

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRIA**

**TITULO DE LA TESIS**

*Eficacia y seguridad del tratamiento anticipado para infección por CMV guiado por antigenemia en receptores pediátricos de trasplante hepático*

**AUTOR**

**DRA. ANDREA DE ICAZA GONZALEZ**

**TUTOR**

**DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO**

**MÉXICO, D.F A 30 DE JULIO DEL 2007**



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.

*Al Dr. Varela, por su tiempo, enseñanza y paciencia que me brindo en estos tres años.*

*Al Luis Romano por su apoyo para terminar este trabajo.*

*A mis nuevos inquilinos, Ro, Dennisse, Zamara, Diana, Armando, Juan Pablo, Jero,*

*Oli, Russek, Paquito y Sandro.*

*A mis amigos, Mariana y Pepe por estar desde el principio y siempre.*

*A Emilio por todo; por estar conmigo.*

## INDICE GENERAL

<b>1. TITULO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>3. ANTECEDENTES.....</b>	<b>2</b>
<b>4. MARCO TEORICO.....</b>	<b>6</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>21</b>
<b>6. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>22</b>
<b>7. OBJETIVOS GENERALES Y PARTICULARES.....</b>	<b>22</b>
<b>8. METODOLOGÍA.....</b>	<b>23</b>
<b>9. RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>10. DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>33</b>

## **I. TITULO**

Eficacia y seguridad del tratamiento anticipado para infección por CMV guiado por antigenemia en receptores pediátricos de trasplante hepático.

## **II. INTRODUCCIÓN**

En México, así como en el resto del mundo, el trasplante hepático es una realidad y un éxito que a sido capaz de salvar innumerable cantidad de niños y adultos así como mejorar su calidad de vida .

Cabe mencionar que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el número de trasplantes realizados, los resultados obtenidos, las complicaciones y la sobrevida a largo plazo, es equiparable a los centros de trasplante mundialmente reconocidos.

La historia del trasplante hepático tiene distintas vertientes que por su extensión no serán mencionadas en este trabajo. Se puntualizará en una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes trasplantados: La infección por el Citomegalovirus y su tratamiento.

La infección puede cursar desde una forma asintomática hasta lo que conocemos como enfermedad organoinvasiva y existe el riesgo tanto de rechazo del órgano injertado como la muerte del paciente entre muchos otros.

Debido a la importancia de esta complicación, desde hace ya varios años los estudios sobre los distintos fármacos y su forma de administración han sido publicados en las distintas revistas de investigación.

Se ha logrado demostrar que es el Ganciclovir el fármaco de elección para controlar la infección, sin embargo no es lo mismo con lo que respecta a las distintas terapias que pueden ser utilizadas y los centros de trasplante se disputen entre unas y otras. Dentro de estas terapias se encuentran principalmente tres que serán descritas posteriormente en este trabajo: La profilaxis universal, profilaxis dirigida y la terapia anticipada.

De igual importancia fue surgiendo la necesidad de encontrar una prueba de detección del virus que fuera confiable, rápida y accesible hasta lo que ahora conocemos como la antigenemia para citomegalovirus. Gracias a ella es posible detectar el virus en sangre antes de que el paciente presente síntomas u otras formas más graves de la enfermedad.

Por las características de nuestra población, la situación económica, la posibilidad de contar con un método accesible para detectar la adquisición temprana del virus y la seguridad que representa la terapia anticipada, en el Hospital Infantil se ha utilizado esta forma de tratamiento y es el fin de este trabajo describir los resultados obtenidos desde el inicio del proyecto de trasplante hepático.

## I. ANTECEDENTES

### EL TRASPLANTE HEPÁTICO

- **El trasplante hepático**

El trasplante hepático es uno de los grandes éxitos de la medicina moderna y de la generosidad de la sociedad, que ofrece la única esperanza de una nueva vida a muchos pacientes que padecen enfermedades graves del hígado, no curables con otros tratamientos.

Los primeros trasplantes experimentales de hígado se realizaron en el año 1955. En el año 1967 se realizó el primer trasplante hepático exitoso en el hombre. Hasta los primeros años de la década de los ochenta, los resultados que se obtenían con el trasplante eran malos, ya que sólo uno de cada cinco pacientes sobrevivía más de un año.

Por ello, el trasplante hepático se consideraba como un tratamiento experimental que sólo estaba justificado realizarlo en pacientes desahuciados y moribundos.

Durante la década de los años ochenta, los resultados del trasplante hepático mejoraron espectacularmente. La selección más rigurosa de los pacientes que se pueden beneficiar del trasplante hepático, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y anestésica, los mejores cuidados durante el postoperatorio inmediato; el control de las infecciones con nuevos y mejores medicamentos antibacterianos, antivíricos y antifúngicos, y sobre todo el desarrollo de mejores medicamentos para prevenir y tratar el rechazo, como la Ciclosporina, son los principales factores que han logrado que el trasplante hepático sea en la actualidad el tratamiento de elección para muchas enfermedades graves del hígado, que ponen en peligro la vida del paciente y que no pueden curarse con otros tratamientos menos agresivos. La supervivencia actuarial actual, al año de trasplante, es superior al 80%.

- **Historia y antecedentes del trasplante hepático**

El primer trasplante hepático en adultos realizado en México con resultado exitoso fue en el año de 1988 y en niños en 1994. Actualmente el Hospital Infantil de México cuenta con el programa más grande de Trasplante hepático en niños en el país.

El Hospital Infantil de México inició el programa de trasplante hepático en 1998. Hasta Mayo del 2006 se habían efectuado 49 trasplantes en 48 pacientes. <sup>(9)</sup> La mayoría de los receptores fueron lactantes y preescolares.

Las indicaciones más importantes fueron las más comunes presentadas en la literatura: Atresia de vías biliares, tirosinemia, hepatitis neonatal, hepatitis crónica autoinmune, hepatitis fulminante, cirrosis criptogénica etc. (32)

El 82% de los trasplantados fueron de órgano completo de donador cadavérico y 18% de órgano segmentario de donador vivo y cadavérico. El rechazo agudo se presentó en 25% d la serie y todos ellos resolvieron con tratamiento médico. Dos pacientes desarrollaron rechazo crónico uno de los cuales ya se retransplanto. (9,32)

Un paciente falleció por desarrollo de rechazo hiperagudo. Se presentó un 25% de infección o reactivación por CMV. Otras causas de muerte tardías han sido infecciones asociadas al trasplante pero con hígado funcional a los 2 meses, 1.5 años, cinco años pos trasplante. (9)

Se reporta en la serie una sobrevida actuarial del paciente al año pos-trasplante de 80% y a los cinco años de 75%. A partir del 2002 la sobrevida actuarial del paciente al año es del 90% y a los cinco años del 86%. (32)

## **IV. MARCO TEORICO**

### **INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE HEPATICO**

Dentro de todas las enfermedades hepáticas de la edad pediátrica, es la atresia de vías biliares extrahepática, la indicación más frecuente para la realización del trasplante hepático. Otras indicaciones se enlistan y clasifican dependiendo de la etiología, por ejemplo.

1. Enfermedades Metabólicas
  - a. Alfa 1 antitripsina
  - b. Tirosinemia
  - c. Enfermedades por atesoramiento (Glucogenosis tipo 4, 3 y 1)
  - d. Enfermedad de Wilson
  - e. Hemocromatosis perinatal
  
2. Hepatitis aguda y crónica
  - a. Falla hepática fulminante
    - Viral
    - Inducida por drogas o toxinas
  - b. Hepatitis crónica activa con cirrosis
    - Hepatitis B
    - Hepatitis C
    - Hepatitis autoinmune
    - Hepatitis idiopática
    -
  
3. Colestasis intrahepática
  - a. Hepatitis neonatal ideopática
  - b. Síndrome de Alagille

- c. Colestasis intrahepática familiar ( Enfermedad de Byler)
- 4. Enfermedades obstructivas del tracto biliar
  - a. Atresia biliar extrahepática
  - b. Colangitis esclerosante
  - c. Lesiones post-quirúrgicas y traumáticas de la vía biliar
- 5. otros
  - a. Cirrosis criptigénica
  - b. Fibrosis hepática congénita
  - c. Enfermedad de Caroli
  - d. Fibrosis quística
  - e. Cirrosis secundaria a nutrición parenteral prolongada.

## **INFECCIÓN POR CMV EN PACIENTES TRASPLANTADOS**

- **Introducción**

La infección por CMV es de gran relevancia clínica en los pacientes inmunosuprimidos ya que puede resultar en una enfermedad importante como neumonía, gastroenteritis, retinitis y encefalitis. En los pacientes con trasplante hepático, el CMV afecta en forma más frecuente el órgano trasplantado causando una forma insidiosa de hepatitis que involucra la vía biliar intrahepática y puede iniciar el rechazo del órgano

El citomegalovirus es la infección viral más común en los pacientes receptores de trasplante hepático, presentándose en un 23% - 85% de los pacientes.<sup>(17)</sup> El virus afecta directamente en el costo, infecciones subsecuentes y en la sobrevida de los pacientes receptores. <sup>(19,22,23,25)</sup> Datos recientes también muestran que la infección por CMV esta asociada a una recurrencia de hepatitis C. <sup>(4,19,19,22,23,25,31)</sup>

- **Historia**

El citomegalovirus es un agente patógeno que infecta a todos los individuos independientemente de la edad, sexo, grupo socioeconómico y cultural. Aunque la mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas, ciertos grupos de pacientes están en riesgo de presentar infección seria e incluso que ponga en riesgo la vida del paciente.

