

Universidad Nacional Autónoma
de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

Hospital Infantil de México
Federico Gómez

Tesis

**“Asociación entre la infección por
Citomegalovirus y la pérdida del injerto
en pacientes post-transplantados de
riñón de 1991 a 2007 en el Hospital
Infantil de México”**

Para obtener el Título en la Especialidad de:

Pediatría Médica

Presenta:

Dra. Mabel Karina Rojas Saavedra

Tutor:

Dr. Benjamín Romero Navarro

Asesor metodológico:

Dr. Antonio Rizzoli Córdoba

México D.F., Marzo de 2010



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.

Dedicatoria

A mi amado hijo por su amor y paciencia.

A mi adorado esposo por su apoyo incondicional.

A mi tutor por su confianza y su entrega profesional.

A mi familia por su gran esfuerzo.

Y sobretodo, a LOS NIÑOS , que independientemente de entregarse como fuente de enseñanza, fueron un taller de inteligencia emocional para enfrentar la lucha por la vida.

Índice

| | | |
|-----------|---|----|
| 1 | Introducción | 6 |
| 2 | Marco teórico | 8 |
| 3 | Justificación | 13 |
| 5 | Pregunta de investigación | 13 |
| 6 | Hipótesis | 14 |
| 7 | Diseño del estudio | 16 |
| 8 | Objetivo general | 13 |
| | Objetivos particulares | 13 |
| 9 | Material y métodos | 15 |
| | Muestra | 15 |
| | Población de estudio | 16 |
| | Criterios de inclusión | 16 |
| | Criterios de exclusión | 16 |
| | Criterios de eliminación | 16 |
| | Consideraciones éticas | 17 |
| | Variables | 18 |
| | Análisis estadístico utilizado | 21 |
| 10 | Resultados | 22 |
| | Estadística demográfica de la población | 23 |
| | Serología pre-trasplante para Citomegalovirus en el receptor y donador. | 28 |
| | Métodos utilizados para el diagnóstico de infección post-trasplante por citomegalovirus | 32 |
| | Incidencia de infección post-trasplante por CMV y pérdida del injerto. | 33 |
| | Manifestaciones clínicas post-trasplante asociadas a infección por CMV. | 43 |
| | Profilaxis y tratamiento para citomegalovirus post-trasplante renal | 47 |
| 11 | Discusión | 56 |
| 12 | Anexos | 58 |
| | Anexo 1. Hoja de recolección de información | 60 |
| 13 | Referencias | 63 |

Introducción

El trasplante de órganos ha sido, sin duda alguna, uno de los avances médicos más importantes en la práctica clínica y, actualmente, sigue representando la única esperanza terapéutica de muchas enfermedades.

A principios del siglo pasado, Ullman en 1902 y Carrel en 1905 realizaron los primeros trasplantes renales en animales, en 1923 Williamson estableció las diferencias entre aloinjerto y homoinjerto, en 1945 en el Peter Bent Brogham Hospital se utilizó "el primer riñón artificial" y en 1954 Murray realizó el primer trasplante renal exitoso entre gemelos homocigotos y pese al escepticismo de muchos, los avances en las técnicas anestésicas, la adquisición progresiva de experiencia quirúrgica y el descubrimiento de inmunosupresores más poderosos y selectivos, han permitido que las contraindicaciones para efectuar este procedimiento sean cada vez menores y que la sobrevida tanto del injerto como del paciente sea mayor. (1, 2).

El trasplante renal ha sido reconocido en la última década como la modalidad terapéutica ideal en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica porque mejora su calidad de vida, permite la rehabilitación física al recuperar un desarrollo pondoestatural más cercano a lo normal, la rehabilitación psicológica al reinsertarlo a su vida escolar y social, y la rehabilitación neurológica (sobre todo en los niños más pequeños) (3,4,5,6).

El trasplante renal ha estado sometido a una continua evolución, en un intento de mejorar cada vez más la supervivencia del injerto, salvaguardando la del receptor. La introducción de inmunosupresores más poderosos y selectivos, ha llevado a mejorar la supervivencia del receptor en más del 95% en el primer año y la del injerto en alrededor del 80%. Sin embargo, también ha condicionado un estado de inmunosupresión que aunado a la exposición epidemiológica de patógenos potenciales conlleva el riesgo de mayor infección en los pacientes trasplantados. (7,8,9).

Marco teórico

Las enfermedades infecciosas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el paciente trasplantado, la mayoría de ellas se presenta en los primeros meses post-trasplante, no son uniformes pero siguen un esquema temporal típico. Siendo las infecciones bacterianas la primera causa durante el primer mes post-trasplante y las infecciones virales la principal causa a partir del segundo mes. (7,10,11,12). Más del 50% de pacientes trasplantados presenta uno o más episodios de infección durante el primer año y cerca de la mitad de las muertes son por ésta causa. (15).

Durante las últimas 3 décadas , la infección causada por CMV ha sido una de las preocupaciones principales del equipo de trasplantes por el incremento en su incidencia, en base a su capacidad inmunomoduladora y favorecido por la evolución de la inmunosupresión. La gran importancia radica no solo por sus efectos directos producidos por la invasión en los diferentes tejidos, también por sus efectos indirectos mediados por las citoquinas elaboradas como consecuencia de la replicación viral, a las que actualmente se reconoce un rol patogénico en la injuria aguda y crónica del injerto, sin olvidar, la mayor predisposición a presentar otras infecciones oportunistas o neoplasias. (13,14,15).`

El CMV está ampliamente distribuido en la población general, los estudios de incidencia en los adultos se miden por serología, indicando un contacto previo con el virus en el 40 a 100% de la población, sin embargo, esto no implica inmunidad. En la población trasplantada, la incidencia es variable . Los estudios han reportado un rango amplio entre 8 a 85%, dependiendo del estado serológico previo al trasplante , al tipo y grado de inmunosupresión y a la profilaxis previa al trasplante. La infección primaria es la más frecuente (60-80%) y determinará enfermedad grave en 50 a 60% de los casos, la reactivación (20-50%) lo hará en 10 a 20% y la reinfección (20-50%) puede condicionar enfermedad grave por diferentes cepas. Se considera que los factores de alto riesgo para la infección-enfermedad por CMV son la relación serológica donador +/- receptor -, el tratamiento con anticuerpos mono o policlonales y dosis altas de esteroides como tratamiento antirrechazo. (13,14,15,16,17,18).

La aparición de la infección-enfermedad por CMV tiene una estrecha asociación temporal con la máxima inmunosupresión, siendo por tanto más frecuente durante los primeros 6 meses posttrasplante, con un pico de incidencia entre los 2 y 4 meses, sin

descartar su presencia después de este tiempo e incluso la enfermedad tardía luego de varios años. (13,14,15,16,17,18).

La expresión clínica de la enfermedad es muy variable, con un inicio insidioso como un síndrome inespecífico. La fiebre es un síntoma clásico, se ha visto que el CMV es responsable de las 2 terceras partes de los cuadros de fiebre en los primeros 6 meses posttrasplante, sobretodo en la fiebre de larga evolución (3 a 4 semanas). La acompañan manifestaciones generales como astenia, anorexia, mialgias, artralgias. La progresión a la afectación hematológica se da en 50 a 60% de los casos, fundamentalmente leucopenia y trombocitopenia. Posteriormente, existe tropismo directo sobre diferentes órganos: en el sistema digestivo se ha observado ulceraciones, cuadros hemorrágicos y perforaciones, hepatitis leve a moderada en 30 a 50% de los casos, pancreatitis, afectación respiratoria en 20 a 30% de los casos (tos productiva, compromiso de la función respiratoria, neumonitis, infiltrados peribroncovasculares), enfermedad coronaria, corioretinitis, meningoencefalitis y a más largo plazo desórdenes de tipo linfoproliferativo. (14,16,17,18,19).

Se ha observado en los pacientes con CMV una mayor frecuencia de disfunción del injerto que en los no infestados. Aparentemente existe una mayor susceptibilidad en el injerto que en los órganos nativos y que la infección de éste puede llevar al CMV a participar en el rechazo. Aun es controversial la naturaleza de ésta interacción, pero se considera que es de carácter bidireccional al determinar que el CMV causa rechazo y que la inflamación causada por el rechazo incrementa la replicación viral. (8,14,19).

La técnica ideal para el diagnóstico y monitoreo de la infección por CMV en pacientes de alto riesgo debe ser altamente sensible para detectar ésta infección de forma temprana y evitar su elevado potencial de morbimortalidad. Por ello, las técnicas de detección del virus (carga viral) mediante determinación del antígeno pp65 en sangre, orina u otros fluidos orgánicos, así como los métodos de detección del DNA del virus en sangre, tanto cualitativos como cuantitativos, han desplazado a los cultivos clásicos, métodos histológicos e incluso a los métodos serológicos. La determinación de Ag pp65 tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 60%, se expresa sólo durante la replicación in vivo. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite un diagnóstico con alta sensibilidad (95 a 100%), especificidad (70%) y precocidad (durante el periodo de mayor riesgo: 4 a 12 semanas, incluso dentro de las 2 primeras semanas posteriores al contacto e incluso antes de la manifestación clínica de la enfermedad). Los estudios comparativos entre ambas técnicas revelan una

concordancia de más del 80% con marcada superioridad frente a otros métodos. La carga viral ha demostrado mejorar el seguimiento del paciente si se utiliza como diagnóstico de enfermedad y monitorización del tratamiento. (16,17,18,19,20,21).

Aunque en la infección por CMV, como en otras infecciones, es mejor prevenir que tratar, algunos centros utilizan hemoderivados con filtro para evitar el riesgo por transfusión, drogas antivirales de manera profiláctica e incluso como tratamiento preventivo. Existe controversia en cuanto a la eficacia relativa de las estrategias profilácticas (universales o selectivas) y preventivas debido a la resistencia de la infección por CMV . Se ha evaluado pautas de profilaxis con aciclovir o valaciclovir via oral por su mejor perfil de seguridad y mejor tolerancia clínica, sin embargo, en la mayoría de los casos deben ser reemplazados por ganciclovir o valganciclovir . Aunque el ganciclovir tiene una escasa biodisponibilidad oral (7%), su actividad es similar al valganciclovir (biodisponibilidad oral 70%) pero mayor al aciclovir . La mayoría de los autores confirman que la duración óptima de la profilaxis debe ser de 90 a 100 días. (13,16,17,19,20,21). Sin embargo, ésta profilaxis, sobretodo con valganciclovir, puede ser de alto riesgo en pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos antilinfocitos y puede conllevar la emergencia de resistencia a la droga. (22,23).

El ganciclovir IV 5mg/kg/12h constituye el tratamiento de elección. Se han reportado respuestas favorable hasta en un 80% de los pacientes infectados. Sin embargo, la resistencia es un problema emergente en pacientes que han recibido profilaxis con este antiviral por tiempo prolongado y a veces con niveles infraterapéuticos, donde se hace necesario la asociación con foscarnet (a pesar de su toxicidad) para un resultado eficaz. El tratamiento debe continuarse con valganciclovir oral 900 mg/día después de ganciclovir intravenoso y hasta la resolución de la antigenemia , con este esquema se reportan resultados satisfactorios y sin recidiva. Algunos centros utilizan inmunoglobulina anti-CMV en casos severos o recaídas de la enfermedad por CMV. (13.16.17.19).

