



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

CORRELACIÓN DE LA CARGA VIRAL DE
CITOMEGALOVIRUS CON SIROLIMUS EN
PACIENTES CON TRASPLANTE DE ÓRGANO
SÓLIDO.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. JUAN CARLOS MEJÍA MARTÍNEZ



DIRECTOR DE DE TESIS
Dra. Briceida López Martínez

ASESOR METODOLÓGICO
M.C. Herlinda Reyes Pérez

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE MEDICINA DIVISI3N DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE M3XICO FEDERICO G3MEZ

**CORRELACI3N DE LA CARGA VIRAL DE CITOMEGALOVIRUS CON
SIROLIMUS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE 3RGANO S3LIDO**

TESIS

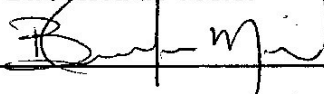
QUE PARA OBTENER EL T3TULO DE

PEDIATR3A

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS MEJ3A MART3NEZ

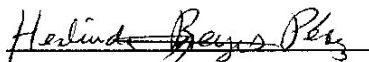
Directora de Tesis:



DRA. BRICEIDA L3PEZ MART3NEZ

Jefe del Departamento de Laboratorio Central
Hospital Infantil de M3xico Federico G3mez

Asesor Metodol3gico:



M.C. Herlinda Reyes P3rez

INDICE

INDICE	3
ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

El Trasplante de órganos sólidos es una opción viable para el tratamiento de enfermedades infantiles que dan lugar a una insuficiencia orgánica terminal. De acuerdo con la Red de Obtención de Órganos y Trasplantes (OPTN), 1964 pacientes pediátricos (menores de 18 años) recibieron un trasplante de órganos en los EE.UU. durante el año 2008, que representó el 7,6% de todos los trasplantes realizados en los EE.UU. La mayoría de estos trasplantes fueron de riñón (n = 773), seguido por el de hígado (n = 613) y los trasplantes de corazón (n = 365). Aunque los trasplantes intestinales fueron los más comunes (n = 93), los niños representaron el 75,6% de todos los trasplantes intestinales realizados en los EE.UU. en 2008. Sin embargo los problemas principales en el paciente sometido a trasplante de órgano sólido son el rechazo y las infecciones principalmente por cytomegalovirus (CMV) (Cuellar-Rodríguez 2005; Schonkler KS, 2010).

INTRODUCCIÓN:

El citomegalovirus o herpesvirus humano 5 (CMV), fue aislado de glándulas salivales y de los riñones de niños motivo por el cual al inicio se le llamó “virus de las glándulas salivales” (Smith MG, 1956), posteriormente se le denominó citomegalovirus (Craig JM et al 1960) en relación a las inclusiones citomegálicas típicas que produce la invasión en las células. Y ya a mediados de los 60’s se reporta la mononucleosis por CMV y se describe por primera vez el aislamiento de

CMV en un receptor de trasplante renal (Klemola E et al, 1965, Brennan DC, 2001; Ho 2008)

El CMV pertenece al género Herpesvirus y a la familia Herpesvirinae, el herpes virus humano se divide en 3 subfamilias: α -herpesvirinae que incluye al herpes simple humano (HSV) 1, 2 y al virus de la varicela zoster. El β -herpesvirinae incluye al CMV, herpes virus humano 6 (HHV-6) y al herpes virus humano 7 (HVH-7). Y el γ -herpesvirinae incluye al virus Epstein Barr (EBV) y al herpes virus humano 8 (HVH 8) (Brennan DC 2001).

El CMV posee un genoma que consta de una doble cadena de ADN de 230 Kb dividido en dos regiones de tamaño desigual: única y corta (UL y US, respectivamente), las cuales se encuentran flanqueadas por secuencias repetidas. El virión tiene un diámetro de 150 a 200 nm y es icosaédrico. La expresión de los genes inmediatamente tempranos codifican para proteínas no estructurales, las cuales aparecen en el núcleo de una a tres horas después de la infección y permanecen presentes de forma latente. Los productos de los genes tardíos codifican para proteínas estructurales virales, apareciendo en el núcleo y citoplasma seis a 24 horas después de la síntesis de ADN. El ADN está rodeado por tres capas: un tegumento, una cápside con 162 proteínas (capsómeros) y una envoltura externa. La cápside encierra los tegumentos consistentes de tres fosfoproteínas: pp150, pp65 y pp71.