La historia del CMV se remonta al año de 1881 cuando Ribbert describe células tipo protozoas en los órganos de un niño que supuestamente había fallecido por una sífilis congénita. En 1920 Goodpasture y Talbot realizaron la hipótesis que estas células edematizadas o grandes “cytomegalia” eran células del huésped dañadas por un virus. Durante la primera mitad del siglo veinte el CMV era solo reconocible por los cambios patológicos que producía en las células que infectaba y por que era frecuentemente observado en las glándulas salivales de animales y humanos. El CMV fue inicialmente nombrado “ virus de las glándulas salivares”.



En 1956, el CMV en humanos fue aislado por primera vez en cultivos de tejidos. Su nombre original fue propuesto en 1960 por S  ller.

La habilidad para cultivar en tejidos al CMV llevo a la creación de técnicas serológicas que en los 60' y 70's llevó a importantes descubrimientos epidemiológicos: El CMV se encontraba en personas comunes de todas las edades y sexos.

En 1962, la infección por CMV fue establecida como un patógeno significativo en el recién nacido. En 1966 se encontró evidencia que afirmaba al CMV como causa de un síndrome tipo mononucleosis secundario a la transfusión sanguínea. En los 70's y 80's la biología molecular del virus fue determinada y durante esta época el CMV emergió como una de las causas más importantes en la morbi-mortalidad de los pacientes inmunosuprimidos , especialmente en pacientes operados de trasplante de médula ósea o aquellos que habían adquirido el HIV. A finales de los 80's se iniciaron los estudios para crear una vacuna y en 1989 se introdujo el Ganciclovir como el primer antiviral específico para el CMV.

- **Virología**

EL virus CMV pertenece a la familia de Herpesviridae y subfamilia betaherpersviridae, virus que crecen en forma lenta. EL CMV es el virus mas grande de esta familia. Su genoma es de tipo DNA de doble cadena, 240 kb, 150 x 10 a la 6 daltones. El genoma puede asumir 4 formas isoméricas. La partícula viral posee una cápside compuesta de 162 capsomeros. La totalidad del virus esta envuelta en una capa lipídica dando un diámetro final de 200nm.

La replicación del CMV es lenta, requiriendo al menos 24hr de replicación para producir infección.

El ciclo replicativo del virus comprende 3 periodos:

1. Inmediato-temprano: Primeras 4hr posteriores a la infección. Existe replicación de proteínas específicas que permiten al virus tomar control de la síntesis macromolecular de la célula huésped.
2. Periodo temprano: Periodo de replicación que inicia posterior a la primera etapa y persiste por 20hr. Aquí tiene lugar la replicación del DNA viral, producción de proteínas para la infección de la célula y producción de la progenie celular.
3. Periodo tardío: 24hr posteriores a la infección. Se producen los componentes de la estructura viral y el virus es liberado de la célula.

No existen distintos serotipos para el CMV, pero existen diferencias moleculares que pueden determinarse por análisis del DNA

- **Patología, patogénesis e inmunidad**

El nombre del virus: Citomegalovirus proviene de su capacidad de incrementar el tamaño celular (citomegalia) que es provocada por las inclusiones nucleares tipo A de Cowdry. La citomegalia se refiere a células dos a cuatro veces el tamaño de una célula

normal ( 25 a 40um), núcleos grandes, inclusiones intranucleares largas rodeado de un halo intranuclear que le da a la célula la apariencia de ojos de búho. (13)

También se pueden observar inclusiones intracitoplasmáticas, basofílicas y granulares. El tamaño celular representa la reproductividad viral y las inclusiones nucleares y citoplasmáticas contienen nucleocapsides virales y antígenos específicos del virus.

El Citomegavirus puede encontrarse latente en las células. Estas células expresan antígenos específicos del virus y contienen ácidos nucleicos que no producen la citomegalia o los efectos citopáticos de una infección activa.

En la infección sistémica, estas alteraciones celulares pueden ser observadas en prácticamente todos los órganos.

La infección por CMV causa viruria prolongada, pero rara vez causa disfunción renal. En los pulmones el virus se encuentra en el epitelio alveolar y bronquial y se encuentra asociado a células inflamatorias de tipo mononuclear.

La infección por CMV puede ser latente, no productiva, productiva y asintomática o productiva y sintomática.

Más que el tipo de cadena viral, es la respuesta inmunológica y la madurez del sistema inmunológico la que determina el control de la virulencia por el CMV. La respuesta inmune celular específica y no específica son muy importantes en la defensa del huésped contra el CMV.

Los mecanismos inmunes no específicos (células NK y el interferón) se inician durante la infección temprana al momento de la producción de antígenos virales y previo a la liberación celular del virus. La generación de las células citotóxicas T contra los antígenos tempranos del virus es la respuesta específica del huésped más importante contra la infección por CMV, y los pacientes que presentan alteración en este tipo de respuesta inmunológica, son los que presentan mayor riesgo de infección severa por CMV.

Existe evidencia que soporta el concepto del virus como un agente inmunosupresor, de ahí su relación con la aparición de otras infecciones oportunistas en pacientes que presentan infección por CMV (13, 20,21). Cuando existe una estimulación por antígenos del CMV y otros mitógenos, la respuesta proliferativa de las células T en los pacientes con mononucleosis por CMV se encuentra suprimida. (13)

La homología que existe entre ciertas proteínas del virus y algunos productos del complejo de histocompatibilidad I y II propone que la destrucción celular observada en la neumonitis por CMV sea resultado de un fenómeno autoinmune en estos pacientes.

(12)

La inmunidad humoral no parece ser un factor clave en la defensa del huésped contra la infección por el CMV, por lo que los anticuerpos contra CMV se consideran como marcadores de una infección previa más que la medición de la inmunidad. Sin embargo pueden determinar la severidad de los síntomas presentados.

Después de una infección aguda por el virus del CMV, este queda latente en las células, y el inicio de su replicación depende de la expresión temprana de proteínas reguladas por el factor de necrosis tumoral. La enfermedad por CMV requiere de la reactivación o adquisición del virus seguida de su diseminación sistémica. La reactivación viral puede ocurrir con diversos estímulos que fácilmente se presentan en los pacientes trasplantados: Inflamación sistémica, rechazo del órgano y anticuerpos antilinfocitos.

Otro factor importante en la patogénesis es el uso de los inhibidores de calcineurina y los corticoesteroides para el manejo inmunosupresor de los pacientes trasplantados, ya que promueven la diseminación sistémica del CMV al inhibir las células T citotóxicas que como ya se ha mencionado son la clave en la respuesta del huésped contra el virus.

(4)

- **Epidemiología**

El CMV es un virus muy común en la población mundial. La incidencia no parece tener relación con alguna época del año. Existe algunos factores relacionados con la prevalencia del anticuerpo IgG para CMV como la edad, localización geográfica y estatus socioeconómico, aunque estos mismos no son determinantes. En países en desarrollo el 80% de los niños adquiere el virus antes de los 3 años y la mayoría está infectado en la edad adulta. (11,15)

Aproximadamente 1% de los recién nacidos adquieren el CMV en forma congénita. La infección intrauterina en madres con infección recurrente es menos del 1%, mientras que ocurre en 40 a 50% de madres con infección primaria.

La infección puede ser también perinatal por medio de secreción cervico-vaginal, saliva y leche materna. La forma más común de adquirir la infección es por medio de la secreción cervico-vaginal durante el momento del parto.

De los niños que son hijos de madres seropositivas para CMV, un 53% pueden adquirir la infección.

La adquisición del virus durante los primeros 3 años de vida está influenciada por la exposición al virus, estado socioeconómico de la familia y por la exposición en guarderías. Por ejemplo existen datos que reportan un 50% de niños en guardería portadores de CMV. (12)

La mayor prevalencia de infección activa por CMV es reportada en este grupo de edad (22-57%). Y es en estos niños donde se ha reportado cargas virales con los títulos más altos y una duración de excreción viral en la saliva y en la orina de 13 meses. (12)

La excreción del CMV por el niño es un factor de riesgo importante para la seroconversión de los padres.

Para la edad de 3 a 10 años existe un porcentaje de seroconversión del 3 a 6.2, demostrando que existe una relación con la edad para la adquisición del CMV. Por lo general la adquisición en la edad escolar se relaciona a la infección activa o reciente de algún miembro de la familia. (12)

Para la adolescencia, el contacto íntimo entre parejas es uno de los factores más importantes para la seroconversión.