Justificación

Las 2 principales barreras para el éxito del órgano trasplantado son la infección y el rechazo, ambas indisolublemente vinculadas. Las enfermedades infecciosas son la principal causa de morbilidad y mortalidad entre los receptores de trasplante renal, principalmente durante el primer año posttrasplante. En los últimos años, se ha reconocido al citomegalovirus como el principal agente infeccioso en este grupo de pacientes y dada la trascendencia de la infección por CMV en la evolución y el pronóstico es importante conocer su asociación con la pérdida del injerto en la población pediátrica trasplantada en el Servicio de Nefrología del Hospital Infantil Federico Gómez.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación que existe entre la infección por citomegalovirus post-trasplante renal y la pérdida del injerto de los pacientes trasplantados de 1991 a 2007 en el Hospital Infantil de México?

Objetivo General

Evaluar la asociación entre la infección por Citomegalovirus y la pérdida del injerto en pacientes post-trasplantados de riñón en el Hospital Infantil de México de 1991 a 2007.

Objetivos particulares

- Analizar el estatus de riesgo pre-trasplante por serología para citomegalovirus en el donador y receptor
- Conocer la incidencia de infección post-trasplante por citomegalovirus y pérdida del injerto de 1991 a 2007.
- Analizar la relación entre las manifestaciones clínicas infecciosas post-trasplante renal y la infección por citomegalovirus.

Hipótesis

- Existe una relación entre el estatus de riesgo para infección de citomegalovirus dada principalmente por la serología del donador y el desarrollo de infección post-trasplante por citomegalovirus.

- La incidencia de infección por citomegalovirus disminuye considerablemente de 1991 a 2007.
- No existen diferencias en el tiempo de supervivencia del injerto entre el grupo con infección por CMV y las otras causas.
- El tiempo a la pérdida del injerto cuando está asociado a infección por CMV es menor comparado con el resto de las causas.
- La mayoría de las manifestaciones clínicas infecciosas presentadas post-trasplante se asocian a infección por citomegalovirus.

Material y métodos

Diseño del estudio

Cohorte retrospectiva

Muestra

Por conveniencia

Población de estudio

Pacientes que acudieron al servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónico-Terminal, a quienes se les realizó trasplante renal, en el periodo comprendido entre enero de 1991 y diciembre de 2007.

Criterios de Inclusión

- Ambos géneros,
- De 0 a 18 años,
- Diagnóstico de Insuficiencia renal crónico-terminal,
- Haberse sometido a trasplante renal en el periodo comprendió entre enero de 1991 y diciembre de 2007.

Criterios de exclusión

- No haberse realizado el trasplante en la institución, por tener datos incompletos.
- No contar con el expediente clínico del paciente.

Criterios de eliminación

- Datos incompletos en el expediente clínico de la evolución post-trasplante renal.

Recolección de la información.

Se realizó una búsqueda en la base de datos del archivo clínico del hospital de los números de expediente los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia renal crónico-terminal y estatus post-operado de trasplante renal, de enero de 1991 a diciembre de 2007.

Se buscaron los expedientes y se llenó la hoja de recolección de información (Apéndice 1) con los datos ahí contenidos.

Consideraciones éticas.

Se considera un estudio de riesgo nulo por ser exclusivamente de búsqueda de información en expedientes clínicos, por lo que no requirió de registro ante la comisión de ética del hospital.

Para mantener la confidencialidad, no se incluyen ni número de registro ni nombres de los pacientes.

VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- **Edad al diagnóstico:** Es la edad en años del paciente al momento de diagnóstico de insuficiencia renal crónica-terminal. Numérica continua. Valores de 0 a 18 años
- **Género:** Cualitativa dicotómica. Valores 1-Hombre y 2-mujer
- **Etiología de la insuficiencia renal:** Nominal. Valores: 1-Desconocida, 2-Uropatías malformativas, 3-Glomerulonefritis, 4-Nefropatía hipertensiva, 5-Nefropatía por IgA (Berger), 6-Nefropatías hereditarias, 7-Nefropatía diabética, 8-Nefropatía lúpica, y 9-Otras.
- **Edad del donador:** Edad del donador, expresada en años. Numérica continua.
- **Tipo de donador:** Nominal. Valores: 1-Donador vivo relacionado, 2-donador cadavérico y, 3-Donador vivo no relacionado.
- **Edad del receptor:** Numérica continua.
- **Peso del receptor:** Numérica continua.
- **Talla del receptor:** Numérica continua.

VARIABLES DE RESULTADO

- **Infección por CMV:** Dicotómica. Es la presencia de infección post-trasplante por CMV. Valores: 0-Ausente, 1-Presente.
- **Pérdida del injerto por todas las causas:** Dicotómica. Es la pérdida del injerto por todas las causas, Valores: 0-No, 1-Sí.
- **Pérdida del injerto asociado a CMV:** Dicotómica. Es la pérdida del injerto asociado a CMV. Valores 0-Sí, 1-No.
- **Recuperación de la infección por CMV:** Dicotómica, Es si el paciente se recuperó de la infección post-trasplante por CMV, Valores 1-Sí, 2-No.

VARIABLES DE ESTUDIO

- **Serología CMV IgG pre-trasplante del receptor:** Categórica. Es el resultado de la serología para citomegalovirus. Valores: 0-Se desconoce, 1-Negativo, 2-Positivo.

- **Serología CMV IgM pre-trasplante del receptor:** Categórica. Es el resultado de la serología para citomegalovirus. Valores: 0-Se desconoce, 1-Negativo, 2-Positivo.
- **Serología CMV IgG pre-trasplante del donador:** Categórica. Es el resultado de la serología para citomegalovirus. Valores: 0-Se desconoce, 1-Negativo, 2-Positivo.
- **Serología CMV IgM pre-trasplante del donador:** Categórica. Es el resultado de la serología para citomegalovirus. Valores: 0-Se desconoce, 1-Negativo, 2-Positivo.
- **Estatus de riesgo para CMV:** Categórica, está dada por la combinación de la positividad, negatividad o desconocimiento de la serología para CMV, tanto del donador como del receptor.
- **Días totales de seguimiento de todos los pacientes:** Continua. Es el tiempo en días desde el trasplante renal hasta la última consulta o la pérdida del injerto.
- **Días de seguimiento del trasplante hasta la pérdida del injerto:** Continua. Es el tiempo transcurrido en días desde el trasplante renal hasta la pérdida del injerto por todas las causas.
- **Tiempo desde el trasplante hasta la infección por CMV:** Continua. Es el tiempo transcurrido desde el trasplante renal hasta el diagnóstico de infección por citomegalovirus.
- **Tipo de infección por citomegalovirus.** Dicotómica. Es el tipo de infección por CMV post-trasplante con el que cursó el paciente. Valores: 1-Primoinfección, 2-Reinfección.
- **Asociación del rechazo a proceso infeccioso.** Categórica. Es si el rechazo de trasplante estuvo asociado o no a proceso infeccioso. Valores: 1-Asociado, 2-No asociado.
- **Manifestación ocular post trasplante.** Es si el paciente presentó manifestaciones oculares post-trasplante. Valores: 1-Sí, 2-No.
- **Manifestación digestiva post trasplante:** Es si el paciente presentó manifestaciones digestivas post-trasplante. Valores: 1-Sí, 2-No.
- **Manifestaciones respiratorias post trasplante:** Es si el paciente presentó manifestaciones respiratorias post-trasplante. Valores 1-Sí, 2-No.
- **Manifestaciones hematológicas post-trasplante.** Es si el paciente presentó manifestaciones hematológicas, Valores: 0-No, 1-Leucopenia, 2-Trombocitopenia

- **Fiebre post trasplante:** Es si el paciente presentó fiebre post-trasplante. Valores 1-Sí, 2-No.
- **Diagnóstico por serología de infección por CMV post trasplante:** Es si el diagnóstico se llevó a cabo por método de serología. Valores: 1-Elevación IgG, 2-Elevación IgM, 3-Elevación de IgG e IgM.
- **Diagnóstico por antigenemia de infección por CMV post trasplante:** Es si el diagnóstico se llevó a cabo por el método de antigenemia. Valores: 1-Menor a 5 células, 2-De 5 a 10 células, y 3-Mayor a 10 células.
- **Tipo de profilaxis post trasplante con ganciclovir utilizada:** Es si se dio profilaxis con ganciclovir y la vía de administración que se utilizó. Valores: 0-No, 1-IV, 2-IV más VO.
- **Profilaxis post trasplante con valganciclovir VO:** Es si se administró al paciente profilaxis para CMV con valganciclovir. Valores: 1-Sí, 2-No.
- **Tipo de tratamiento con ganciclovir:** Es si se le administró tratamiento para la infección por CMV con ganciclovir. Valores posibles: 1-No, 2-IV, 3-IV más VO.
- **Tratamiento con valganciclovir VO:** Es si se administró valganciclovir como tratamiento para la infección post-trasplante por CMV. Valores: 1-Sí, 2-No.

Análisis estadístico

a) FASE I:

Se realizará análisis descriptivo de la población, con media y desviación estándar para las variables continuas, y frecuencias relativas para las variables nominales o categóricas, con descripción de proporciones.

Se aplicará prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher (dependiendo de las características de los datos en las celdas) para evaluar diferencias entre las variables categóricas.

Se tomará como significancia estadística 0.05.

b) FASE II:

Se realizará análisis de Kaplan-Maier y prueba de log-Rank para conocer las diferencias en la media de tiempo de sobrevida o pérdida del injerto relacionado con la infección por citomegalovirus. Se considerará como valor de significancia estadística 0.05 para evaluar si las medias de tiempo son iguales o diferentes.

Resultados

Características de la muestra

La muestra está conformada por 225 pacientes a quienes se les realizó trasplante renal de agosto de 1991 a diciembre de 2007, y con un periodo de seguimiento de agosto de 1991 a octubre de 2009. Toda la información se obtuvo de manera retrospectiva al revisar la información contenida en los expedientes clínicos.

Estadística demográfica de la población estudiada.

PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

La distribución por género es de 125 hombres (55.6%) y 100 mujeres (44.4%); no se encontraron diferencias por género en los factores demográficos, por lo que se describen a continuación los resultados encontrados de la población total. Con una media de edad al diagnóstico de 9.9 años. Al momento de recibir el trasplante renal, los pacientes tuvieron una media de edad 11.5 años; peso de 31.26 Kg y talla de 132.3 cm (Cuadro 1).

Cuadro 1. Estadística descriptiva de la población de pacientes post-trasplantados de riñón de 1991-2007

| Género | N | Edad al diagnóstico ¹ | | Edad al ser receptor ² | | Peso del receptor ³ | | Talla del receptor ⁴ | |
|-----------|-----|----------------------------------|------|-----------------------------------|------|--------------------------------|-------|---------------------------------|-------|
| | | Media | SD | Media | SD | Media | SD | Media | SD |
| Masculino | 125 | 9.70 | 4.27 | 11.21 | 3.86 | 31.7 | 13.60 | 132.3 | 23.24 |
| Femenino | 100 | 10.3 | 4.06 | 11.8 | 3.76 | 30.4 | 12.04 | 132.3 | 20.31 |
| Total | 225 | 9.97 | 4.19 | 11.49 | 3.82 | 31.26 | 12.98 | 132.32 | 22.05 |

¹ Edad del paciente al diagnóstico de insuficiencia renal crónica expresada en años.