La envoltura contiene lipoproteínas y las menores 33 proteínas estructurales, algunas de las cuales son glicosiladas. Estas glicoproteínas determinan la cepa del citomegalovirus y consisten en tres distintas familias de complejos

glicoproteicos, gcl, gcll y gclll, las cuales son utilizadas por el virus para la penetración celular y formar el blanco para los anticuerpos neutralizantes. Los principales reservorios del citomegalovirus son los fibroblastos, las células mieloides y las endoteliales. (Crough T et al 2009)

EPIDEMIOLOGIA:

La infección causada por CMV es común que afecte a la mayoría de la población y una enfermedad asociada a este es un evento excepcional en individuos normales sin embargo en los pacientes inmunocomprometidos tales como receptores de órganos el CMV puede provocar resultados indeseados.

Población General:

El CMV infecta a los humanos de todas las edades, aunque el pico de adquisición viral en la población general ocurre en la edad temprana (Carlstrom G 1970, Sia G 2000). En esta población la infección primaria ocurre por contacto directo vía fluidos corporales tales como saliva, lagrimas, orina, heces, semen y leche materna.

Infantes y niños:

Los infantes pueden adquirirla vía placentaria (consecuencia de viremia materna) o por la leche materna.

En la niñez posterior el contacto físico cercano facilita la transmisión (un ejemplo sería en los centros cuidado, la transmisión a otros niños y a adultos susceptibles (Adler SP 1989, 1991, Sia G 2000, Barba 2006).

Población trasplantada:

En esta población se observan 3 tipos de infección por CMV:

Infección primaria: es la infección que se desarrolla en individuos CMV-seronegativos quienes reciben transfusiones o trasplante de un órgano provenientes de un donador CMV-seropositivo (la mayoría de las infecciones primarias en pacientes trasplantados son debidas al órgano trasplantado).su frecuencia depende de la susceptibilidad y de disponibilidad de una fuente de trasmisión. Su frecuencia es de 40 a 60% de los pacientes (Hibberd, P. L., et al 1992, Ho 2008; Helanterä I, 2010).

Infección secundaria o reactivación de la infección: ocurre cuando hay una reactivación postrasplante de un virus endógeno en un receptor CMV-seropositivo (Sia IG 2000; Wang Song AT et al., 2006)

La superinfección o reinfección: ocurre en un huésped CMV-seropositivo quien reciben células y/o un órgano de un donador seropositivo, reactivándose el virus latente presente en el órgano o se re infectándose con una nueva cepa de CMV.

No es posible distinguir una reactivación de una superinfección sin embargo hay indicios que la reinfección es más frecuente (Chou 1989, Sia IG et al 2000; Ho 2008).

La infección por citomegalovirus después del trasplante es una causa significativa de incremento en la morbilidad y mortalidad de esta población. La incidencia varía de 30 a 85%, dependiendo del órgano trasplantado y del grado de inmunosupresión. La enfermedad sintomática por citomegalovirus ocurre en receptores de: riñón (8 a 32%), hígado (22 a 29%), corazón (9 a 35%).intestino delgado (22%), riñón-páncreas (50%) y corazón-pulmón (39 a 41%). La incidencia varía de 30 a 85%, dependiendo del órgano trasplantado y del grado de inmunosupresión. La enfermedad sintomática por citomegalovirus ocurre en receptores de: riñón (8 a 32%), hígado (22 a 29%), corazón (9 a 35%).intestino delgado (22%), riñón-páncreas (50%) y corazón-pulmón (39 a 41 (Sia IG, 2000; Brennan DC, 2001; Cuellar-Rodríguez J, 2005; Razonable RR, 2008).

PATOGENESIS:

En la patogénesis de la infección por citomegalovirus se debe tener en cuenta: la activación del virus latente, la diseminación sistémica del virus activo que se replica y el control del virus, fundamentalmente mediante las células T citotóxicas ligadas al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), específicas contra él. Este último aspecto es vital en los pacientes con trasplante (Crought 2009)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

1. Las consecuencias de la infección por CMV en TOS pueden ser agrupadas en 4 categorías (Sia IG 2000):
2. El CMV causa una variedad de síndromes y enfermedades infecciosas producidas por el virus mismo.