## Infección nosocomial

El CMV puede ser transmitido en el área hospitalaria por medio de transfusión sanguínea, transplante de órganos y en forma poco frecuente de persona a persona. A pesar de diversos estudios la transmisión del CMV de un paciente seropositivo al trabajador de la salud, no ha sido documentada.<sup>(12)</sup> Sin embargo si existe riesgo de transmisión de un paciente a otro por el mal manejo de productos de excreción en lo cual si influyen los trabajadores de la salud.

Los productos sanguíneos son una fuente ampliamente establecida de transmisión del CMV, documentada por análisis de restricción enzimática del DNA viral. <sup>(12)</sup> El 15 a 27 % de los neonatos CMV seronegativos que son transfundidos con productos de pacientes CMV seropositivos, adquieren el CMV. El riesgo postransfusional es, aproximadamente, el 3% por cada unidad transfundida. <sup>(12)</sup> El riesgo de presentar infección sistémica por CMV es mucho más alta en los pacientes CMV seronegativos que reciben transfusiones de pacientes CMV seropositivos. <sup>(12)</sup>

## TIPOS DE INFECCIÓN POR CMV

La afección que puede causar el citomegalovirus es muy distinta en los pacientes inmunocompetentes que en los inmunosuprimidos. Para ambos grupos, existen distintas definiciones que vale la pena describir para entender la patología del virus y las distintas formas de afectar al ser humano.

Cuando hablamos del grupo de pacientes con adecuada función del sistema inmunológico, la infección por virus no tiene una clasificación o diferenciación tan específica como en la pacientes inmunosuprimidos y básicamente se divide en cuatro grupos: Infección congénita, perinatal, síndrome tipo mononucleosis y enfermedad sistémica. Las últimas dos se presentan también en los pacientes inmunosuprimidos.

**Infección congénita:** Como su nombre lo indica esta infección es iniciada in útero, secundaria a la transmisión vertical. Aproximadamente 30,000 a 40,000 bebés nacen con infección por CMV, de los cuales 10% presenta una enfermedad severa. Caracterizada por retraso en el crecimiento intrauterino, ictericia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia con petequias y púrpura, neumonía y daño al SNC con microcefalia y alteraciones auditivas, calcificaciones intracerebrales y coriorretinitis.

Otro 5% de los recién nacidos presentarán de forma atípica ventriculomegalia, malformaciones quísticas periventriculares, estrabismo, atrofia óptica, osteítis de huesos largos, trombocitopenia con petequias aislada y transitoria, vasculitis cutánea, anemia hemolítica, ascitis y hepatitis crónica. 90% de estos pacientes presentan secuelas neurológicas severas y sordera.

**Infección perinatal:** Manifestada de las 4 a las 16 semanas de vida. La mayoría son asintomáticas y las que si presentan sintomatología se puede observar linfadenopatía, hepatomegalia y neumonitis. Aparentemente esta presentación no repercute a nivel neuroauditivo.

**Síndrome tipo mononucleosis:** Se presenta tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunosuprimidos. Ocurre como infección primaria o reactivación en pacientes inmunosuprimidos. Se ha descrito más frecuentemente en edades entre 20 y 40 años y es presentada por síntomas como fiebre, linfocitosis, elevación de enzimas hepáticas, cefalea, mialgias y dolor abdominal.

Rara vez causa faringitis esplenomegalia y no produce anticuerpos de Paul-Bunell (a diferencia del Síndrome de mononucleosis por virus de Eibstein Barr). Muy rara vez produce neumonitis intersticial, pericarditis, anemia hemolítica, trombocitopenia con púrpura y petequias, síndrome hemofagocítico, artritis, artralgias, hepatitis, infarto esplénico, colitis ulcerativa. Meningoencefalitis y Sx de Guillian-Barré

**Enfermedad sistémica:** Se afectan diversos órganos y sistemas. Su definición se explica más adelante en el contexto de los pacientes inmunosuprimidos.

Para el grupo de pacientes con alteración del sistema inmunológico, donde se encuentran los pacientes operados de trasplante, la afección por CMV se ha diferenciado en dos puntos que explican el status del paciente con respecto a la adquisición del virus (primo-infección, reactivación y reinfección) y el grado de afección que puede desarrollarse (síndrome por CMV, infección por CMV y enfermedad sistémica).

La importancia de estos dos puntos radica en la gravedad y el pronóstico del paciente. La infección por CMV primaria, la reactivación así como la reinfección, ocurre en forma frecuente en pacientes receptores de órganos y médula ósea. La infección activa por CMV ocurre en casi todos los receptores de órgano y médula ósea y usualmente se manifiesta (clínica y virológicamente) entre los 30 y 90 días post-trasplante.

Para los pacientes inmunosuprimidos, las vías de transmisión del virus ocurre de igual forma que en el resto:

- 1-Órganos trasplantados.
- 2-Productos sanguíneos.
- 3-Contacto directo con otra persona CMV seropositiva.

1. Infección primaria:

Las infecciones por CMV se dicen primarias cuando ocurren en pacientes CMV seronegativos que reciben un órgano, médula ósea o producto sanguíneo de alguna persona CMV seropositiva. El primer contacto con el virus ocurre después del trasplante y del inicio de la inmunosupresión.

2. Reactivación y reinfección por CMV:

Los pacientes que son CMV seropositivos previos al trasplante pueden presentar reactivación del CMV propio o reinfección por otras cadenas endógenas de CMV presentes en el órgano transplantado. Incluso algunos estudios reportan que es más

frecuente la reinfección por CMV del órgano trasplantado que la reactivación del propio CMV (endógeno) (12).

Tanto la infección primaria, la reactivación como la reinfección pueden provocar síntomas en los pacientes inmunosuprimidos, sin embargo la infección primaria por CMV causa más comúnmente enfermedad severa e incluso fatal. (12)

La inmunosupresión requerida para los receptores de órganos es probablemente la responsable de la reactivación de la infección en estos pacientes, así como la incidencia elevada de la infección primaria y severa en los pacientes receptores de órganos. Los fármacos citotóxicos así como los esteroides requeridos en el manejo de los pacientes trasplantados se han asociado a la reactivación de la infección por CMV latente.

Independientemente del status pretrasplante, de si el paciente desarrolla una primoinfección, reactivación o reinfección del CMV, existen tres tipos de presentación de virus en este tipo de pacientes: El síndrome por CMV, la infección y la enfermedad sistémica.

#### 1. Síndrome por CMV:

El paciente debe presentar los siguientes puntos para decir que ha desarrollado un síndrome:

- Antigenemia positiva para CMV
- Temperatura de 38° sin otra fuente de infección
- Alguna de las siguientes alteraciones hematológicas: Una cuenta de leucocitos de 4000/mm<sup>3</sup> o menor, 3% de linfocitos atípicos y una cuenta plaquetaria de 100,000/mm<sup>3</sup> o menor.

#### 2. Infección por CMV:

La infección por CMV no esta tan clara con el síndrome y la enfermedad sistémica. Se entiende por infección al paciente asintomático, sin alteración en signos vitales ni laboratoriales que presenta positivo la antigenemia para CMV.

#### 3. Enfermedad organoinvasiva:

La enfermedad sistémica, se define como la evidencia histopatológica del virus en cualquier órgano con o sin cultivos positivos que a su vez presente todos los puntos especificados en el síndrome por CMV.

Cundo un paciente presenta una enfermedad sistémica por CMV puede desarrollar uno o mas de las siguientes alteraciones:

**Neumonitis intersticial:** El CMV es la principal causa de esta enfermedad en pacientes con inmunosupresión. Puede presentarse en pacientes inmunocompetentes aunque es mucho menos frecuente y por lo general es benigna y se autolimita. En pacientes inmunosuprimidos, la enfermedad por lo general es mortal especialmente en pacientes operados de trasplante de medula ósea ( mortalidad del 90%).

La neumonitis ocurre 1 a 3 meses posterior al trasplante. Inicia con fiebre, tos seca no productiva, a la semana o 2 semanas progresa con disnea, sibilancias, retracción, hipoxia hasta requerir soporte ventilatorio. La enfermedad puede ocurrir en forma aislada o como parte de la infección sistémica por CMV. Puede existir coinfección con otros patógenos especialmente gram negativos y hongos

**Retinitis:** La retinitis por CMV era una manifestación poco común en los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido o pacientes inmunosuprimidos, sin embargo en los 80's la retinitis por CMV surgió como una manifestación frecuente en los pacientes trasplantados de medula ósea, infección por VIH, e inmunosupresión severa, probablemente secundario a transmisión del virus vía hematógica hacia la retina.

Las características clínicas se observan como hemorragia e infiltrados blanquecinos y perivasculares que provocan una necrosis progresiva de la retina. El diagnóstico es difícil en los niños, por lo general no causan dolor, fotofobia ni conjuntivitis. Una vez que la enfermedad progresa se puede referir visión borrosa, disminución en la agudeza visual, defectos en los campos visuales hasta ceguera. Cuando los niños más pequeños adquieren retinitis por CMV pueden terminar con estrabismo y si la mácula se afecta la ceguera se presenta en forma precoz.