² Edad del paciente al momento de recibir el trasplante renal expresada en años.

³ Peso del paciente al momento de recibir el trasplante renal expresada en kilogramos.

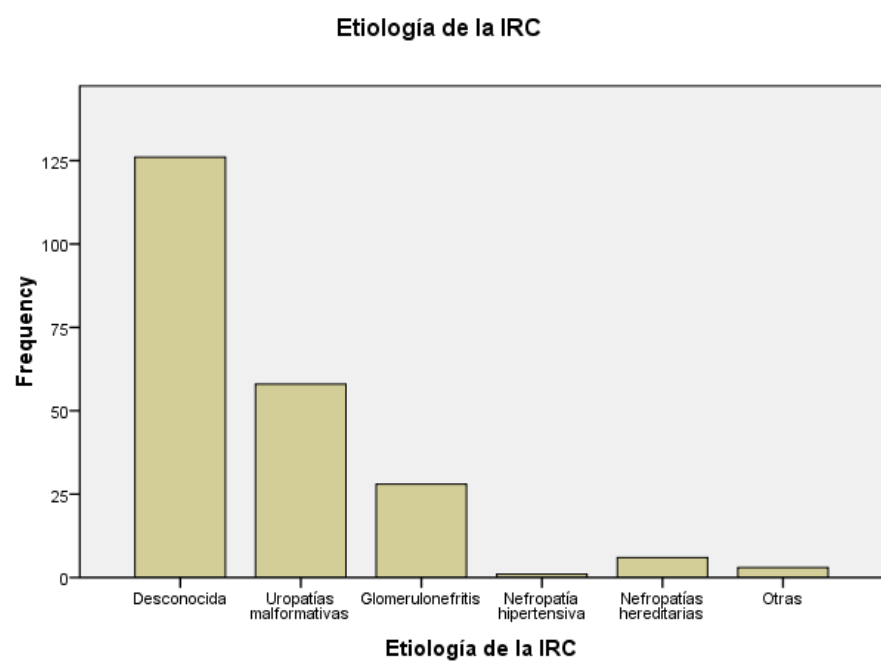
⁴ Talla del paciente al momento de recibir el trasplante renal expresada en centímetros.

ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE 1991-2007

En la etiología de la insuficiencia renal crónica, no se cuenta con la información de tres pacientes, por lo que se describe la etiología de 222 pacientes (Gráfico 1). La etiología desconocida ocupó el 56.8%, uropatías malformativas 26.1%, glomerulonefritis 12.6%, las nefropatías hereditarias el 2.7%, nefropatía hipertensiva el 0.5% y otras casuas el 1.4% restante (Cuadro 2).

No se encontraron diferencias estadísticas por género.

Gráfico 1. Distribución de la etiología de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en la población estudiada a quienes se les realizó trasplante renal



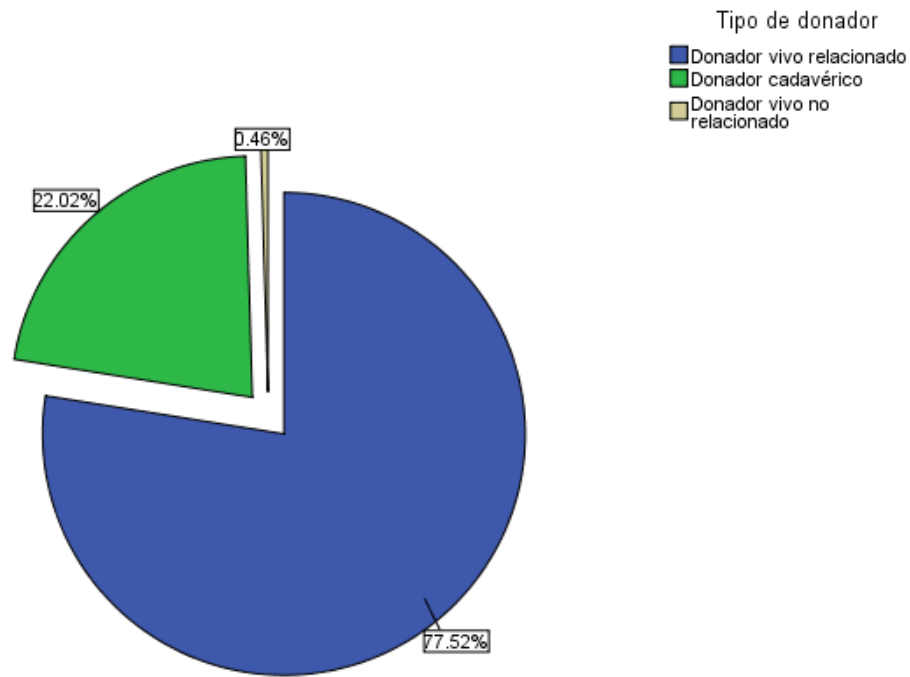
Cuadro 2. Etiología de la Insuficiencia renal crónica de los pacientes estudiados por género

| | | Etiología de la IRC | | | | | Total | |
|--------|-----------|---------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|-------|--------|
| | | Desconocida | Uropatías malformativas | Glomerulonefritis | Nefropatía hipertensiva | Nefropatías hereditarias | | Otras |
| Género | Masculino | 68 | 39 | 15 | 0 | 5 | 0 | 127 |
| | | 53.5% | 30.7% | 11.8% | .0% | 3.9% | .0% | 100.0% |
| | Femenino | 58 | 19 | 13 | 1 | 1 | 3 | 95 |
| | | 61.1% | 20.0% | 13.7% | 1.1% | 1.1% | 3.2% | 100.0% |
| Total | | 126 | 58 | 28 | 1 | 6 | 3 | 222 |
| | | 56.8% | 26.1% | 12.6% | .5% | 2.7% | 1.4% | 100.0% |

CARACTERÍSTICAS DEL DONADOR DEL INJERTO DE RIÑÓN

En cuanto al injerto, 169 (77.52%) fueron de donador vivo relacionado, 48 (22%) de donador cadavérico y uno (0.46%) de donador vivo no relacionado (Gráfico 2). La media de edad del donador fue de 34.41 años, y una desviación estándar de la edad de 9,66 años.

Gráfico 2. Representación del tipo de donador de trasplante renal.



Serología pre-trasplante para Citomegalovirus en el receptor y donador.

SEROLOGÍA PRE-TRASPLANTE PARA CITOMEGALOVIRUS EN EL RECEPTOR

El resultado de la serología de IgM para CMV fue desconocido en el 13.3%, negativa en el 85.8% y positiva en el 0.9% de los casos. El resultado de la serología de IgG para CMV fue desconocido en el 10.7%, negativo en el 28.9% y positivo en el 60.4% (Cuadro 3).

Se desconoció el estatus de infección por CMV pre-trasplante en el 10.7%, fue negativo para infección en el 28%, el 50.9% tenían antecedente de infección por CMV (IgG positiva e IgM negativa), y el 0.9% tenían datos de infección activa por CMV (IgM e IgG positiva).

Cuadro 3. Serología para Citomegalovirus IgM/IgG del receptor pre-trasplante renal

| | | Serología CMV IgM pre-trasplante del receptor | | | Total |
|---|-------------------------|---|--------------|----------|---------------|
| | | Se desconoce | Negativo | Positivo | |
| Serología CMV IgG pre-trasplante del receptor | Se desconoce Frecuencia | 24 10.7% | 0 .0% | 0 .0% | 24 10.7% |
| | Negativo Frecuencia | 2 .9% | 63 28.0% | 0 .0% | 65 28.9% |
| | Positivo Frecuencia | 4 1.8% | 130 57.8% | 2 .9% | 136 60.4% |
| Total | Frecuencia | 30 13.3% | 193 85.8% | 2 .9% | 225 100.0% |

SEROLOGÍA PRE-TRASPLANTE PARA CITOMEGALOVIRUS EN EL DONADOR DE INJERTO RENAL

El resultado de la serología de IgM para CMV fue desconocido en el 23.6%, negativa en el 9.8% y positiva en el 66.7% de los casos. El resultado de la serología de IgG para CMV fue el mismo (Cuadro 4).

Se desconoció el estatus de infección por CMV pre-trasplante en el 23.6%, fue negativo para infección en el 9.8%, el 0% tenían antecedente de infección por CMV (IgG positiva e IgM negativa), y el 66.7% tenían datos de infección activa por CMV (IgM eIgG positiva).

Cuadro 4. Serología para Citomegalovirus IgM/IgG del donador de injerto renal

| | | | Serología CMV IgM pre-trasplante del donador | | | Total |
|--|--------------|------------|--|------------|--------------|---------------|
| | | | Se desconoce | Negativo | Positivo | |
| Serología CMV IgG pre-trasplante del donador | Se desconoce | Frecuencia | 53 23.6% | 0 .0% | 0 .0% | 53 23.6% |
| | Negativo | Frecuencia | 0 .0% | 22 9.8% | 0 .0% | 22 9.8% |
| | Positivo | Frecuencia | 0 .0% | 0 .0% | 150 66.7% | 150 66.7% |
| Total | | Frecuencia | 53 23.6% | 22 9.8% | 150 66.7% | 225 100.0% |

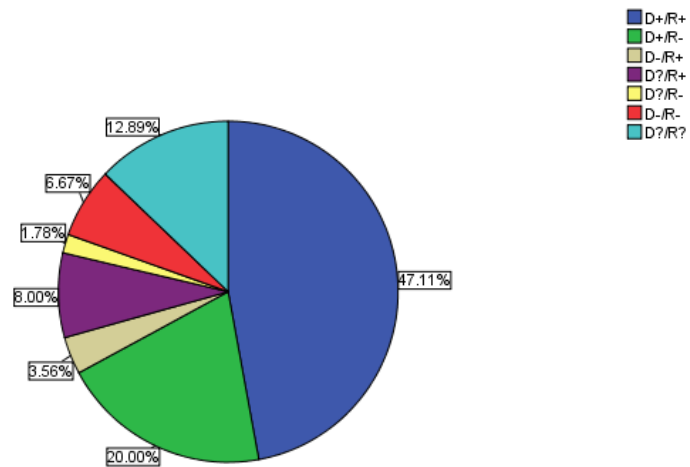
ESTATUS DE RIESGO PRE-TRASPLANTE PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

En base a los resultados de la serología del donador (D) y receptor (R), pudiendo ser positivo (+), negativo (-) o desconocido (?), se catalogaron a los pacientes en estatus de riesgo (Gráfico 3).

En la asociación del estatus de riesgo pre-trasplante con el desarrollo de infección por CMV post-trasplante, se encontró que en el grupo que desarrollo infección por CMV, del total de casos el 9.8% era D+/R-, el 9.3% D+/R+, 2.7% D?/R+, 1.3% en D-/R-, 0.9% en D-/R+ y 0.4% en D?/R- (Cuadro 5).

En la asociación del estatus de riesgo pre-trasplante con el tipo de infección por CMV post-trasplante, se encontró que en el grupo que desarrollo primo-infección por CMV, del total de casos, el 40% era D+/R-, el 7.3% D+/R+, 1.8% D?/R+, 5.5% en D-/R-, 0% en D-/R+ y 1.8% en D?/R-. Para reactivación el 30.9% D+/R+, 9.1% D?/R+, y 3.6% en D-/R+ (Cuadro 6).