3. El CMV está asociado con un estado de inmunosupresión aumentado más allá de aquel causado por los fármacos inmunosupresores administrados (lo cual podría explicar la frecuente asociación de CMV con otros procesos infecciosos).

4. La infección con CMV se ha asociado con disfunción del órgano trasplantado.

5. La infección por CMV ha sido asociada con supervivencia disminuida entre los receptores de trasplante.

EFFECTOS DE LAS INFECCIONES DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE ORGANOS SÓLIDOS (Corona 2007, Razonable RR 2008) :

1. EFECTOS CLÍNICOS

a) Efectos clínicos directos:

- Síndrome viral por CMV
- Enfermedad en el órgano blanco
 - *Gastrointestinales*
 - *Hepáticas*
 - *Pulmonares*
 - *Oculares*
 - *Renales*
 - *Cardiovasculares*
 - *Neurológicas*
 - *Cutáneas*
 - *otras*
- Infecciones congénitas
- Fatiga
- Disfunción y rechazo del injerto

b) Efectos clínicos indirectos:

- Sobrevida y disfunción del injerto
- Diabetes de nuevo inicio en el postrasplante
- Vasculopatías

2. EFECTOS NO CLÍNICOS

Incremento de la estancia y costos de hospitalización

3. RECURRENCIA DE LA INFECCIÓN

El porcentaje de recaída de CMV en trasplante hepático y renal (Sia IG 2000, Aranda Verástegui F 2002, Corona 2007)

4. INMUNIDAD CELULAR AFECTADA

CD8 y CD4 producen citosinas con efecto antiviral como el interferón γ (IF- γ), el factor- α de necrosis tumoral (FNT- α) y la interleucina 2 (IL-2). Cuando hay daño a la inmunidad celular se favorece la reactivación de virus como CMV (Sester M et al., 2002, Corona 2007).

TERAPIA INMUNOSUPRESORA:

Reducir al mínimo el riesgo de infecciones es la estrategia más importante para disminuir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes trasplantados. Esto se logra mejor mediante la individualización de la terapia de inmunosupresión para equilibrar el riesgo de infecciones y rechazos y aunque en los últimos 25 años ha habido avances significativos en el desarrollo de inmunosupresores, incluyendo ciclosporina, tacrolimus (TAC), micofenolato (MMF) y sirolimus (SIR) (este último a investigar en este trabajo), y otros nuevos agentes, el factor que más contribuye al

riesgo de infecciones en pacientes sometidos a TOS es el tipo de inmunosupresión utilizada. Aun ahora pesar de la diversidad de inmunosupresores no se ha encontrado un balance entre una terapia que prevenga el rechazo y que a su vez preserve la capacidad del sistema inmune para combatir o prevenir los diversos procesos infecciosos. Todos los fármacos inmunosupresores se relacionan a un mayor riesgo de infecciones, pero el riesgo es diferente en los diferentes tipos de inmunosupresión. La cuantificación de los niveles de inmunosupresores en sangre y la cuantificación de la carga viral son un componente importante para conocer la relación de CMV e inmunosupresores en pacientes con TOS; sin embargo no existen reportes que establezcan una correlación cuantitativa entre las concentraciones de dichos inmunosupresores y la carga viral de CMV.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El trasplante renal constituye actualmente la terapia más efectiva para el tratamiento de muy diversas patologías renales irreversibles. El éxito logrado en el transcurso de las últimas dos décadas en la supervivencia de receptores e injertos ha dependido en gran medida del desarrollo y uso clínico de fármacos inmunosupresores de probada eficacia.

El sirolimus es el inmunosupresor que se está utilizando en el programa de transplante de órganos sólidos para el manejo del rechazo del transplante; siendo una de las consecuencias la presencia de infecciones oportunistas como la infección por citomegalovirus, que puede llevar a la pérdida del órgano trasplantado. Por lo anterior es necesario cuantificar los niveles de sirolimus y correlacionar con la carga viral del citomegalovirus

JUSTIFICACIÓN.

No existen estudios donde se documente una relación cuantitativa entre el nivel sérico de los inmunosupresores y la carga viral de CMV en sangre total y en plasma. Por lo tanto, el motivo de este estudio es describir la correlación existente entre el nivel sérico del inmunosupresor sirolimus y la carga viral de CMV en pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA PRINCIPAL

¿Cuál es la correlación cuantitativa entre la carga viral de CMV y los niveles séricos de Sirolimus en pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos?