**Hepatitis:** En la infección primaria por CMV en cualquier tipo de trasplante o paciente inmunosuprimida se manifiesta por hepatomegalia leve, elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, linfopenia o linfocitosis. Rara vez se presenta hiperbilirrubinemia e ictericia. La hepatitis severa o cirrosis son extremadamente raros. No se ha documentado necrosis ni falla hepática.

La hepatitis por CMV en niños que recibieron un trasplante hepático es más frecuente que se presente en la infección primaria y esta asociada al trasplante de un donador CMV seropositivo y a los pacientes que reciben OKT3 para el rechazo agudo. Se caracteriza por fiebre prolongada, elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y falla hepática. Es importante recalcar que aún realizando biopsia diagnóstica, es difícil diferenciar el rechazo de la hepatitis por CMV, además, ambas pueden coexistir. La infección por CMV puede coexistir con Colangitis, rechazo crónico y síndrome de desvanecimiento de conductos biliares. (21,24)

**Enfermedad gastrointestinal:** Se puede manifestar como esofagitis, gastritis, gastroenteritis, obstrucción pilórica e intestinal, duodenitis, colitis, proctitis, hemorragia y colecistitis acalculosa. Todas estas presentaciones se han observado en pacientes inmunosuprimidos. Las lesiones hemorrágicas y erosión se puede presentar en las infecciones severas.

**Meningoencefalitis:** Las afecciones neurológicas están bien descritas en niños con infección congénita. Son raras en el periodo postnatal en los pacientes inmunocompetentes y no así en los inmunosuprimidos. Los síntomas iniciales pueden ser desde cefalea, fotofobia, rigidez de nuca hasta déficit de memoria e inhabilidad para la concentración. La infección por CMV en el SNC es más frecuentemente observada en los pacientes con SIDA.

Se ha descrito que el CMV puede también afectar el corazón, sistema endocrino, sistema genitourinario y piel.

- **Serología y órgano donado**

El donador es por mucha frecuencia la mayor fuente de infección para CMV. Incluso, el impacto de la infección es mucho mayor que en la adquirida por las transfusiones.

Que el receptor sea seronegativo y el donador seropositivo para CMV ha mostrado ser un elemento independiente que predice la mortalidad en el primer año postransplante

La seropositividad del donador se correlaciona directamente con la edad del mismo. En los menores de 25 años, el 47% aproximadamente son seropositivos, de 25 a 33 años el 48.6% , De 35 a 44 % el 61%. (13)

Estos datos son los reportados en la población de EUA, en México se cree que la seropositividad presenta un porcentaje mayor de presentación, aunque no hay datos concluyentes.

Con el tiempo la seropositividad para CMV en los receptores ha ido declinando (1) , sin embargo esto no ha sido igual para los donadores, por lo tanto la proporción de pacientes trasplantados que se encuentran en un riesgo alto para padecer infección primaria va en ascenso.(1, 12,17)

Para los donadores existe una relación que explica la persistencia de la seropositividad, la edad de los donadores es cada vez mayor y la seropositividad incrementa con la edad.(1, 17) Lo opuesto sucede con los receptores, que cada vez que se trasplantan más pequeños y por lo tanto es más frecuente que sean seronegativos.

El riesgo de desarrollar infección por CMV después del trasplante hepático depende del estado serológico tanto del donador como del receptor. Los pacientes receptores CMV-seronegativos que reciben un órgano de un donador seropositivo tiene el mayor riesgo para presentar enfermedad sistémica por CMV. Sin un tratamiento profiláctico efectivo, el riesgo de padecer la infección va de 50 al 75%. (17)

## **DIAGNOSTICO**

### **1. Cultivo:**

El virus puede ser aislado en cultivos de tejido usando líneas celulares de fibroblastos. Los especímenes que contengan altos títulos del virus pueden crecer en 24hr. Algunos pueden requerir hasta 6 semanas para su crecimiento pero la mayoría se observan en una o dos semanas.

El virus puede ser aislado en la orina, saliva, conjuntivas, lágrimas, leche materna, semen , heces, secreción cervico-vaginal, leucocitos y tejidos tomados por biopsia en pacientes vivos o autopsias. El aislamiento del virus prueba una infección presente pero no necesariamente confirma la relación etiológica con el proceso de la enfermedad por lo que requiere de una adecuada interpretación con el contexto clínico del paciente. (11)

Otra forma de detección es la inoculación en células con anticuerpos mononucleares con fluorescencia . Las células infectadas por CMV exhiben una fluorescencia nuclear y



de membrana 18 a 72hr posteriores a la inoculación. Esta técnica es utilizada con orina y secreción de lavado broncoalveolar. Las células infectadas por CMV también pueden detectarse con inmunofluorescencia directa en células exfoliadas de un lavado broncoalveolar. Para ambos procedimientos se requiere de experiencia por parte de los laboratorios y de los que interpretan el resultado.

## **2. Serología:**

Las técnicas serológicas estándar pueden ser aplicadas para el diagnóstico de infección por CMV: Anticuerpos CMV-IgG pueden ser determinados por inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta, ELISA y pruebas de neutralización. La presencia de CMV-IgG en suero implica que el paciente en algún momento ha sido infectado por el virus; con CMV IgG negativo es una evidencia que el paciente no ha tenido infección por CMV actual o previa. (18)

Es importante mencionar que los pacientes inmunocomprometidos pueden perder la habilidad para producir anticuerpos tipo IgG contra CMV y ser clasificados como CMV seronegativos.

La presencia de CMV-IgM determina una infección reciente por el virus, generalmente primaria. Estos anticuerpos pueden permanecer por 6 semanas hasta 6 meses. La sensibilidad y especificidad de esta determinación no está muy bien documentada en niños.

## **3. Antigenemia para CMV**

En los primeros años del trasplante hepático no existían pruebas serológicas sensibles para un diagnóstico temprano de la infección por CMV. El CMV se detectaba una vez que los signos en los órganos se volvían evidentes. Es por eso que aparecieron estrategias para prevenir la enfermedad por el virus al administrar fármacos o profilaxis inmunológica. (8)

Actualmente la antigenemia para CMV ha sido introducida como una prueba altamente sensible que permite el diagnóstico temprano de la infección por CMV a través de la detección cuantitativa del antígeno pp65 para CMV en los leucocitos polimorfonucleares de la sangre periférica. (8, 12, 16)

La prueba se basa en la cuantificación del número de células positivas para pp65 (en un ensayo de inmunofluorescencia) en 200000 polimorfonucleares. (8) Este método permite una amplificación reproducible de un mínimo de 50 copias de DNA del virus por cada tubo de PCR. (8) Algunos estudios reportan que valores de antigenemia mayores de 300 han mostrado ser predictores de enfermedad por CMV en pacientes adultos, sin embargo no existe un consenso para el valor de corte en niños, y valores mucho menores de antigenemia son considerados positivos para infección. (8, 12, 16, 22)

Actualmente no se han establecido parámetros para la detección del antígeno pp65 para los cuales es seguro no iniciar tratamiento antiviral y con esto reducir la resistencia al tratamiento (12, 16). Algunos reportes en la literatura mencionan que es seguro la abstención del tratamiento con niveles de antigenemia menores de 50, pero esto es otro dato controversial en el manejo. Existe la excepción de pacientes que presentan datos

clínicos de enfermedad con valores de antigenemia menores de 50, a los cuales definitivamente se inicia el tratamiento. (8, 22)

Esta forma de manejo permite el inicio de tratamiento profiláctico no solo a partir de un valor cuantitativo sino de las características clínicas de los pacientes. (16) Actualmente existe variabilidad en los centros de trasplante para determinar si los pacientes trasplantados con alto riesgo para desarrollar enfermedad por CMV (D+/R-) son también candidatos a ser manejados con tratamiento antiviral dependiendo de la antigenemia para CMV.

Por lo general el monitoreo del CMV por antigenemia se realiza en forma semanal o quincenal en los primeros meses postrasplante. (10)

Se define antigenemia positiva con la presencia de uno o más leucocitos x 200,000 células con fluorescencia característica en leucocitos de sangre periférica. La antigenemia para CMV tiene un valor predictivo negativo del 100% y elimina la profilaxis innecesaria en la mayoría de los pacientes post- trasplantados de hígado. (6)

#### **4. PCR para CMV :**

El PCR, también llamado reacción en cadena de la polimerasa es una de las nuevas técnicas de amplificación del DNA que se ha aplicado para el diagnóstico de infección por CMV en recién nacidos, pacientes con VIH y receptores de trasplante. (11,14)

Si esta técnica se realiza en forma correcta puede dar resultados comparables, o incluso más sensibles y rápidos que el cultivo de tejidos, sin embargo esta exquisita sensibilidad puede resultar una desventaja y en la mayoría de los casos se requerirán otros estudios para valorar el significado del DNA-CMV positivo. (5,14)

### **TRATAMIENTO**

El fármaco de elección para la infección por CMV es el Ganciclovir. Se ha demostrado que los pacientes manejados con Ganciclovir presentan una incidencia de 0.9% para presentar enfermedad por CMV durante el primer año postrasplante comparado con un 7.3% en los pacientes manejados con Aciclovir. (2)

En un estudio multicéntrico se reportó el desarrollo de enfermedad por CMV en 15 de 77 pacientes manejados con Ganciclovir comparado con 21 de 78 pacientes manejados con Aciclovir. La enfermedad invasiva y sistémica fue menos frecuente en los pacientes manejados con Ganciclovir (3 de 77) comparado con los que recibieron Aciclovir (10/78) (2,24).