Gráfico 3. Estatus de riesgo pre-trasplante para infección por CMV.



Cuadro 5. Asociación entre el estatus pre-trasplante y el desarrollo de infección post-trasplante por CMV

| | | | Estatus de riesgo pre-trasplante para infección por CMV | | | | | | | Total |
|--|-------------|-------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | | D+/R+ | D+/R- | D-/R+ | D?/R+ | D?/R- | D-/R- | D?/R? | |
| Presencia de infección por CMV post-trasplante | Presente | Frecuencia | 21 | 22 | 2 | 6 | 1 | 3 | 0 | 55 |
| | | % del Total | 9.3% | 9.8% | .9% | 2.7% | .4% | 1.3% | .0% | 24.4% |
| | Ausente | Frecuencia | 85 | 23 | 6 | 12 | 3 | 12 | 29 | 170 |
| | | % del Total | 37.8% | 10.2% | 2.7% | 5.3% | 1.3% | 5.3% | 12.9% | 75.6% |
| Total | Frecuencia | 106 | 45 | 8 | 18 | 4 | 15 | 29 | 225 | |
| | % del Total | 47.1% | 20.0% | 3.6% | 8.0% | 1.8% | 6.7% | 12.9% | 100.0% | |

Cuadro 6. Asociación entre el estatus pre-trasplante y el desarrollo de primo/reinfección por citomegalovirus post-trasplante

| | | | Estatus de riesgo pre-trasplante para infección por CMV | | | | | Total | |
|--------------------------------------|----------------|-------------|---|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | | D+/R+ | D+/R- | D-/R+ | D?/R+ | D?/R- | | D-/R- |
| Infección por CMV post-trasplante | Primoinfección | Frecuencia | 4 | 22 | 0 | 1 | 1 | 3 | 31 |
| | | % del Total | 7.3% | 40.0% | .0% | 1.8% | 1.8% | 5.5% | 56.4% |
| | Reactivación | Frecuencia | 17 | 0 | 2 | 5 | 0 | 0 | 24 |
| | | % del Total | 30.9% | .0% | 3.6% | 9.1% | .0% | .0% | 43.6% |
| Total | Frecuencia | 21 | 22 | 2 | 6 | 1 | 3 | 55 | |
| | % del Total | 38.2% | 40.0% | 3.6% | 10.9% | 1.8% | 5.5% | 100.0% | |

METODOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POST-TRANSPLANTE POR CITOMEGALOVIRUS

Desde 1991 hasta 1998 se utilizó la serología como prueba diagnóstica de la infección por citomegalovirus, considerando para ello el incremento en el título de IgG, aparición de titulación para IgM o ambas. Se diagnosticó la infección en 7 pacientes, el 71.4% por elevación de IgG, y 14.3% por elevación de IgM o ambas (Cuadro 7).

La serología fue el único método de diagnóstico en 2 pacientes, la serología y antigenemia en 5 pacientes.

Se diagnosticó infección por citomegalovirus por antigenemia, con 32.1% menor a 5 células, 30.2% de 5 a 10 células y 37.7% mayor a 10 células (Cuadro 8).

Cuadro 7 . Diagnóstico de infección post-transplante de citomegalovirus por serología

| | Elevación de IgG | Elevación de IgM | Elevación de IgG e IgM |
|------------|------------------|------------------|------------------------|
| Frecuencia | 5 | 1 | 1 |
| Porcentaje | 71.4% | 14.3% | 14.3% |

Cuadro8 . Diagnóstico de infección post-trasplante de citomegalovirus por antigenemia

| | Menor a 5 células | De 5 a 10 células | Mayor a 10 células |
|------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Frecuencia | 17 | 16 | 20 |
| Porcentaje | 32.1% | 30.2% | 37.7% |

Incidencia de infección post-trasplante por CMV y pérdida del injerto.

INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN POST-TRASPLANTE POR CMV Y PÉRDIDA DEL INJERTO DE 1991 A 2007

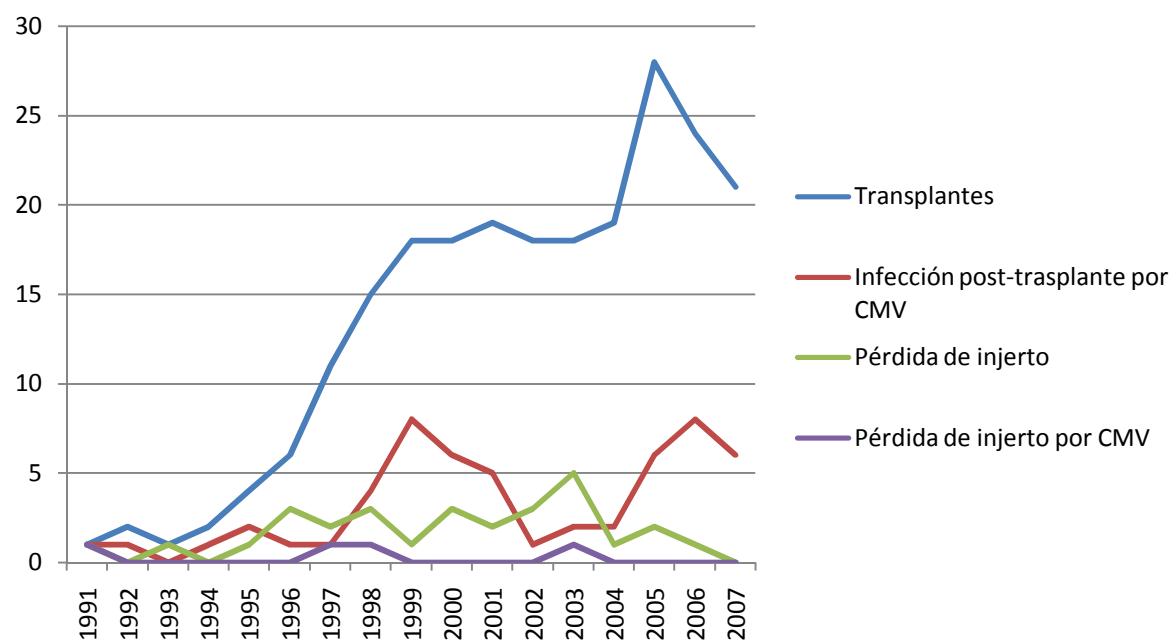
Durante el periodo de estudio, se observa una clara tendencia al aumento en el número de trasplantes de riñón por año habiendo realizado desde uno en 1991 hasta 21 en el 2007.

La incidencia de infección post-trasplante de citomegalovirus ha disminuido de 100% en 1991 hasta 28.5% en 2007, con los niveles más bajos en 1997, 2002, 2003 y 2004.

La pérdida de injerto es en la que se ha notado una gran disminución en la prevalencia, pasando de 100% en 1991 a 0% en 2007.

Dentro de todas las causas de pérdida del injerto, el citomegalovirus fue responsable de el 100% de las pérdidas en 1991, 50% en 1997, 33% en 1998, y en el 2003 del 20% (Gráfico 4). Desde 2004 ya no se ha presentado pérdidas de injerto asociadas a citomegalovirus (Cuadro 9).

Gráfico 4. Frecuencia de los trasplantes de riñón, infección post-trasplante y pérdida de injerto realizados en el Hospital Infantil de México de agosto de 1991 a diciembre de 2007.



Cuadro 9. Incidencia por 100 casos de trasplante por año, de Infección post-trasplante por CMV, pérdida de injerto asociado a CMV y pérdida de injerto por todas las causas en el Hospital Infantil de México, de agosto de 1991 a diciembre de 2007

| | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
|---------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|
| Infección por CMV ¹ | 100% (1) | 50% (1) | 0% (0) | 50% (1) | 50% (2) | 17% (1) | 9% (1) | 27% (4) | 44% (8) | 33% (6) | 26% (5) | 5% (1) | 11% (2) | 11% (2) | 21% (6) | 33% (8) | 28.5% (6) |
| Pérdida de injerto ² | 100% (1) | 0% (0) | 100% (1) | 0% (0) | 25% (1) | 50% (3) | 18% (2) | 20% (3) | 5% (1) | 17% (3) | 11% (2) | 17% (3) | 28% (5) | 5% (1) | 7% (2) | 4% (1) | 0% (0) |
| Pérdida por CMV ³ | 100% (1) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) | 50% (1) | 33% (1) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) | 20% (1) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) |
| Total de trasplantes | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 | 6 | 11 | 15 | 18 | 18 | 19 | 18 | 18 | 19 | 28 | 24 | 21 |

¹ La incidencia de infección por CMV post-trasplante, se calculó como el cociente del número de casos de infección por CMV entre el total de trasplantes por año por 100. La frecuencia relativa se muestra entre paréntesis.

² La incidencia de la pérdida de injerto por todas las causas, se calculó como el cociente del número de casos de pérdida de injerto entre el total de trasplantes por el año en que se realizó el trasplante por 100. La frecuencia relativa se muestra entre paréntesis.

³ La incidencia de pérdida del injerto causada por CMV. Se calculó como el cociente del número de casos de pérdida del injerto entre el total de injertos perdidos por año de trasplante por 100. La frecuencia relativa se muestra entre paréntesis.

RECHAZO DEL INJERTO ASOCIADO A PROCESO INFECCIOSO Y ANTECEDENTE DE INFECCIÓN POR CMV

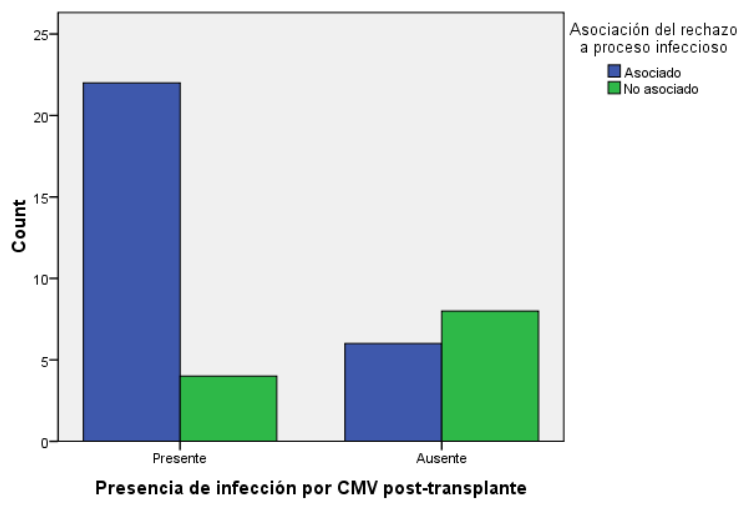
Se presentaron 40 rechazos de injerto, de los cuales el 70% estuvo asociado a proceso infeccioso y el 30% no tuvo relación con proceso infeccioso (Cuadro 10). El 84.6 de los casos con antecedente de infección post-trasplante por CMV (Gráfico 5), cursaron con rechazo asociado a proceso infeccioso (RR 1.974 IC95% 1.055-3.695), aunque sólo cuatro (15.3%) perdieron el injerto.