HIPÓTESIS.

NULA

No hay una relación cuantitativa de la carga viral de CMV con el aumento o disminución de los niveles séricos de sirolimus en pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos.

ALTERNA

Hay una relación cuantitativa de la carga viral de CMV con el aumento o disminución de los niveles séricos de sirolimus en pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- •Describir la correlación de los niveles de sirolimus y la carga viral del CMV en pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Cuantificar los niveles séricos de sirolimus en pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos.
- Cuantificar en plasma y sangre total la carga viral de CMV por PCR en tiempo real en pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos.
- -Correlacionar la carga viral de CMV obtenida por PCR en tiempo real con los niveles séricos de Sirolimus en pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Estudio:	Observacional
Método de observación:	Transversal
Tipo de análisis:	Analítico y cuantitativo

POBLACIÓN

Toda Población pediátrica atendida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con algún tipo de trasplante de órgano sólido y que se encuentren en tratamiento inmunosupresor con sirolimus.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes con las siguientes características:

Criterios de Inclusión

- Pacientes con algún trasplante de órgano sólido.
- Pacientes en tratamiento con Sirolimus.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con niveles indetectables de fármaco en sangre

VARIABLES

VARIABLE(S) INDEPENDIENTES:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Nivel Sérico de Sirolimus en sangre

VARIABLE(S) DEPENDIENTES:

- Carga viral de CMV en sangre total.
- Carga viral en CMV en plasma.

DEFINICIONES OPERACIONALES

PESO:

Definición operacional: resultado numérico en kilogramos y gramos obtenido de la medición en báscula del paciente al estar sin zapatos y con la menor cantidad de ropa posible.

Categoría: cuantitativa continua.

Unidad de medición: kilogramos.

SEXO:

Definición operacional: es el conjunto de características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres, y en otras especies animales en machos y hembras.

Categoría: cualitativa nominal.

EDAD:

Definición operacional: La edad (o edad biológica) es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.

Categoría: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Años

NIVEL SÉRICO DE SIROLIMUS EN SANGRE:

Definición operacional: Es la concentración del Sirolimus en sangre total

Categoría: cuantitativa continua.

Unidad de medición: ng/ml

NIVEL DE CARGA VIRAL DE CMV EN PLASMA Y SANGRE TOTAL.

Definición operacional: es la detección del genoma viral de CMV y la amplificación de copias por medio del método de PCR en tiempo real, en plasma y sangre total.

Categoría: Cuantitativa continua

DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Se realizó la detección y cuantificación del CMV en sangre periférica y plasma por medio de PCR-TR.

Se utilizaron 3 mL de sangre periférica anticoagulada con EDTA. Se separó una alícuota de 400 µL de sangre periférica. La muestra restante se centrifugó a 3 000 rpm por 10 minutos y se tomó una alícuota de 400 µL de plasma. Para la extracción de ADN se utilizó el equipo MagNA Pure Compac®, con un juego de reactivos Magna Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche Molecular Diagnostics). Se utilizaron los programas de extracción de ADN a partir de 400 µL de sangre periférica, con un volumen de elusión de 200 µL, y el programa de ácidos nucleicos totales a partir de 400 µL de plasma, con un volumen de elusión de 100 µL. Para la detección y cuantificación del CMV se amplificó un fragmento de 166 pb del genoma utilizando un diseño de la compañía TIB MOLBIOL y el equipo LightCycler®; como control positivo interno se utilizó un juego de iniciadores y una sonda que amplifica un fragmento de 278 pb. La mezcla de reacción se llevó a un volumen final de 20 µL, utilizando 5 µL de ADN extraído de cada una de las muestras. Las mezclas de reacción fueron sometidas a un programa de desnaturalización de la muestra y activación de la enzima a una temperatura de 95 °C por 10 minutos, seguido de un programa de 50 ciclos de amplificación por 5 seg a 95 °C, 10 seg a 60 °C, 15 seg a 72 °C. Después, una curva de desnaturalización para identificar el producto de la PCR derivado del ADN del CMV, con un programa de 1 ciclo por 20 seg a 95 °C, 20 a 40°C y 0 seg a 85°C, con un incremento de la temperatura de 0.2 °C seg y en modo de adquisición de fluorescencia continua. En todos los casos se siguieron las instrucciones del fabricante (Roche Molecular Diagnostics).