#### **Ganciclovir y antigenemia para CMV**

El uso del Ganciclovir inhibe la replicación viral. Los niveles de antigenemia disminuyen en forma predictiva en todos los pacientes que reciben este medicamento. Se reporta una disminución en la antigenemia para CMV en 93% por debajo del nivel basal a las 2 semanas de tratamiento. En un 80% ya no se detecta el virus a las 6 semanas de tratamiento. (7,24)

El tiempo promedio de un 90% de reducción en los niveles de CMV con la terapia antiviral es de 20 días. Se reporta una elevación inicial en los valores de antigenemia seguido por la reducción de la misma. Esto puede ser explicado por que aunque la

terapia antiviral inhibe rápidamente la replicación viral el pp65 previamente sintetizado continúa fagocitándose en los leucocitos de sangre periférica, lo que puede elevar los niveles del antígeno pp56 en la sangre. Esto implica que los niveles elevados en un inicio no significan resistencia al tratamiento o falla del mismo.<sup>(7,24)</sup>

Uno de los efectos adversos del uso con Ganciclovir es la mielosupresión, lo cual es muy común en pacientes pos trasplante de médula ósea y no tanto en los que reciben trasplantes de órgano sólido.

A pesar de la importancia de este efecto tóxico, el costo beneficio del uso del Ganciclovir es mucho mas relevante, y no han existido complicaciones serias por la mielosupresión que no sean reversibles y que justifiquen la búsqueda de otro fármaco.

### **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO:**

Existen tres estrategias generales para disminuir la incidencia de enfermedad por CMV en pacientes trasplantados:

**Profilaxis universal:** Provee tratamiento profiláctico a todos los receptores de trasplante. Se utiliza Ganciclovir a (6mg/kg/día) a todos los pacientes por 90 a 100 días posteriores al trasplante.

Este manejo ha demostrado ser efectivo en prevenir la enfermedad por CMV en receptores de trasplante hepático. Sin embargo, en condiciones normales la infección por CMV ocurre solo en un 30% a 50% e los pacientes trasplantados. Esto significa que al administrar la terapia profiláctica universal se expone al medicamento en forma innecesaria a la mitad de los pacientes. Además del costo del tratamiento, posible toxicidad por el mismo, potencialidad para crear resistencia al Ganciclovir, los pacientes simplemente no se benefician del manejo. <sup>(7,17)</sup>

**Profilaxis dirigida:** Involucra la administración de Ganciclovir en el Posoperatorio del trasplante a los pacientes que se encuentran en riesgo alto para desarrollar infección por CMV (Donador +/Receptor-).

El Ganciclovir profiláctico puede administrarse en forma oral o intravenosa siendo ambas estrategias efectiva para el manejo de la infección. La incidencia de la enfermedad por CMV asociada a 100 días de tratamiento profiláctico con Ganciclovir intravenoso es de 5 % a 10%. La utilidad de este régimen ha sido limitada por la necesidad de un acceso venoso prolongado. <sup>(6)</sup>

Existe la versión de utilizar 14 días de tratamiento intravenoso con Ganciclovir y continuar con tratamiento oral por 86 días donde el porcentaje de incidencia es el mismo (5 a 10%). <sup>(32,24)</sup>

**Terapia anticipada:** Este manejo esta dirigido hacia los pacientes que presentan replicación temprana del CMV para prevenir la progresión a una enfermedad sistémica o infección por el virus. De igual forma se utiliza el Ganciclovir y como método diagnostico la antigenemia para CMV o PCR donde, como ya se menciona, se puede determinar el inicio de la replicación viral para comenzar el tratamiento. (28)

Esta estrategia esta diseñada para limitar el empleo de Ganciclovir en los pacientes que presentan replicación viral temprana y con esto reducir los costos y la toxicidad de la droga. (28, 29)

Inicialmente se reportaba que la terapia anticipada era útil en los pacientes de bajo riesgo y que los de alto riesgo terminaban por presentar la enfermedad y requerir varios cursos con Ganciclovir IV y vía oral.(30)

Las ultimas documentaciones cambian el parecer de esta aseveración.

El manejo profiláctico o anticipado conlleva al análisis de la resistencia de los micrororganismos al Ganciclovir. En este punto se ha reportado que la resistencia para el CMV es frecuente en los pacientes con VIH y el uso prologado del fármaco. (2,22)

La incidencia de cepas resistentes de CMV al Ganciclovir en trasplante de órganos sólidos es muy baja, eso asociado al uso de Ganciclovir por periodos limitados en tiempo. El uso de Ganciclovir en pacientes trasplantados no ha sido un problema, pero es un riesgo potencial cuando se administra por tiempos prolongados.

El CMV desarrolla disfunción de las células T colaboradoras, macrófagos, función fagocitaria y la producción de citocinas inmunosupresoras. (11)

Con esto, el CMV se considera un virus inmunomodulador que facilita la sobreinfección. (11,21,23,31)

Existen diversos reportes que documentan el efecto benéfico de una profilaxis antiviral para disminuir la frecuencia de otras bacteremias, infección por hongos, rechazo del órgano, y vasculopatía. Sin embargo el efecto del tratamiento anticipado o preventivo para CMV en las secuelas indirectas por CMV no se ha determinado. (11,21)

Para Nina Singh et al, los pacientes trasplantados que están infectados por CMV, incluyendo a los de alto riesgo ( R-/D+) no presentan una diferencia significativa en la aparición de enfermedades asociadas ( infecciones por oportunistas, VHC, rechazo y sobrevida) cuando son manejados con tratamiento anticipado para CMV, en comparación con los pacientes donde la infección por CMV no se desarrolla. (11,23)

## V. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El trasplante hepático en México es una realidad actual que se está llevando a cabo en diversos hospitales. Como país del tercer mundo nos enfrentamos a diversos problemas que esta terapéutica implica, desde la adquisición de órganos, costos de la cirugía y del manejo postoperatorio. Al igual que en el resto del mundo, la infección por CMV es una de las causas de morbi-mortalidad más relevantes que el trasplante confiere.

Los pacientes que requieren de un trasplante se enfrentan a diversas situaciones económicas que no permiten el uso de tratamientos prolongados, métodos de diagnósticos difíciles y costosos y sin embargo presentan el mismo riesgo de adquirir infecciones secundarias a la adquisición de órganos, transfusiones y al propio estado inmunosupresor requerido para la sobrevida.

Es importante mencionar que un frasco de valganciclovir tiene un costo de \$27,000 pesos y trae 60 cápsulas de 450mg cada una. Suponiendo que se utilizara como manejo profiláctico (profilaxis universal) 100 días de valganciclovir, el costo aproximado en un paciente promedio sería de \$70,000 pesos, sin incluir la hospitalización, material, riesgos intrahospitalarios y otros tratamientos posteriores para CMV que el paciente requiriera. Y el costo aproximado de los 100 días de terapia en los 52 pacientes sería de \$3,744,000 pesos que podría ser utilizada para otros fines.

El tratamiento con Ganciclovir disminuye el riesgo de que la infección por CMV se vuelva sistémica, condicione una menor sobrevida del paciente, disminuya el riesgo de infección por organismos oportunistas e incremente los días hospital, La terapia anticipada ha mostrado ser un método de tratamiento efectivo, seguro y aplicable a los pacientes de distintos centros de trasplante. Y la forma de monitoreo para la infección es fácil de realizar y accesible en nuestro hospital.

## **VI. HIPÓTESIS**

La terapia anticipada con ganciclovir es un método seguro y eficaz para el manejo de la infección por CMV en los pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático

## **VII. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **General:**

- Describir la eficacia del tratamiento anticipado guiado por antigenemia en los pacientes receptores de trasplante hepático con infección por CMV en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **Objetivos particulares:**

- Describir la frecuencia de infección por CMV en los pacientes receptores de trasplante hepático.
  - según el grupo de riesgo determinado.
- Determinar la incidencia del síndrome y enfermedad organoinvasiva por CMV
- Caracterizar el tipo y duración del tratamiento utilizado para negativizar la antigenemia.
- Comparar la frecuencia de infecciones por oportunistas, rechazo agudo o crónico y ELPT, en pacientes con infección por CMV y aquellos que no la desarrollan
- Comparar la sobrevida del injerto y del paciente entre los pacientes que desarrollaron infección por CMV y fueron tratados con terapia anticipada, contra los que no se infectaron.
- Determinar si nuestra población presenta un apego al monitoreo y al tratamiento. Calcular la ventaja económica que confiere la terapia anticipada con ganciclovir con respecto a los costos aproximados de otros tipos de terapia.