Cuadro 10 . Frecuencia de la asociación del rechazo a proceso infeccioso, con el antecedente de infección por CMV post-trasplante

| | | Asociación del rechazo a proceso infeccioso ¹ | | Total |
|--|----------|--|-------------|--------------|
| | | Asociado | No asociado | |
| Presencia de infección por CMV post-trasplante | Presente | 22 84.6% | 4 15.4% | 26 100.0% |
| | Ausente | 6 42.9% | 8 57.1% | 14 100.0% |
| Total | | 28 70.0% | 12 30.0% | 40 100.0% |

¹Prueba exacta de Fisher para diferencias con p=0.009

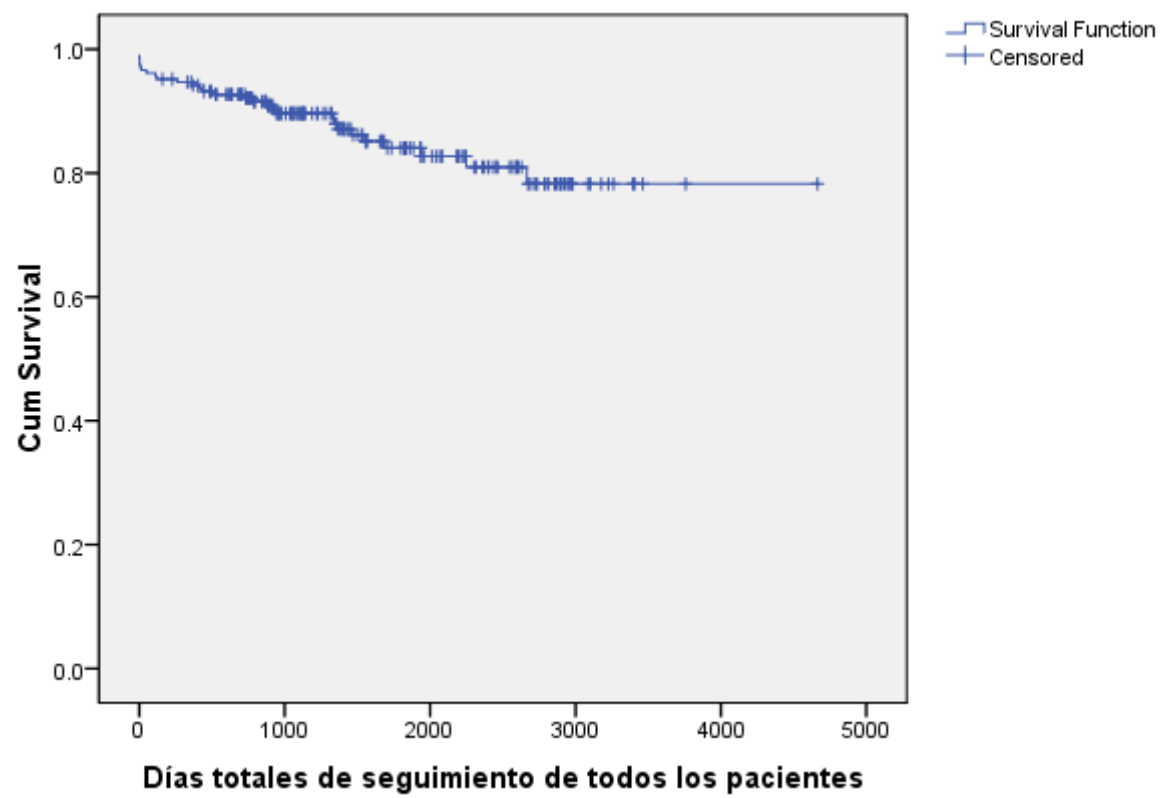
Gráfico 5. Frecuencia de la presencia de infección por CMV post-trasplante con la asociación del rechazo a proceso infeccioso.



SOBREVIDA GENERAL DEL INJERTO EN LOS PACIENTES POST-TRANSPLANTE RENAL

Hubo un total de 29 pérdidas de injerto renal, para el análisis se tomó el tiempo de seguimiento desde el trasplante hasta la fecha de la última consulta o diciembre de 2007, considerando como evento la pérdida del trasplante por todas las causas (Gráfico 6). Se encontró una media estimada de 3,908 días (IC95% 3,646-4,169).

Gráfico 6. Curva de Kaplan-Maier para los días de seguimiento desde el trasplante hasta la última consulta o diciembre de 2007, tomando como evento la pérdida del injerto.



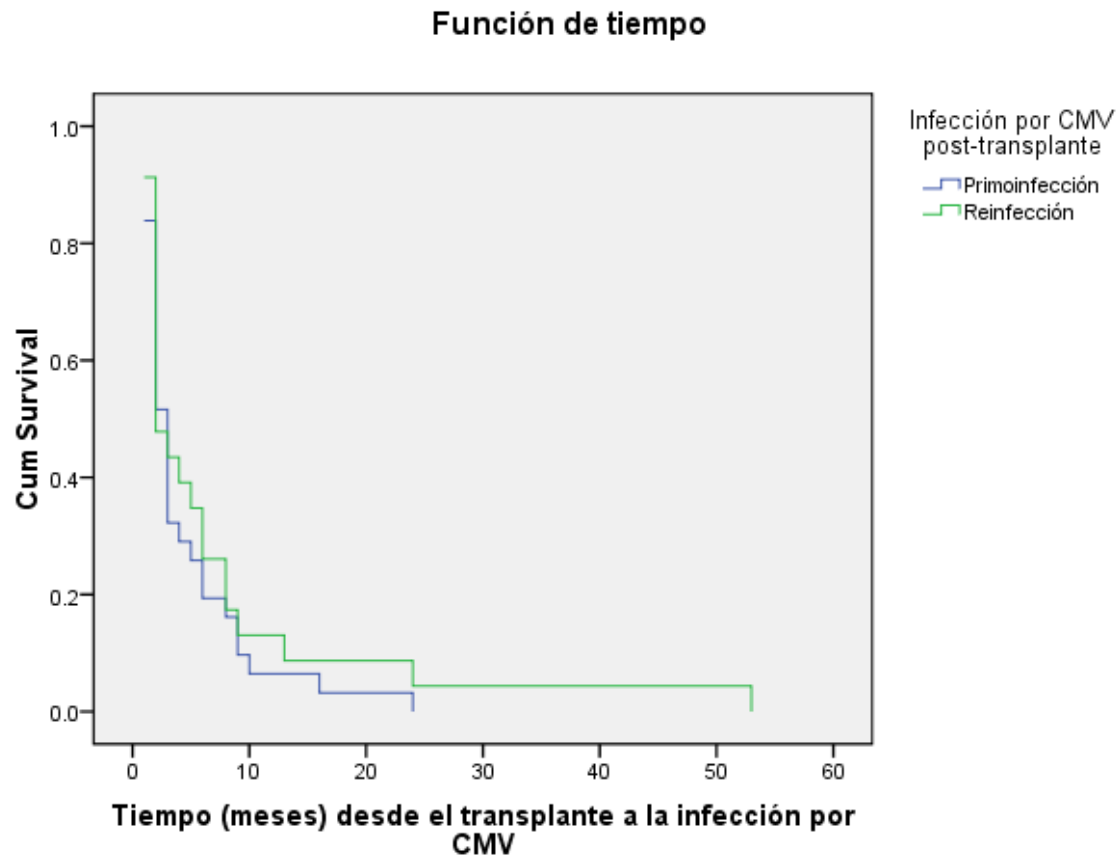
DIFERENCIAS EN EL TIEMPO DE APARICIÓN DE LA INFECCIÓN POR CMV

En el análisis de función de tiempo de la aparición post-trasplante de infección por CMV, en la que se tomó como medida de censura la presencia de infección (Gráfico 7), se encontró:

- Hubo un total de 54 pacientes con infección por CMV post-trasplante, de los cuales 31 fueron primoinfección y 23 reactivación.
- La media general de aparición de infección por CMV fue de 5.57 meses (IC95% 3.37-7.78,
- Una media estimada de aparición de primoinfección de 4.5 meses (IC95% 2.77-6.26) y de reactivación de 7 meses (IC95% 2.38-11.61).

La comparación de tiempo de aparición por tipo de infección no fue estadísticamente significativa (Cuadro 9).

Gráfico 7. Curva de Kaplan-Maier para la infección por CMV post-trasplante por tipo de infección



Cuadro 11. Comparación del tiempo (meses) del trasplante renal a la aparición de infección por CMV.

Media y mediana en meses del tiempo del trasplante a la infección por CMV¹

| Infección por CMV post-trasplante | Media | | | | Mediana | | | |
|--------------------------------------|----------|------------|----------------------------|-----------------|----------|------------|----------------------------|-----------------|
| | Estimado | Std. Error | 95% Intervalo de Confianza | | Estimado | Std. Error | 95% Intervalo de Confianza | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Primoinfección | 4.516 | .891 | 2.770 | 6.262 | 3.000 | .325 | 2.362 | 3.638 |
| Reactivación | 7.000 | 2.352 | 2.389 | 11.611 | 2.000 | .436 | 1.146 | 2.854 |
| General | 5.574 | 1.125 | 3.370 | 7.778 | 2.000 | .272 | 1.467 | 2.533 |

¹Prueba de Mantel-Cox de igualdad en las distribuciones de
sobrevida por tipo de infección con p=0.413

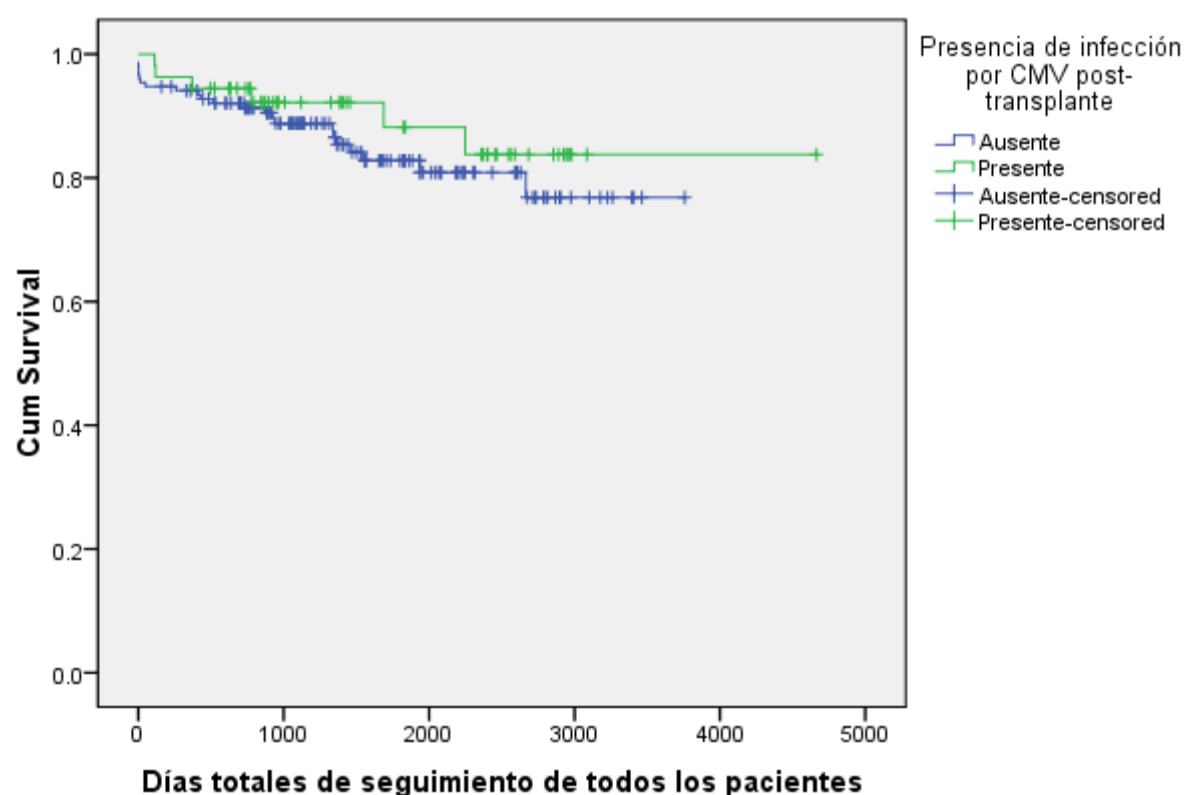
ANÁLISIS DE SOBREVIDA DEL INJERTO ASOCIADO AL ANTECEDENTE DE INFECCIÓN POR CMV POST-TRASPLANTE

En el análisis del tiempo de supervivencia del injerto post-trasplante, en la que se tomó como medida de censura la pérdida del injerto por todas las causas y como factor la presencia de infección por CMV (Gráfico 8), se encontró:

- Hubo un total de 29 injertos perdidos, de los cuales 23 no tenían antecedente de infección post-trasplante por CMV y 6 sí lo tenían.
- La media general de la supervivencia del trasplante en todos los pacientes fue de 763 días (IC95% 485.3-1041.1),
- Una media estimada en el grupo sin antecedente infección post-trasplante por CMV de 731 días (IC95% 426.17-1035.9) y en el grupo con antecedente de infección por CMV de 886.3 días (IC95% 174.0-1598.6).

