948.
2. Jesionek A, Kiolenoglou B. Ueber einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditär-luetischen Foetus. *Muenchner Med Wochenschr* 1904, 51:1905–1907.
3. Jesionek A, Kiolenoglou B. Ueber einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditär-luetischen Foetus. *Muenchner Med Wochenschr* 1904, 51:1905–1907.
4. Margaret G. Smith. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SVG) disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956, 92:424–430.–
5. Weller TH, Macauley JC, Craig JM, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957, 94:4–12.
6. Rowe WP, Hartley JW, Waterman S et al. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Pro Soc Exp Biol Med* 1956, 92:418–424
7. Klemola E, Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J* 1965; 2:1099–1102.
8. Brennan D.C. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12: 848-855.
9. Patrick R Murria, Ken S Rosenthal, George S Kobayashi, *Microbiología Médica*. Cuarta edición.2002. Capitulo 51 pags. 468-489.

10. Mandell, Bennett J, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica 5ta edición 2002. Vol. 2. Capítulo 127, Págs. 1939-1954.
11. Casanova D, Zurita R, Sandoval J. Colitis por Citomegalovirus en Trasplante Renal. Resúmenes del XXIV Congreso Nacional de Nefrología y XL Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nefrología del 11 al 14 de octubre de 2006. Cancún, Quintana Roo. México. Nefrol Mex 2006; 27(3) : 83-115.
12. Esparza-Aguilar M, Ochoa-Esquivel R del C, Barajas-González A, Ávila-Rosas H. Mortalidad en México por enfermedad renal crónica en menores de 20 años de edad, 2000-2014. Rev Mex Pediatría. 2019;86(2):58–64.
13. Winterberg PD, Garro R. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. Pediatr Clin North Am. 2019;66(1):269–80.
14. Medeiros-Domingo M. Trasplante renal. Aspectos pediátricos. Rev Mex Traspl. 2020;9(S1):30–2.
15. Dandamudi R, Smith J, Dharnidharka VR. Renal transplantation and predisposition to opportunistic infections. Curr Opin Pediatr. 2019;31(2):226–31.
16. Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A, Aydoğ Ö, Baiko S, Garneata L, et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. Pediatr Nephrol. 2021;36(8):2337–48.
17. A Moreno Galdó, S Iñan Cortés, N Cobos Barroso, S Gartner. Complicaciones pulmones asociadas con inmunosupresión en los niños trasplantados de órganos sólidos. Annals of Pediatrics. 2001
18. Snyderman DR. Epidemiology of infections complications after solid-organ transplantation. Clin Inf Dis. 2001; 33(Suppl 1): 5-8

19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work group: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J transplant* 9[Suppl 3]: S1–S155, 2009
20. Noel C, Abramowicz D, Durand D, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1385–1392.
21. R. Hellemans*, J.-L. Bosmans and D. Abramowicz. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 22– 27.
22. .-Danovitch, G. M. (Editor) Wolters Kluwar. *Handbook of Kidney Transplantation*. Sixth Edition. 2017, 273-275
23. Kotton CN. CMV: Prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant*. 2013; 13: 24- 40
24. Arias M, Campistol JM, et al. Citomegalovirus y trasplante renal: análisis de la evidencia y consenso de un grupo de trabajo. *Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología Sup Ext* 2012;3(1):1-27.
25. Gandhi M, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004;4:725-738.
26. McCaffrey J, Bhute VJ, Shenoy M. CMV, EBV, JCV and BKV infection and outcome following kidney transplantation in children initiated on a corticosteroid-minimisation immunosuppressive regimen. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(10):3229–40.
27. Pizzo H, Shin B, Garrison J, Huang E, Malekzadeh M, Jordan SC, et al. Development of CMV-specific cytotoxic T cells (CMV-Tc) in pediatric renal transplant recipients with CMV viremia. *Pediatr Transplant*. 2021;25(8):1–9.
28. Humar A, Mazzulli T, Moussa G et al. Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology testing in high-risk CMV D+/R– transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1065–1070.

29. Mazzulli T, Drew LW, Yen-Lieberman B et al. Multicenter comparison of the digene hybrid capture CMV DNA assay (version 2.0), the pp65 antigenemia assay, and cell culture for detection of cytomegalovirus viremia. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 958–963.
30. Caliendo AM, St George K, Kao SY et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: Clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2122–2127.
31. Humar A, Gregson D, Caliendo AM et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1305–1311.
32. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355: 2032–2036
33. Asberg A, Humar A, Rollag H et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106–2113.
34. Asberg A, Humar A, Rollag H et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106–2113.
35. Kotton CN, et al. International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2010; 89: 779-95.
36. Kotton CN, et al. International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2010; 89: 779-95.
37. Razonable RR, Humar A, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 (Issue s4): 93-106.

38. Tsai EW, Ettenger RB. Kidney transplantation in children. En: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. Fifth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer - Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 355-388.