## VIII. MATERIAL Y METODOS

### **Tipo de Estudio:**

Estudio clínico descriptivo de una serie de casos

### **Población:**

Todos los pacientes receptores de trasplante hepático del Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes del Hospital Infantil de México.
2. Receptores de trasplante hepático entre los años 1998 a la fecha.
3. Que presentaron sobrevida mínima de 3 meses.

### **Criterios de exclusión:**

1. Que no hayan tenido un seguimiento y monitoreo adecuado con Antigenemia para CMV.
2. Que hayan recibido profilaxis inicial con antiviral.

### **Variables:**

- Rechazo agudo
- Volemias de transfusión durante el trasplante
- Enfermedad órgano invasiva
- Otras infecciones virales
- Estado de inmunosupresión de base
- Tipo de trasplante realizado
- Tiempo post-trasplante al que se presentó la Antigenemia positiva
- Rechazo crónico
- Edad del paciente al momento del trasplante
- Enfermedad de base
- Género
- Grado de desnutrición
- Serología del donador para CMV
- Serología del paciente para CMV
- Serología para el VEB del donador y receptor
- Régimen de tratamiento

**Todos los pacientes se manejan según el protocolo del departamento de Trasplantes.**

- Definición de grupos serológicos:  
R: receptor.  
D: donador.

(+): Serología IgG positiva para CMV previa al trasplante.

(-): Serología negativa para CMV previa al trasplante.

Riesgo alto para adquirir CMV: R-/D+

Riesgo moderado para adquirir CMV: R+/D+ o R+/D-

Riesgo bajo para adquirir CMV: R-/D-

- No se da tratamiento antiviral inicial independientemente de las serologías del donador y receptor previo al trasplante
  
- Se realiza antigenemia para CMV al día 15 posterior a la realización del trasplante. Posteriormente cada semana o cada 15 días durante los primeros 3 a 4 meses. Luego cada mes durante el primer año o cuando existan datos de alteración en las pruebas de función hepática.
  
- Después del año se realiza antigenemia si hay datos de disfunción hepática o sospecha clínica de infección por CMV
  
- Se inicia tratamiento con Ganciclovir cuando:
  - Hay datos clínicos sugestivos de infección por CMV y la antigenemia para CMV es positiva, independientemente del número de células
  - Presente una cuenta ascendente en antigenemias positivas tomadas con una semana de diferencia, independientemente de si presenta o no datos clínicos o del número de células positivas
  - Tenga una antigenemia mayor de 10 células independientemente de si presenta o no datos clínicos.
  
- Un ciclo de tratamiento con Ganciclovir se define por manejo por 14 días intravenoso a 5mg/kgdo c/12hr como mínimo, o hasta negativizar la antigenemia
  
- Se define como resistencia al Ganciclovir, cuando después de 14 días de tratamiento no ha disminuido el valor de la antigenemia o persisten los datos clínicos de infección.

## **IX. RESULTADOS**

### **DATOS GENERALES**

De 1998 a Mayo del 2007 se han realizado 52 trasplantes hepáticos en 50 pacientes. 40 pacientes fueron incluidos en el estudio y 12 pacientes fueron excluidos por:

- 10 pacientes: Sobrevida posterior al trasplante menor a 3 meses.
- 1 paciente: Infección por CMV durante el trasplante



- 1 paciente: Profilaxis para CMV distinta

### **Distribución por edad y sexo:**

De los 40 pacientes el 62.5% fueron mujeres y 37.5% hombres. Con una edad mínima al momento del trasplante de 1.1 años y máxima de 17.2 años (media de 5.6 años).

### **Condiciones del paciente pretrasplante:**

#### Estado nutricional:

De los pacientes incluidos en el protocolo, 30% no tenían desnutrición, 37.5% con desnutrición de 1º, 27.5% con desnutrición de 2º y 5% con desnutrición de 3º.

#### Patología de base:

42.5% de los pacientes con diagnóstico de Atresia de vías biliares, 12.5% con síndrome de Alagille, 10% con Tirosinemia, 7.5% con hepatitis fulminante y 5% con hepatitis autoinmune entre las más representativas.

#### Riesgo serológico:

22.5% pacientes con riesgo alto para CMV, 10% con riesgo bajo y con riesgo moderado para CMV: 19 R+/D+ y 8 R+/D-, 47.5% y 20% respectivamente.

Para el riesgo de adquirir el virus de Epstein Barr (EBV) se encontraron 12 pacientes de riesgo alto, 18 con riesgo moderado y sin pacientes de bajo riesgo.

#### Procedimiento quirúrgico:

5 trasplantes fueron realizados de donador vivo (12.5%) y 35 de donador cadavérico (87.5%).

11 pacientes no requirieron transfusión sanguínea durante el procedimiento quirúrgico, 12 pacientes requirieron menos de 1 volemia, 8 pacientes recibieron entre 1 y 1.9, y 9 pacientes requirieron más de 2 volemias.

Dos pacientes tenían terapia inmunosupresora con dos medicamentos: Tacrolimus (FK), y Micofenolato (MNF), el resto solo utilizaron FK. Todos recibieron esteroide.

**Tabla 1. Descripción general de datos**

<b>Pacientes con Ag + : 24</b>	<b>Pacientes con Ag- 16</b>
Mujeres: 15	Mujeres: 10
Hombres: 9	Hombres: 6
Edad mínima la trasplante: 1.1	Edad mínima la trasplante: 1.3
Edad máxima al trasplante: 17.2	Edad máxima al trasplante: 16.4
Edad media: 5.4	Edad media: 8.2
Donador vivo: 3	Donador vivo: 2
Donador cadavérico: 2	Donador cadavérico: 14
AVB con trucut: 1	Alagille + adenoma hepático: 1
AVB con kasai : 8	Alagille + displasia renal: 1
AVB sin kasai: 1	Alagille: 1
Enfermedad de Caroli: 1	AVB con kasai : 7

Hepatitis autoinmune : 1 Hepatitis fulminante: 2 Hepatitis de celulas gigantes: 1 Hipercolesterolemia: 1 Hiperoxaluria: 1 Hipoplasia de VB: 1	Hepatitis autoinmune: 1 Hepatitis fulminante : 1 Retransplante: 2 (por rechazo de injerto) Tirosinemia: 1 Leiomioma hepático: 1
Sin DNT: 6 DNT 1° : 9 DNT 2° : 11 DNT 3° : 1	Sin DNT: 6 DNT 1°: 6 DNT 2° 3 DNT 3° 1
R-/D- : 1 R-/D+: 7 R+/D+: 12 R+/D-: 4	R-/D- : 3 R-/D+: 2 R+/D+: 7 R+/D-: 4
FK 22 FK+MNF 2	FK 16 FK+MNF 0

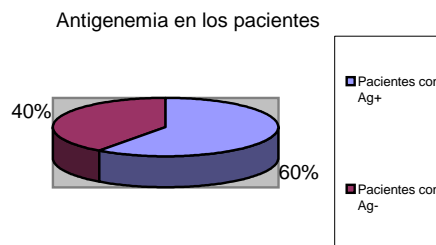
AVB: Atresia de vías biliares

DNT: Desnutrición

### Monitoreo y tratamiento postrasplante:

16 pacientes han mantenido antigenemias negativas (Ag-) a lo largo de su monitoreo y no han requerido ningún tipo de tratamiento o profilaxis.

24 pacientes en una o más ocasiones han tenido resultados positivos (Ag+).



### Serología y antigenemia positiva:

\* De los pacientes de **alto riesgo** para adquirir CMV, el 77% tuvieron Ag+ (7 pacientes) y solo el 66% recibió tratamiento (6 pacientes). Estos pacientes con tratamiento presentaron en su antigenemia 15, 256, 70, 8 y 2 células. Los pacientes con 8 y 2 células desarrollaron alteraciones clínicas y/o laboratoriales.

\* Con **riesgo moderado** se tuvieron a 27 pacientes de los cuales 8 eran R+/D- (29%) y 19 eran R+/D+ (71%).

Del primer grupo (R+/D-), el 50% tuvo Ag+ y solo el 25% recibieron tratamiento por presentar 686 y 17 células. Uno paciente se encontró asintomático y el otro presentó algún dato clínico o de laboratorio.

Del segundo grupo (R+/D+), el 63% tuvo Ag+ (12 pacientes). 5 pacientes recibieron tratamiento y reportaron cuentas celulares en su antigenemia de 53, 3, 10, 7 y 144. Un paciente desarrollo enfermedad organoinvasiva, 2 pacientes síndrome por CMV y 2 con alguna alteración clínica o laboratorial. Uno se mantuvo asintomático.