La comparación de la supervivencia del injerto por presencia/ausencia de infección post-trasplante por CMV no fue estadísticamente significativa (Cuadro 12).

Gráfico 8. Curva de Kaplan-Maier para la supervivencia del injerto asociado al antecedente de infección por CMV post-trasplante.



Cuadro 12. Media del tiempo de sobrevida del injerto asociado al antecedente de infección por CMV post-trasplante

Media del tiempo de sobrevida del injerto (días)

| Presencia de infección por CMV post-trasplante | Media | | | |
|--|----------|------------|----------------------------|-----------------|
| | Estimado | Std. Error | 95% Intervalo de Confianza | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Ausente | 3157.053 | 115.649 | 2930.382 | 3383.725 |
| Presente | 4103.726 | 215.576 | 3681.197 | 4526.256 |
| General | 3907.601 | 133.433 | 3646.071 | 4169.130 |

¹Prueba de Mantel-Cox de igualdad en las distribuciones de sobrevida por tipo de infección con p=0.415

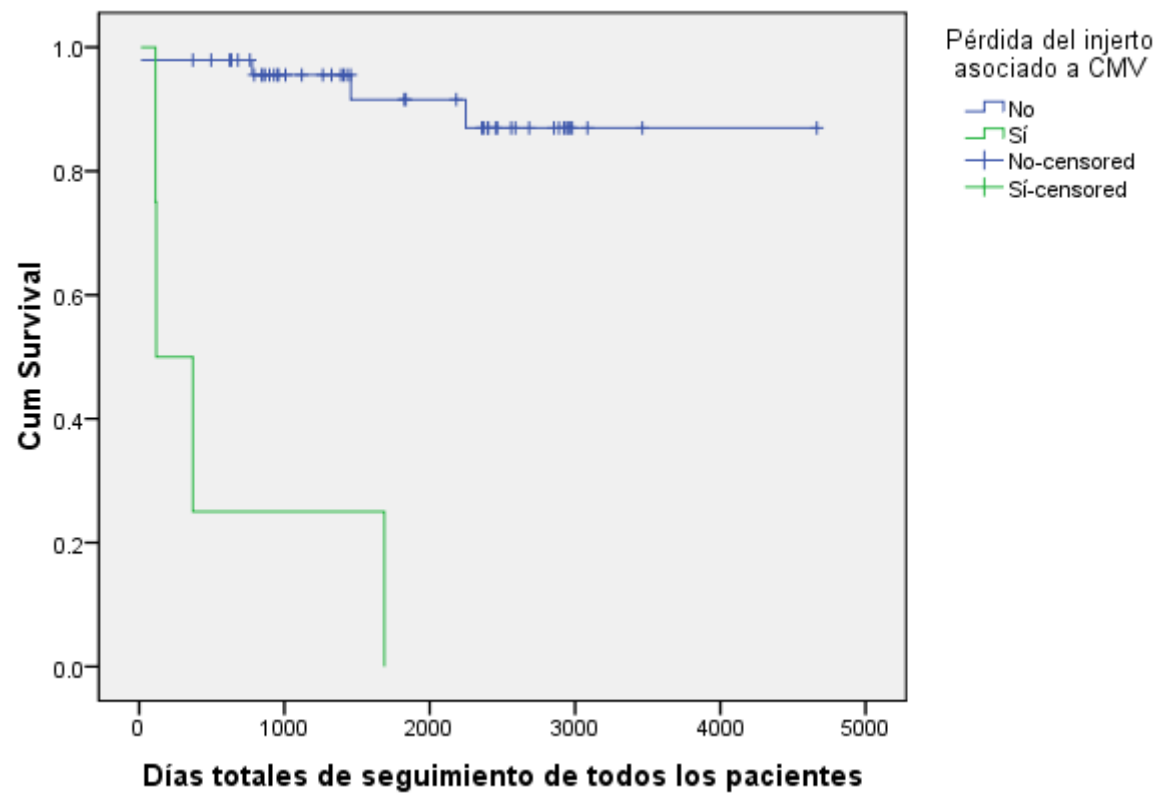
ANÁLISIS DE LA PÉRDIDA DEL INJERTO ASOCIADO A CMV COMPARADO CON LAS OTRAS CAUSAS

En el análisis del tiempo de sobrevida del injerto post-trasplante, en la que se tomó como medida de censuramiento la pérdida del injerto por todas las causas y como factor la pérdida del injerto directamente asociada al CMV (Gráfico 9), se encontró:

- Hubo un total de 29 injertos perdidos, de los cuales 23 no tenían antecedente de infección post-trasplante por CMV y 6 sí lo tenían.
- La media general de la sobrevida del trasplante en todos los pacientes fue de 763 días (IC95% 485.3-1041.1),
- Una media estimada en el grupo sin antecedente infección post-trasplante por CMV de 731 días (IC95% 426.17-1035.9) y en el grupo con antecedente de infección por CMV de 886.3 días (IC95% 174.0-1598.6).

La comparación de la curva de sobrevida del injerto por CMV y al resto de las causas, fue estadísticamente significativa (Cuadro 13).

Gráfico 9. Curva de Kaplan-Maier para la pérdida del injerto asociado a CMV y al resto de las causas.



Cuadro 13. Media del tiempo de sobrevida del injerto cuando la pérdida se asoció a CMV y a las otras causas.

| Media del tiempo de sobrevida del injerto (días) ¹ | | | | |
|---|----------|------------|----------------------------|-----------------|
| Pérdida del injerto asociado a CMV | Media | | | |
| | Estimado | Std. Error | 95% Intervalo de confianza | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| No | 4236.928 | 203.395 | 3838.273 | 4635.583 |
| Sí | 573.000 | 376.769 | .000 | 1311.468 |
| General | 3909.490 | 243.251 | 3432.718 | 4386.262 |

¹Prueba de Mantel-Cox de igualdad en las distribuciones de sobrevida por tipo de infección con p menor a 0.001

Manifestaciones clínicas post-trasplante asociadas a infección por CMV.

Se buscaron en los expedientes las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes post-trasplantados. El 56.3% de los pacientes que cursaron con infección por CMV fueron asintomáticos; el 43.6% cursaron con algún síntoma exclusivamente (Gráfico 10).

La fiebre se presentó en 8 (3.6%) pacientes post-trasplantados, de los cuales el 87.5% (7 de 8 pacientes) cursaron con infección post-trasplante por CMV (Cuadro 14).

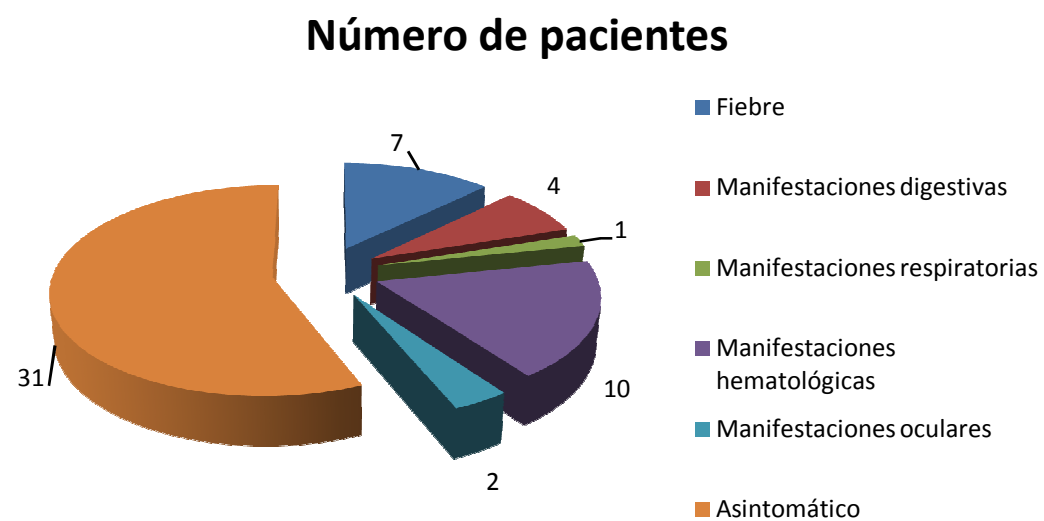
Se presentaron manifestaciones digestivas en 1.8% de los pacientes post-trasplantados, el 100% de ellos cursaron con infección por CMV (Cuadro 15).

El 0.4% de los pacientes post-trasplantados presentaron manifestaciones respiratorias post-trasplante, el 100% fue asociado a infección por CMV (Cuadro 16).

El 4.4% de los pacientes post-trasplantados, presentaron alguna manifestación hematológica, todas asociadas a infección por CMV, siendo el 90% leucopenia y el 10% trombocitopenia (Cuadro 17).

El 0.9% de todos los pacientes post-trasplantados presentaron manifestaciones oculares, el 100% asociado a infección por CMV (Cuadro 18).