Se realizó la detección y cuantificación de sirolimus en sangre total mediante el pretratamiento manual utilizando 150 µL de cada muestra de sangre total a la que se le añadió 300 µL de reactivo precipitante (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent, Abbott Laboratories) tapando el tubo y colocándolo en un agitador de tubos tipo Vortex, durante 10 segundos para luego colocarlo en un bloque calefactor (Termoblock) ajustado a 42 °C, se incubó durante 10 minutos centrifugando posteriormente por 7 minutos. Se destaparon los tubos, vertiendo el sobrenadante en el tubo de de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores (1P06-01) agitando estos por 30 segundos en el Vortex. Una vez hecho esto, se colocaron en los segmentos para ser leídos en el equipo ARCHITECT. En todos los casos se siguieron las instrucciones del fabricante. (inserto Abbott). El equipo emitió los resultados de concentración en ng/ml.¹¹

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones del estudio es la utilización simultánea de otros fármacos inmunosupresores y la individualización de los fármacos y dosis en cada uno de los pacientes, por lo tanto, el nivel de inmunosupresión es variable.

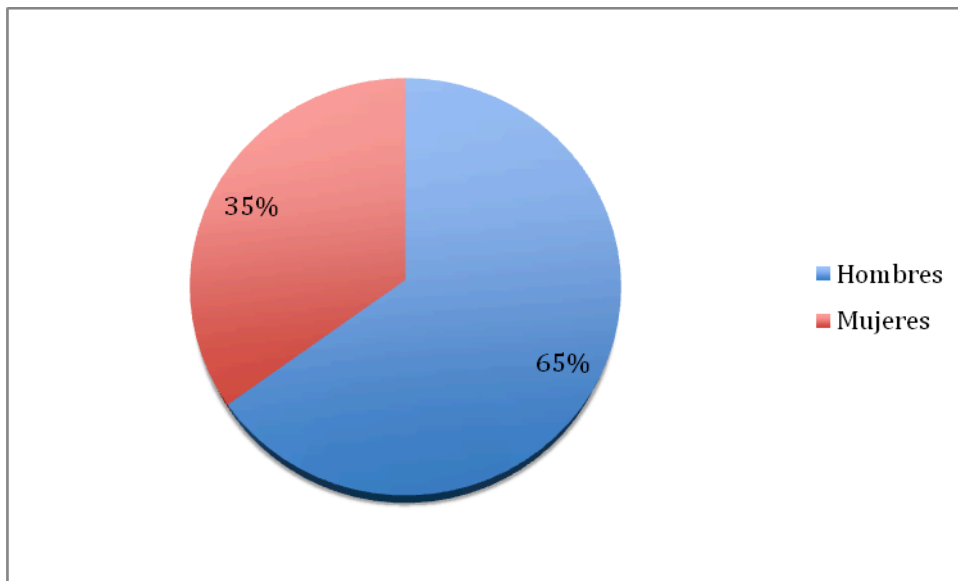
Otras limitaciones del estudio:

- Tamaño de muestra que se tiene para la cuantificación de Sirolimus en suero.
- Ser un estudio ambispectivo
- Análisis de la correlación de supervivencia del injerto.

RESULTADOS.

El estudio se realizó en el Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo comprendido entre Mayo del 2011 a Junio del 2012. Se estudiaron 34 pacientes con trasplante renal, a los cuales se les cuantificaron los niveles de sirolimus, realizando 135 determinaciones para el grupo, incluyendo en este estudio solo a 20 pacientes a los que se cuantificó la carga viral para citomegalovirus por PCR en tiempo real. El 35% (7) de los pacientes fueron del sexo femenino y 65%(13) del sexo masculino (figura 1), el promedio de edad fue de 17 ± 3.62 años.

Figura 1. Distribución en porcentaje por edad.



Los niveles de sirolimus fueron detectados en sangre total encontrando la media 18.41 ± 8.51 ng/ml con intervalos de 8.3 a 33.52 ng/ml.

La carga viral para citomegalovirus se realizo por PCR en tiempo real en sangre total y en plasma; de los 20 pacientes estudiados el 35%(n=7) fueron positivos para la carga viral en plasma y 45%(n=9) positivos en sangre total, en tanto que los negativos para plasma y sangre total del CMV fueron 35%(n=13).