\* Se reportaron 4 pacientes de **bajo riesgo** (4 pacientes) y 1 tuvo Ag + (25%). Recibió tratamiento por desarrollar el Síndrome por CMV y 46 células sen su antigenemia.

Riesgo	# de pacientes	Pacientes con Ag+	Pacientes con Ag+ y tratamiento	# celulas	Clinica en < de 10 cel
<b>Alto</b>	9	7	6	15 256 70 8 2	+ +
<b>Mod</b> R+/D-	8	4	2	686 17	
<b>Mod</b> R+/D-	19	12	5	53 3 10 7 144	+ +
<b>Bajo</b>	4	1	1	46	+

#### Coomorbilidad con el CMV

15 pacientes han desarrollado rechazo agudo de injerto en algún momento posterior al trasplante, de los cuales 8 pacientes han tenido Ag+ (43%) y 7 Ag-(33%), (p: 0.5).

El CMV ha tenido relacionado al rechazo en 3 pacientes.

Se han presentado 3 pacientes con rechazo crónico pero en ningún de ellos se ha relacionado con el CMV. 2 de estos pacientes cuentan con Ag negativas.

7 pacientes han desarrollado infección por organismos oportunistas. 5 tuvieron Ag+ y en 3 pacientes la infección estuvo relacionada al CMV.

Finalmente, de los 3 pacientes que han desarrollado Síndrome linfoproliferativo relacionado al VEB ninguno ha tenido Antigenemias positivas.

No se ha presentado infección por VHC y ninguno de los pacientes que ha fallecido se ha relacionado con el CMV.

#### Correlaciones estadísticas:

Se ingresaron los datos a sistema estadístico (spss) para encontrar algún tipo de correlación estadística entre las siguientes variables y el riesgo de presentar Ag positiva y/o de requerir tratamiento: Estado nutricional, volemias, edad al momento del trasplante y patología de base. No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas (<0.5).

De la misma forma se encontró que existe una relación estadísticamente significativa (p 0.025) entre el número de células encontradas en la antigenemia con el número de días

requeridos para negativizar la antigenemia..

No de Células		Días de tx*
86	→	82
256	→	18
144	→	9
70	→	56
53	→	30
46	→	84
17	→	7
15	→	7
10	→	23
8	→	16
7	→	4
5	→	12
2	→	10
3	→	14
2	→	15

\*Hasta negativizar la antigenemia

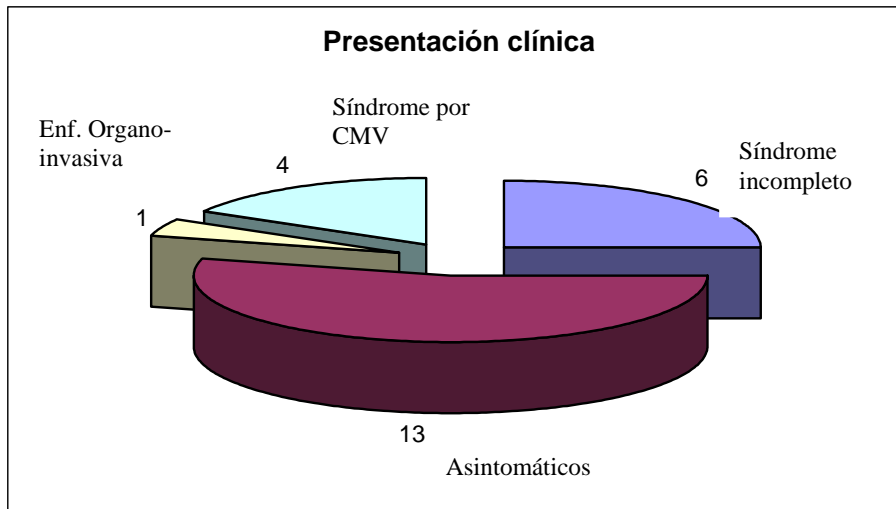
		No de cel	Dura Tx
No de cel	Pearson Correlation	1	.574
	Sig. (2-tailed)	.	.025
	N	15	15
Dura Tx	Pearson Correlation	.574	1
	Sig. (2-tailed)	.025	.
	N	15	15

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

#### Datos clínicos y laboratoriales:

Todos los pacientes con Ag- estuvieron asintomáticos. Los pacientes con antigenemia positiva fueron agrupados según el tipo de cuadro clínico presentad

1 paciente presentó enfermedad organoinvasiva, 4 con síndrome por CMV, 6 pacientes con fiebre y alguna alteración laboratorial sin completar los criterios para el síndrome y 13 pacientes asintomáticos.



Se encontró que 10 pacientes tuvieron Antigenemias positivas en dos ocasiones, 4 pacientes en tres ocasiones y una paciente ha tenido cuatro Ag+.

Efectos adversos y seguimiento:

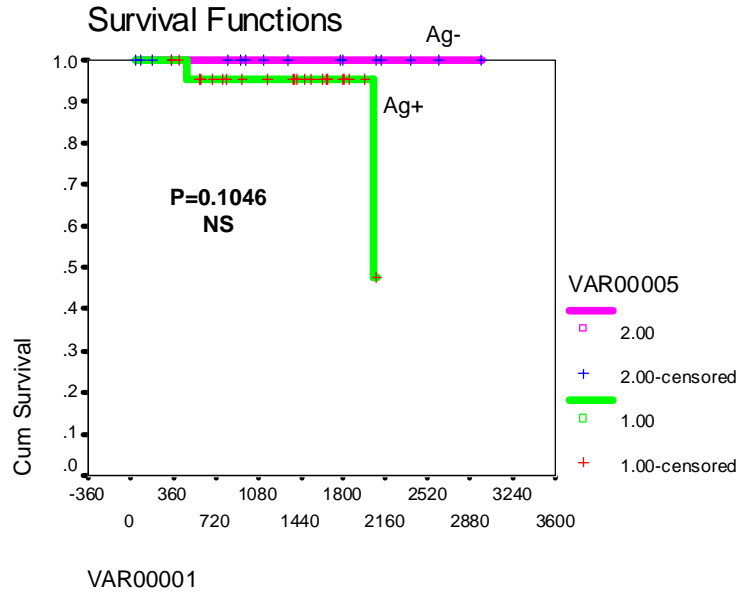
Tres pacientes han desarrollado efectos adversos al tratamiento (valganciclovir). Dolor abdominal, insuficiencia renal aguda y pancreatitis en el primero, insuficiencia renal aguda en el segundo abdomen agudo que requirió laparoscopia diagnóstica en el tercer paciente.

Los 40 pacientes mostraron adecuado apego al tratamiento inmunosupresor, continúan en forma correcta el seguimiento extrahospitalario y monitoreo

Sobrevida:

La sobrevida actuarial a los 1800 días posteriores al trasplante es de 95% para los pacientes con Ag+ y del 100% para los pacientes con Ag-.

De los 2 pacientes fallecidos que contaban con Ag+, uno falleció al año 6 meses por sepsis secundaria a *Haemophilus tipo F* sin estar relacionado al CMV y el segundo paciente falleció a los 5ª por un linfoma tipo Burkitt sin relación con el CMV.



## X. DISCUSIÓN

La serie de casos de trasplante hepático en la población infantil presentada en este trabajo es la mas grande de México y se asemeja en número y sobrevida a las series mundiales de los centros de trasplantes más importantes a nivel pediátrico.

Las enfermedades hepáticas que terminan en trasplante hepática son también comparables a las reportadas en la literatura, siendo la atresia de vías biliares la primera causa de disfunción hepática.

Dentro de las patologías relacionadas al trasplante hepático, el CMV afecta considerablemente la morbi-mortalidad de este tipo de pacientes. Este trabajo muestra una incidencia para CMV similar con respecto a la reportada en la literatura (28%) así como alteraciones relacionadas a la infección viral como lo es el rechazo del injerto, infección por oportunistas, síndrome linfoproliferativo entre otras.

La incidencia para CMV dependiendo el riesgo para la infección al momento del trasplante es la esperada teniendo mayor presentación de casos con antigenemias positivas en los pacientes con alto riesgo para CMV y menor porcentaje en los de bajo riesgo. Sin embargo, el único caso de enfermedad por CMV se presento en un paciente de riesgo moderado aunque esto no es significativo por ser solo un paciente.

Los pacientes revisados en la serie fueron monitorizados con antigenemias para CMV para detectar la infección viral; método validado y utilizado en otros centros a nivel mundial.

El tipo de tratamiento elegido para la infección por CMV es la terapia anticipada con Ganciclovir, que dentro de todas sus ventajas es un tratamiento accesible para nuestro tipo de población. Este tipo de terapia requiere de una vigilancia estricta para la infección por CMV a base de antigenemias, lo cual no fue nunca un problema en la serie de pacientes revisados.

Intentando determinar la diferencia que existía entre los pacientes que presentaron antigenemias positivas contra los que no, se estudiaron diversas variables sin encontrar algún dato estadísticamente significativo. Aunque la serie es pequeña y al momento no hay tal significancia podríamos pensar que el único factor de riesgo para presentar una Ag positiva es la serología previa al trasplante. El género, edad, estado nutricional, volemias durante el trasplante y patología de base no son factores de riesgo.