Gráfico 10. Distribución de las manifestaciones clínicas de la infección por CMV post-trastrasplante



Cuadro 14. Asociación de fiebre post-trasplante con infección por citomegalovirus

| | | Fiebre post-trasplante | | Total |
|--|----------|------------------------|------------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Presencia de infección por CMV post-trasplante | Presente | 48 87.3% | 7 12.7% | 55 100.0% |
| | Ausente | 169 99.4% | 1 .6% | 170 100.0% |
| Total | | 217 96.4% | 8 3.6% | 225 100.0% |

Cuadro 15. Asociación de manifestaciones digestivas post-trasplante e infección por CMV

| | | Manifestaciones digestivas post-trasplante | | Total |
|--|----------|--|-----------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Presencia de infección por CMV post-trasplante | Presente | 51 92.7% | 4 7.3% | 55 100.0% |
| | Ausente | 170 100.0% | 0 .0% | 170 100.0% |
| Total | | 221 98.2% | 4 1.8% | 225 100.0% |

Cuadro 16. Asociación de manifestaciones respiratorias post-trasplante con infección por CMV.

| | | Manifestaciones respiratorias post-trasplante | | Total |
|--|----------|---|-----------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Presencia de infección por CMV post-trasplante | Presente | 54 98.2% | 1 1.8% | 55 100.0% |
| | Ausente | 170 100.0% | 0 .0% | 170 100.0% |
| Total | | 224 99.6% | 1 .4% | 225 100.0% |

Cuadro 17. Asociación de manifestaciones hematológicas post-trasplante e infección por CMV.

| | | Manifestación hematológica post-trasplante | | | Total |
|--|----------|--|------------|-----------------|---------------|
| | | No | Leucopenia | Trombocitopenia | |
| Presencia de infección por CMV post-trasplante | Presente | 45 81.8% | 9 16.4% | 1 1.8% | 55 100.0% |
| | Ausente | 170 100.0% | 0 .0% | 0 .0% | 170 100.0% |
| Total | | 215 95.6% | 9 4.0% | 1 .4% | 225 100.0% |

Cuadro 18. Manifestaciones oculares post-trasplante asociadas a infección por CMV.

| | | Manifestación ocular post-trasplante | | Total |
|--|----------|--------------------------------------|-----------|---------------|
| | | Ausente | Presente | |
| Presencia de infección por CMV post-trasplante | Presente | 53 96.4% | 2 3.6% | 55 100.0% |
| | Ausente | 170 100.0% | 0 .0% | 170 100.0% |
| Total | | 223 99.1% | 2 .9% | 225 100.0% |

Profilaxis y tratamiento para citomegalovirus post-trasplante renal.

PROFILAXIS PARA CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES POST-TRANSPLANTADOS RENALES POR ESTATUS DE RIESGO

En base a los resultados de la serología del donador (D) y receptor (R), pudiendo ser positivo (+), negativo (-) o desconocido (?), se utilizó la categorización por estatus de riesgo descrita previamente.

En la asociación del estatus de riesgo pre-trasplante con el tipo de profilaxis utilizada de ganciclovir se encontraron las frecuencias mostradas en el Cuadro 19 ; y para profilaxis VO con valganciclovir en el cuadro 20 .

Gráfico 11 . Frecuencia del tipo de profilaxis utilizada con ganciclovir por estatus de riesgo

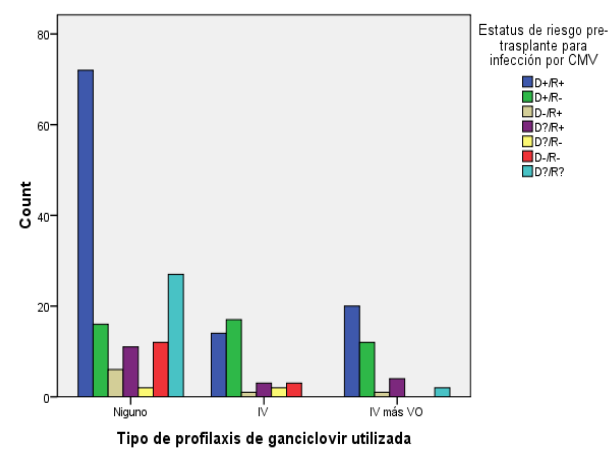
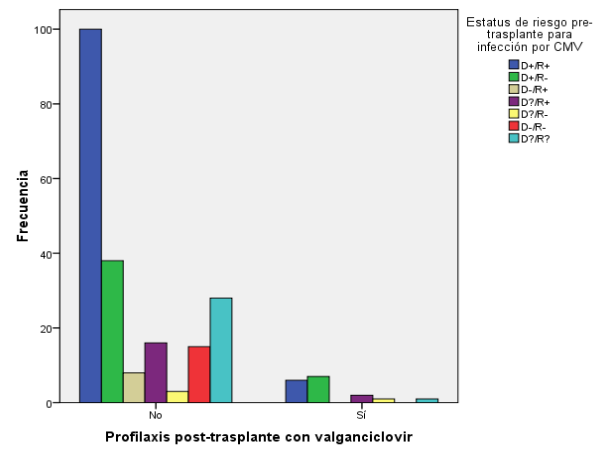


Gráfico 12 . Frecuencia del tipo de profilaxis con Valganciclovir por estatus de riesgo



Cuadro 19 . Tipo de profilaxis utilizada con Ganciclovir en pacientes post-trasplantados renales por estatus de riesgo pre-trasplante para infección por CMV

| | Estatus de riesgo pre-trasplante para infección por CMV | | | | | | | Total |
|---|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | D+/R+ | D+/R- | D-/R+ | D?/R+ | D?/R- | D-/R- | D?/R? | |
| Tipo de profilaxis de ganciclovir utilizada | 72 | 16 | 6 | 11 | 2 | 12 | 27 | 146 |
| Ninguno | 67.9% | 35.6% | 75.0% | 61.1% | 50.0% | 80.0% | 93.1% | 64.9% |
| IV | 14 | 17 | 1 | 3 | 2 | 3 | 0 | 40 |
| | 13.2% | 37.8% | 12.5% | 16.7% | 50.0% | 20.0% | .0% | 17.8% |
| IV más VO | 20 | 12 | 1 | 4 | 0 | 0 | 2 | 39 |
| | 18.9% | 26.7% | 12.5% | 22.2% | .0% | .0% | 6.9% | 17.3% |
| Total | 106 | 45 | 8 | 18 | 4 | 15 | 29 | 225 |
| | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Cuadro 20 . Uso de profilaxis con valganciclovir en pacientes post-transplantados renales por estatus de riesgo

| | Estatus de riesgo pre-trasplante para infección por CMV | | | | | | | Total | |
|---|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | D+/R+ | D+/R- | D-/R+ | D?/R+ | D?/R- | D-/R- | D?/R? | | |
| Profilaxis post-trasplante con valganciclovir | No | 100 | 38 | 8 | 16 | 3 | 15 | 28 | 208 |
| | | 94.3% | 84.4% | 100.0% | 88.9% | 75.0% | 100.0% | 96.6% | 92.4% |
| | Sí | 6 | 7 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 17 |
| | | 5.7% | 15.6% | .0% | 11.1% | 25.0% | .0% | 3.4% | 7.6% |
| Total | | 106 | 45 | 8 | 18 | 4 | 15 | 29 | 225 |
| | | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

ASOCIACIÓN DE LA PROFILAXIS CON GANCICLOVIR Y LA INFECCIÓN POR CMV POST-TRASPLANTE

En cuanto a la asociación de la profilaxis con ganciclovir y el desarrollo de infección por CMV, del grupo que no recibió profilaxis el 24.7% la presentó y el 75.3% no, mientras que del grupo que la recibió el 24.1% presentó infección y el 75.9% restante no. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para esta asociación, ni con ganciclovir ni valganciclovir (Cuadro 21 y 22).

Cuadro 21 . Asociación de la profilaxis con Ganciclovir y el desarrollo de infección por CMV

| | | Presencia de infección por CMV post-transplante | | Total |
|----------------------------|----|---|--------------|---------------|
| | | Presente | Ausente | |
| Profilaxis con ganciclovir | No | 36 24.7% | 110 75.3% | 146 100.0% |
| | Sí | 19 24.1% | 60 75.9% | 79 100.0% |
| Total | | 55 24.4% | 170 75.6% | 225 100.0% |

Cuadro22 . Asociación de profilaxis con vanganciclovir y desarrollo de infección por CMV

| | Presencia de infección por CMV post-transplante | | Total |
|--|---|---------|-------|
| | Presente | Ausente | |
| | | | |

| | | Presente | Ausente | |
|---|--|----------|---------|--------|
| Profilaxis post-trasplante con No valganciclovir | | 48 | 160 | 208 |
| | | 23.1% | 76.9% | 100.0% |
| Sí | | 7 | 10 | 17 |
| | | 41.2% | 58.8% | 100.0% |
| Total | | 55 | 170 | 225 |
| | | 24.4% | 75.6% | 100.0% |

A pesar de no tener una diferencia estadísticamente significativa, se puede observar en el cuadro, que de los cuatro pacientes que perdieron el injerto asociado a CMV, el 75% no recibió profilaxis con ganciclovir (Cuadro 23), y 0% con valganciclovir (Cuadro 24).

Cuadro 23 . Asociación de profilaxis con ganciclovir y pérdida del injerto asociada a CMV

| | | Profilaxis con ganciclovir | | Total |
|------------------------------------|----|----------------------------|-------|--------|
| | | No | Sí | |
| Pérdida del injerto asociado a CMV | No | 31 | 17 | 48 |
| | | 64.6% | 35.4% | 100.0% |
| Sí | | 3 | 1 | 4 |
| | | 75.0% | 25.0% | 100.0% |
| Total | | 34 | 18 | 52 |
| | | 65.4% | 34.6% | 100.0% |

Cuadro24 . Asociación de profilaxis con valganciclovir y pérdida del injerto por CMV

| | | Esquema de profilaxis VO con valganciclovir | | | | Total |
|------------------------------------|----|---|-----------|----------|---------|--------|
| | | Ninguno | 7.5 mgkgd | 14 gmgkd | 20mgkgd | |
| Pérdida del injerto asociado a CMV | No | 43 | 1 | 2 | 2 | 48 |
| | | 89.6% | 2.1% | 4.2% | 4.2% | 100.0% |

| | | | | | |
|-------|--------|------|------|------|--------|
| Sí | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | 100.0% | .0% | .0% | .0% | 100.0% |
| Total | 47 | 1 | 2 | 2 | 52 |
| | 90.4% | 1.9% | 3.8% | 3.8% | 100.0% |

ASOCIACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GANCICLOVIR O VALGANCICLOVIR Y LA RECUPERACIÓN DE INFECCIÓN POR CMV POST-TRASPLANTE

De los pacientes con infección post-trasplante con ganciclovir, el 90.7% tuvo recuperación y el 9.3% (5 casos) no se recuperaron. De estos últimos el 80% (4 casos) perdieron el injerto asociado a CMV (Cuadro 26). El 100% de los pacientes que tuvieron pérdida del injerto asociado a CMV habían recibido tratamiento IV (25%) o IV más VO (75%) Cuadro 25 .

Cuadro 25 . Asociación del esquema de tratamiento con ganciclovir y la recuperación de infección por CMV

| | Tipo de tratamiento con ganciclovir utilizado | Total |
|--|---|-------|
|--|---|-------|

| | | Ninguno | IV | IV más VO | |
|---|----|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Recuperación de infección por CMV post-trasplante | No | 1 50.0% | 1 4.8% | 3 9.7% | 5 9.3% |
| | Sí | 1 50.0% | 20 95.2% | 28 90.3% | 49 90.7% |
| Total | | 2 100.0% | 21 100.0% | 31 100.0% | 54 100.0% |

Cuadro26 . Asociación del esquema de tratamiento con ganciclovir y la pérdida del injerto por CMV

| | | Tipo de tratamiento con ganciclovir utilizado | | | Total |
|------------------------------------|----|---|--------------|--------------|--------------|
| | | Ninguno | IV | IV más VO | |
| Pérdida del injerto asociado a CMV | No | 2 100.0% | 20 95.2% | 26 89.7% | 48 92.3% |
| | Sí | 0 .0% | 1 4.8% | 3 10.3% | 4 7.7% |
| Total | | 2 100.0% | 21 100.0% | 29 100.0% | 52 100.0% |

En cuanto al tratamiento con valganciclovir, el 100% de los pacientes que recibieron el tratamiento tuvieron recuperación de la infección por CMV, y en ninguno de ellos hubo pérdida del trasplante asociado a CMV (Cuadros 27 y 28).