Los resultados de la carga viral para CMV se correlacionaron con los niveles de SIR. Utilizando la fórmula de correlación de PEARSON, encontrándose una $r=0.81$ y 0.74 para carga viral en sangre total y en plasma respectivamente (figura 2-3).

Figura 2. Correlación entre el número de copias de CMV y los niveles de Sirolimus en sangre total

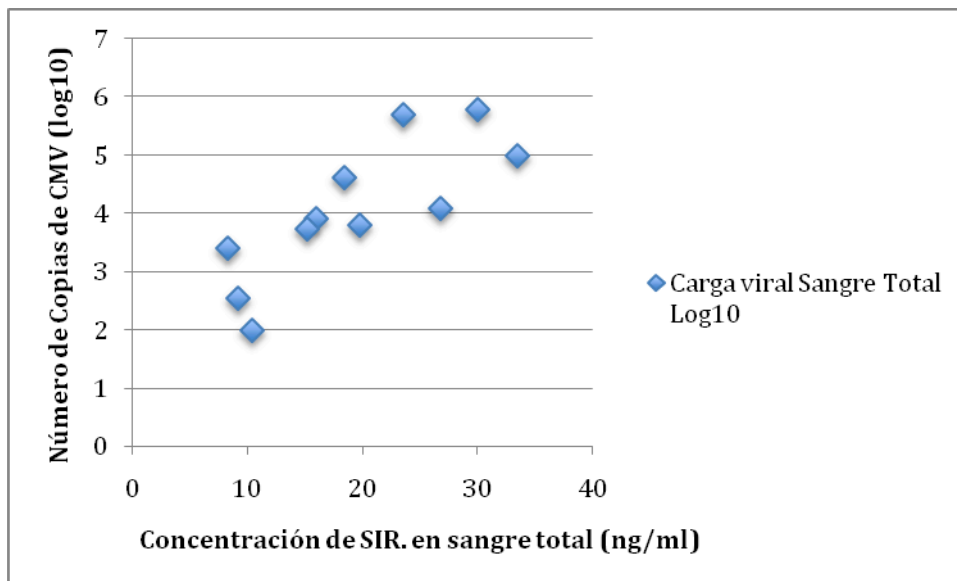
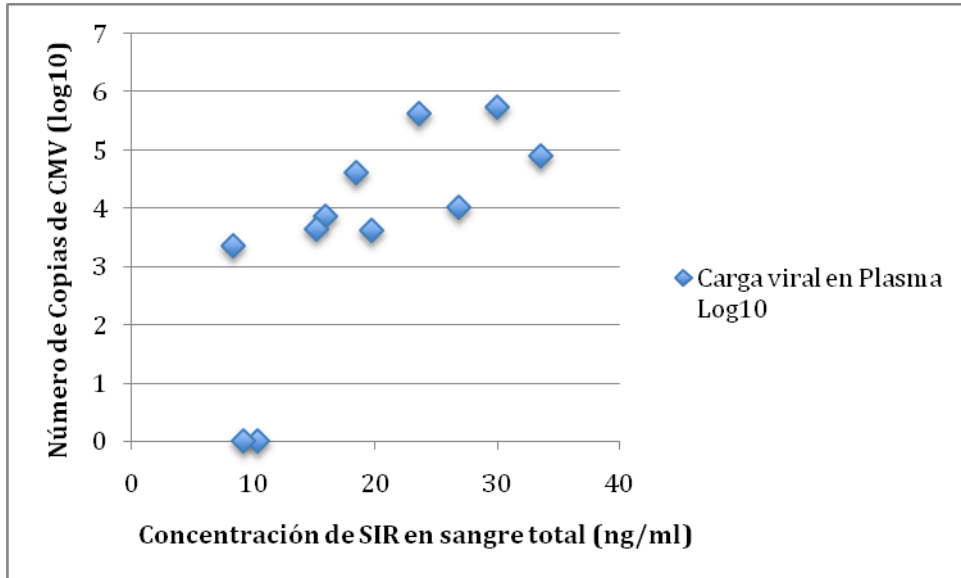


Figura 3. Correlación entre el número de copias de CMV en plasma y los niveles de Sirolimus en sangre total.