De igual forma los pacientes con Ag positiva no presentaron algún factor de riesgo para explicar la necesidad de iniciar tratamiento.

Los pacientes que tuvieron Ag positiva no se encontraron con los riesgos secundarios atribuidos a la infección por CMV. El rechazo agudo, crónico, infecciones por oportunistas y el sx linfoproliferativo se encontró por igual en pacientes con Ag negativa que en los de Ag positiva. Hay que mencionar que el número de pacientes de la serie son pocos y se sugeriría realizar un estudio con mayor número de pacientes para determinar esta causalidad.

Una de las interrogantes sobre la terapia anticipada es el riesgo de desarrollar a largo plazo la enfermedad organoinvasiva. En este estudio, los pacientes con Ag+ que recibieron tratamiento hasta negativizar su antigenemia y los que no recibieron tratamiento por no contar con los criterios establecidos, al momento actual no han desarrollado la enfermedad. Concluyendo que además de ser accesible, esta terapia es eficaz contra la infección y no es necesario administrar una terapia por 100d con los riesgos que esta implica.

Además, se ha observado que los pacientes que reciben una terapia profiláctica por 100 días con Ganciclovir IV o VO, posteriormente pueden adquirir o reactivar la infección por el CMV con el mismo riesgo de progresar a una enfermedad organoinvasiva.

De igual forma, los pacientes que no han presentado resultados positivos en su antigenemia, no han requerido ningún tipo de tratamiento y su evolución clínica es adecuada. Con esto haciendo más fuerte la idea de que la monitorización adecuada nos indica cuando dar y cuando no dar tratamiento antiviral sin exponer a nuestros pacientes a un tratamiento prolongado y los riesgos que éste conlleva.

La única paciente que ha requerido tratamiento consecutivo con Ganciclovir y valganciclovir por persistencia de la antigenemia positiva, coincidió con la adquisición de otra marca del medicamento distinta a la habitual.

El número de células encontradas en la antigenemia podría ser útil para dar una idea de cuales pacientes requerirán más de 15 días de tratamiento. O al menos una posible causa de del por que no se ha negativizado la antigenemia. Sin embargo se requieren más estudios para esta correlación.

Al momento no se han tenido muertes relacionadas a la infección por CMV, y existe una sobrevida actuarial a los 1800 días posteriores al trasplante del 95% para los pacientes con antigenemia positiva y 100% en los pacientes con antigenemia negativa. Misma sobrevida que otros centros importantes de trasplante hepático a nivel mundial. De los pacientes con antigenemia positiva que fallecieron, ninguno de los dos estuvo relacionado a l CMV.

La terapia anticipada, además de ser efectiva confiere otra ventaja muy valiosa para nuestra población y se trata del ahorro económico. Existe una diferencia muy significativa en el costo de una terapia por 100 días que una de 15 días y este punto no es algo que debemos dejar a un lado, considerando que existen otros costos elevados (terapia inmunosupresora, hospitalizaciones y complicaciones) que se deben cubrir. La ventaja económica no es solo para nuestros pacientes sino para todo nuestro sistema de salud.

La serie de casos presentados, aunque similar con respecto a otros centros es todavía pequeña para arrojar datos estadísticamente significativos, pero al momento nos dicen que este tipo de terapia es el método ideal para nuestra población por ser accesible, segura y eficaz.



## XI. REFERENCIAS

1. Drew J. Winston, Ronald W. Busuttill. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral ganciclovir versus prolonged intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in high-risk cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients with cytomegalovirus-seropositive donors. *Transplantation* 2004; Jan. Vol. 77 (2): 305-309.
2. Drew J. Winston, Ronald W. Busuttill. Randomized controlled trial of oral ganciclovir versus oral acyclovir after induction with intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in cytomegalovirus seropositive liver transplant recipients. *Transplantation*. Jan, Vol 75(2):229-233.
3. Nina Singh, Cheryl Wannstedt, et al. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: Impact on viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation* 2005; Jan. Vol 79: 85-90.
4. J.F. Trotter, et al. Low incidence of cytomegalovirus disease in liver transplantation recipients receiving sirolimus primary immunosuppression with 3-day corticosteroid taper. *Transplant Infectious Disease* 2003;5:174-180.
5. T. Shah, et al. Impact of targeted oral ganciclovir prophylaxis for transplant recipients of livers for cytomegalovirus seropositive donors. *Transplant Infectious Disease* 2005; 7:57-62.
6. Nina Singh, et al. Cytomegalovirus antigenemia directed pre-emptive prophylaxis with oral versus I.V. Ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70 (5): 717-722.
7. Marco Vivarelli, et al. Abstención from treatment of low level pp65 cytomegalovirus antigenemia after liver transplantation: A prospective study. *Transplantation* 2000; 70(8): 1183-1187.
8. Nina Singh. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Disease* 2001; 32: 742-751.
9. Gustavo Varela Fascinetto et al. Transplante hepático en niños. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57(2): 273-282).
10. Nina Singh, et al. Indirect outcomes associated with cytomegalovirus (opportunistic Infections, hepatitis C virus sequelae, and mortality) in liver-transplantation recipients with de use of preemptive therapy for 13 years. *Transplantation* 2005; 79(10): 1428-1434.
11. Pinho JR. Development of cytomegalovirus detection in urine by polymerase chain reaction for the follow-up of liver transplantation recipients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86(3):369-70.
12. Krugman, et al. *Infectious diseases of Children*, September 18, 2003.
13. Sutherland S, Bracken P, Wreghitt TG, O'Grady J, Calne RY, Williams R. Donated organ as a source of cytomegalovirus in orthotopic liver transplantation. *J Med Virol* 1992;37(3):170-3.
14. Schmidt CA, Oettle H, Neuhaus P, et al. Demonstration of cytomegalovirus by polymerase chain reaction after liver transplantation. *Transplantation* 1993;56(4):72-4.
15. Sido B, Hofmann WJ, Otto G, Amann K, Arnold JC, Herfarth C. Cytomegalovirus infection of the liver graft early after transplantation: incidence and clinical relevance. *Transplant Proc* 1993;25(4):2671-2.

16. Sano K, Tanaka K, Uemoto S, et al. Cytomegalovirus infection in living related liver transplantation: rapid diagnosis by human monoclonal antibody staining of blood leucocytes. *Transplant Sci* 1994;4(1):105-11.
17. Falagas ME, Snyderman DR, Ruthazer R, Griffith J, Werner BG. Primary cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: comparison of infections transmitted via donor organs and via transfusions. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;23(2):292-7.
18. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Ruthazer R, Werner BG. Effect of cytomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Ann Intern Med* 1997;126(4):275-9.
19. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. *Am J Med* 1997;103(2):106-13.
20. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176(6):1462-7.
21. Rosen HR, Benner KG, Flora KD, et al. Development of ganciclovir resistance during treatment of primary cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 1997;63(3):476-8.
22. Kusne S, Grossi P, Irish W, et al. Cytomegalovirus PP65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: a cost effective strategy for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1999;68(8):1125-31.
23. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DG, Alexander GJ. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69(1):30-5.
24. Kim WR, Badley AD, Wiesner RH, et al. The economic impact of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69(3):357-
25. Teixeira R, Pastacaldi S, Davies S, et al. The influence of cytomegalovirus viraemia on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2000;70(10):1454-8.
26. Vivarelli M, De Ruvo N, Lazzarotto T, et al. Abstention from treatment of low-level pp65 cytomegalovirus antigenemia after liver transplantation: a prospective study. *Transplantation* 2000;70(8):1183-7.
27. Kornberg A, Grube T, Hommann M, Schotte U, Scheele J. Cytomegalovirus infection after liver transplantation using different prophylaxes. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3624-5.
28. Lianghui G, Shusen Z, Tingbo L, Yan S, Weilling W, Anwei L. Deferred versus prophylactic therapy with ganciclovir for cytomegalovirus in allograft liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(5):1502-5.
29. Lopez-Medrano F, Lumbreras C, Otero JR, et al. [Efficacy preemptive therapy with ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients]. *Med Clin (Barc)* 2004;122(2):41-5.
30. Seehofer D, Rayes N, Neumann UP, et al. Changing impact of cytomegalovirus in liver transplantation -- a single centre experience of more than 1000 transplantations without ganciclovir prophylaxis. *Transpl Int* 2005;18(8):941-8.

31. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Wagener MM, Gayowski T, Cacciarelli TV. Indirect outcomes associated with cytomegalovirus (opportunistic infections, hepatitis C virus sequelae, and mortality) in liver-transplant recipients with the use of preemptive therapy for 13 years. *Transplantation* 2005;79(10):1428-34.
32. Varela-Fascinetto G, Davila-Perez R, Nieto-Zermeno J, et al. Experience of a successful pediatric liver transplant program in Mexico. *Transplant Proc* 2005;37(2):1201-