Cuadro 27 . Asociación del esquema de tratamiento con valganciclovir y la recuperación de la infección por CMV

| | | Esquema de tratamiento VO con valganciclovir | | | | | Total |
|---|----|--|-----------|-----------|------------|-----------|--------------|
| | | Ninguno | 10 mg/kgd | 15 mg/kgd | 20 mg/kgd | 30 mg/kgd | |
| Recuperación de infección por CMV post-trasplante | No | 5 100.0% | 0 .0% | 0 .0% | 0 .0% | 0 .0% | 5 100.0% |
| | Sí | 39 79.6% | 1 2.0% | 3 6.1% | 5 10.2% | 1 2.0% | 49 100.0% |
| Total | | 44 | 1 | 3 | 5 | 1 | 54 |

| | | Esquema de tratamiento VO con valganciclovir | | | | | Total |
|--|----|--|-----------|-----------|------------|-----------|--------------|
| | | Ninguno | 10 mgkgd | 15 mgkgd | 20 mgkgd | 30 mgkgd | |
| Recuperación de infección por CMV post-transplante | No | 5 100.0% | 0 .0% | 0 .0% | 0 .0% | 0 .0% | 5 100.0% |
| | Sí | 39 79.6% | 1 2.0% | 3 6.1% | 5 10.2% | 1 2.0% | 49 100.0% |
| Total | | 44 81.5% | 1 1.9% | 3 5.6% | 5 9.3% | 1 1.9% | 54 100.0% |

Cuadro 28. Asociación de la pérdida del injerto y el esquema de tratamiento VO con valganciclovir

| | | Esquema de tratamiento VO con valganciclovir | | | | | Total |
|------------------------------------|----|--|-----------|-----------|------------|-----------|--------------|
| | | Ninguno | 10 mgkgd | 15 mgkgd | 20 mgkgd | 30 mgkgd | |
| Pérdida del injerto asociado a CMV | No | 38 79.2% | 1 2.1% | 3 6.2% | 5 10.4% | 1 2.1% | 48 100.0% |
| | Sí | 4 100.0% | 0 .0% | 0 .0% | 0 .0% | 0 .0% | 4 100.0% |
| Total | | 42 80.8% | 1 1.9% | 3 5.8% | 5 9.6% | 1 1.9% | 52 100.0% |

DISCUSION

El trasplante renal pediátrico representa alrededor de 10 a 15% del total de receptores de riñón por insuficiencia renal crónica terminal, por lo que se ha reivindicado la prioridad de los niños en las listas de espera y se ha insistido en la donación de vivo relacionado, con el fin de acortar los tiempos de espera y evitar el paso previo por diálisis, ofreciendo ésta alternativa terapéutica en las mejores condiciones para una mayor sobrevida del injerto y del paciente. (24,25).

La relación entre el estatus de riesgo para infección de CMV está dada principalmente por la serología del donador. En todo tipo de trasplante el riesgo más importante es el donador positivo /receptor negativo, con una incidencia de infección del 50 a 60% ; en donador positivo, negativo o desconocido / receptor positivo hay una incidencia de 10 a 20%. En éste estudio se ha observado una incidencia de 40% para D+/R-, 38.18% para D+/R+, 10.9% para D?/R+, 3.6% para D-/R+. Esta diferencia probablemente esté asociada a otros factores como el tipo de inmunosupresión, uso de anticuerpos mono o policlonales, manejo antirechazo, que no fueron motivo de análisis en el presente estudio. (8,12,15,16,17,18).

En las últimas décadas, se observó un incremento de la incidencia de infección virales comparada con las infecciones bacterianas, de éstas el citomegalovirus ocupó un papel importante. Contrariamente, en la presente revisión, se observó una disminución de los casos de CMV desde 1991 al 2007, relacionado con un diagnóstico precoz y un tratamiento profiláctico o preventivo adecuado, secundario a un mejor conocimiento del comportamiento de éste patógeno. (7,8,9).

La comparación de la sobrevida del injerto por presencia/ausencia de infección pos-trasplante por CMV no fue estadísticamente significativa en nuestro estudio, a diferencia de Sageda que encontró en los pacientes con CMV una mayor frecuencia de disfunción del injerto que en los no infestados. (19).

La comparación de la curva de supervivencia del injerto por CMV y al resto de las causas, fue estadísticamente significativa, demostrando al CMV como un agente infeccioso agresivo y rápido, que nos lleva a buscar alternativas profilácticas y preventivas antes que curativas. (19).

Es evidente que la enfermedad citomegálica constituye un problema, su expresión sintomática es pluraliforme, con predominio asintomático hasta en 50%% de los pacientes de todas las series, con fiebre como síntoma clásico (3.6%) y compromiso hematológico en nuestra serie (4.4%).

Finalmente, en este cohorte retrospectivo, se ha observado una asociación directa entre la infección por citomegalovirus post-trasplante renal y la pérdida del injerto en 4 de 6 pacientes trasplantados antes del 2004, tomando en cuenta la disminución de los casos de infección por citomegalovirus a partir de ese año y el inicio de la profilaxis con Valganciclovir a partir del 2006, esperamos se reduzca más su incidencia en los pacientes post-trasplantados en el Servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Anexos

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

REGISTRO HOSPITALARIO

FECHA DE NACIMIENTO

SEXO :

1. Masculino
2. Femenino

EDAD DE DIAGNOSTICO IRCT : años

CAUSA DE IRCT :

1. Desconocida
2. Uropatías malformativas
3. Glomerulonefritis
4. Nefropatía hipertensiva
5. Nefropatía por Ig A o Enfermedad de Berger
6. Nefropatías hereditarias
7. Nefropatía diabética
8. Nefropatía lúpica
9. Otras

FECHA DE 1ER TRASPLANTE

EDAD DEL DONADOR : años

TIPO DE DONADOR :

1. Donador vivo relacionado
2. Donador cadavérico
3. Donador vivo no relacionado

EDAD DEL RECEPTOR : años

PESO DEL RECEPTOR : kg

TALLA DEL RECEPTOR : cm

SEROLOGIA PRETRASPLANTE RECEPTOR :

1. Positivo
2. Negativo

CMV Ig G
CMV Ig M

SEROLOGIA PRETRASPLANTE DONADOR :

1. Positivo
2. Negativo

CMV Ig G
CMV Ig M

STATUS DE RIESGO PARA CMV

1. D+ R+
2. D+ R-
3. D- R+
4. D? R+
5. D? R-
6. D- R -
7. D? R?

PRESENTACION CLINICA

Primoinfección
Reactivación
Síndrome
Enfermedad

MANIFESTACIONES CLINICAS

METODOS DIAGNOSTICOS

TRATAMIENTO

SOBREVIDA DEL INJERTO

PERDIDA DEL INJERTO

MUERTE DEL PACIENTE

Referencias

1. Gordillo PG: Nefrología Pediátrica 1996; 429-464, Mosby-Doyma.
2. Owen, Pereira, Sayegh: Diálisis and Transplantation,
3. Luque GP, Peri CL, Corral MJ: Generalidades del trasplante renal pediátrico. Arch. Esp. Urol. 2005; 58, 6: 553-562.
4. Martín P , Errasti P : Trasplante renal. An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (Supl. 2): 79-92.
5. Medeiros DM, Romero NB, Valverde RS, Delgadillo R, Varela FG, Muñoz AR : Trasplante renal en pediatría. Rev Invest Clin 2005; 57 (2): 230-236.
6. Poquet JJ, Borrego HM, Piedra SF, Gangoso FA, Ambit AM: Consideraciones terapéuticas y económicas del trasplante renal. Farm Hosp 1995; 19 (1): 11-15.
7. Ubeda A: Trasplante renal: complicaciones médicas. Clinicas Urológicas Complutense, 1992; 113-131. Edit. Complutense.
8. Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. NEJM, 1998; 338 (24): 1741-1751.
9. Soave M: Prophylaxis Strategies for solid organ transplantation. CID, 2001; 33 (Suppl 1): S26-31.
10. Peterson PK, Balfour HH, Marker SC, Fryd DS, Howard RJ, Simmons RL : Citomegalovirus disease in renal allograft recipients: A prospective Study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. Medicine, 1980; 59 (4): 283-299.
11. Owen, Pereira, Sayegh: Diálisis and Transplantation. Chapter 32. 584-593.
12. Orellana FR, Almirall DJ, Andreu NJ : Nefropatía asociada a infecciones víricas. Rev Esp Patol 2002; 35 (2): 177-186.
13. Yuste JR, Pozo JL, Azanza JR: Infecciones más comunes en el paciente trasplantado. An Sist Sanit Navar , 2006; 29 (Supl 2):175-205.
14. Arias RM : Epidemiología, impacto y manifestaciones clínicas de la infección por CMV en el trasplante renal. Servicio trasplante renal Hospital Universitario Marquez de Valdecilla, Santander.
15. Cano SF, Rosati MP, Pinto SV, Quiero X, Lagos RE y cols. : Trasplante renal en Pediatría, una década de experiencia multicéntrica. Rev Chil pediatr.:2001; 72 (6).
16. <http://archivosdemedicina.com>
17. Barba EJ: Citomegalovirus y trasplante renal: una combinación peligrosa. Rev Mex Patol Clin, 2006; 53 (1):52-61.
18. Resik AS, Enamorado CA, Kouri CV, Suarez MC, garcia IS : Monitoreo de la infección por CMV en pacientes con trasplante renal: primera experiencia en Cuba. Rev Cubana Med Trop, 2000; 52 (3): 203-210.
19. Borroto DG, Barceló AM, Guerrero DC: Infección por CMV en pacientes con injerto renal. Rev Cubana Med 2003; 42 (4):1-8.
20. Bordils A, Molina JM, Córdova J,ramos D y cols. : Carga viral y antigenemia de CMV en al monitorización dwe la profilaxis con valganciclovir en pacientes con trasplante renal. Rev Esp Quimioterap, 2005; 18 (3): 226-229.

21. Costa SCB, Miranda SRP, Alves G, Rossi CL, Figueredo LTM, Costa FF: Detection of cytomegalovirus infections by PCR in renal transplant patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1999; 32: 953-959.
22. Lopau K, Grsner A, Wanner C: Efficacy and safety of preemptive anti-CMV therapy with valganciclovir after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2007, 21: 80-85.
23. Potter D, Feduska N, Melzer J, Garovoy M, Hpper S, Duca R, Salvatierra O: Twenty years of Renal Transplantation in children. *Pediatrics*, 1986; 77 (4): 465-470.
24. Palacios JM, Rosati P, Lagos E, Hevia P, Rodriguez S, Jimenez O, Turu I, Cuevas K: *Rev. Chilna de Cirugía*, 2005; 57 (6): 483-488.
25. Luque A, Rementería MC, Fernandez A, Morales MD, Izquierdo I, Canals MJ, Galarón P, Moreno M: Trasplante renal en niños. Balance de 15 años de experiencia.. *Nefrología*, 1995; XV (3): 58-70.