Del grupo de pacientes estudiados se encontró que 65% (n=13) con niveles de sirolimus fueron negativos en la investigación de la cuantificación de la carga viral para CMV con una media de niveles de sirolimus de 8.08 ± 3.14 . En los pacientes que presentaron una carga viral positiva para CMV tenían los niveles de sirolimus en una media de 17.16 ± 8.74 ng/ml con intervalos de 5.69 a 33.52 ng/ml. Los pacientes estudiados tienen una media postrasplante de 5 ± 4.5 años, intervalo de 3 a 15 años, El 44.4% presentó rechazo celular del trasplante.

La figura 5 muestra el grupo de pacientes positivos para la carga viral de CMV y los niveles de sirolimus así como al grupo de pacientes que fueron negativos.

Figura 4. Concentración de Sirolimus y la carga viral de CMV en plasma (Log10).

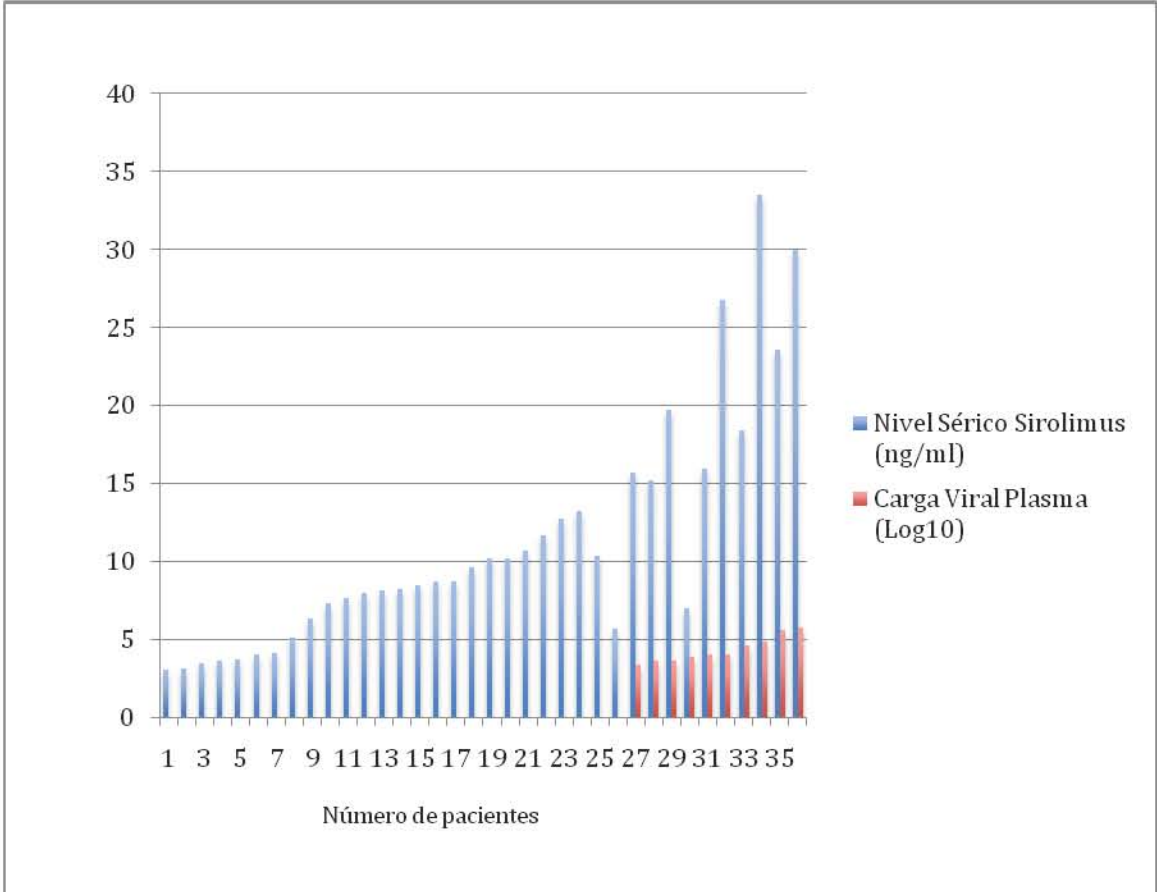


Figura 5. Tabla comparativa entre el nivel sérico de Sirolimus y la carga viral de CMV en sangre total (Log10).

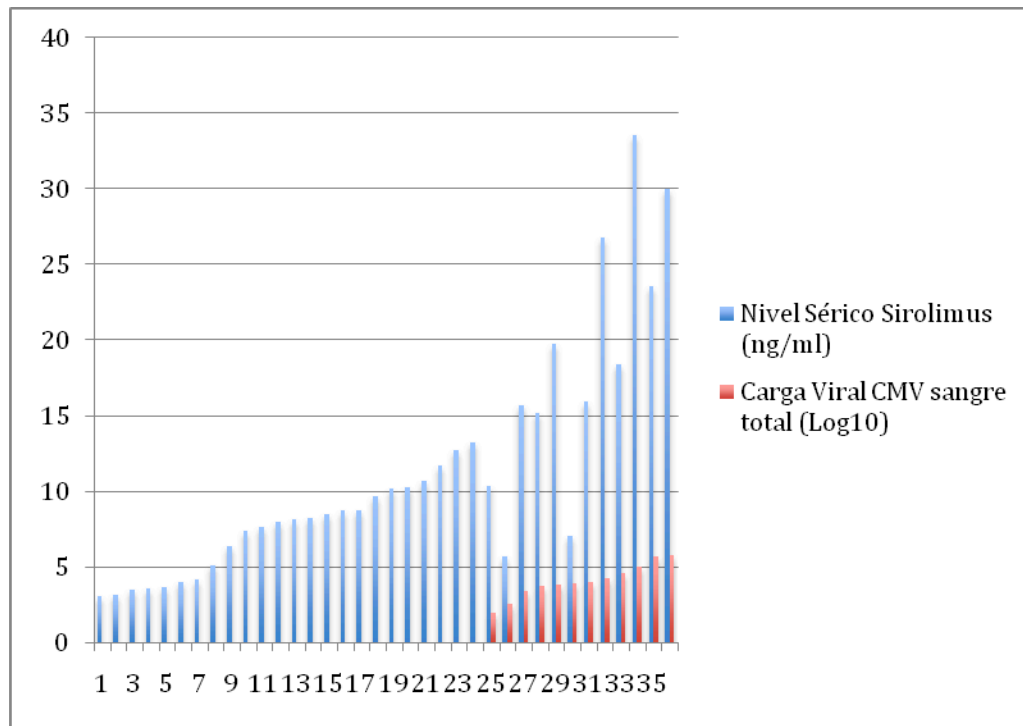


Figura 6. Tabla comparativa entre los pacientes positivos para carga viral de CMV en sangre total y el nivel sérico de Sirolimus en ng/ml.

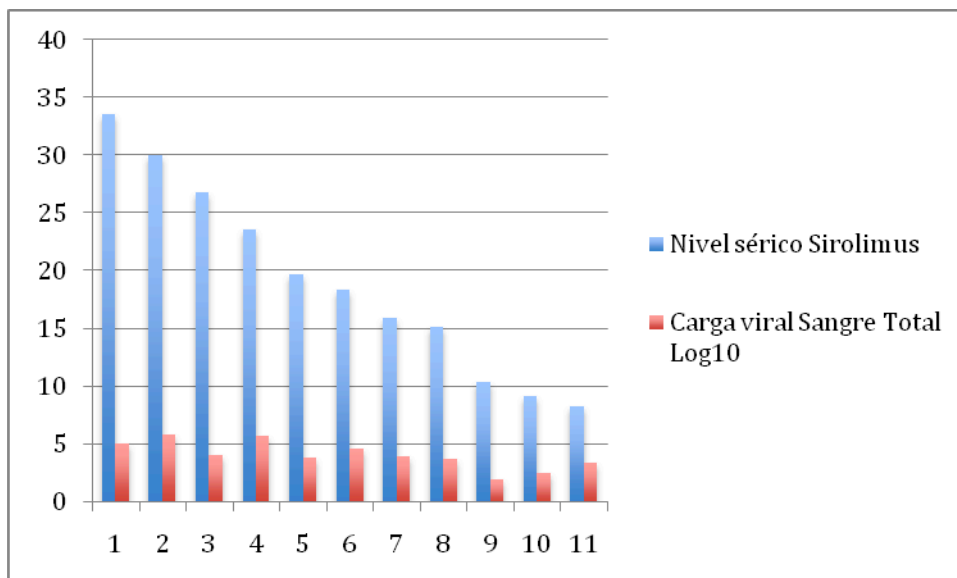
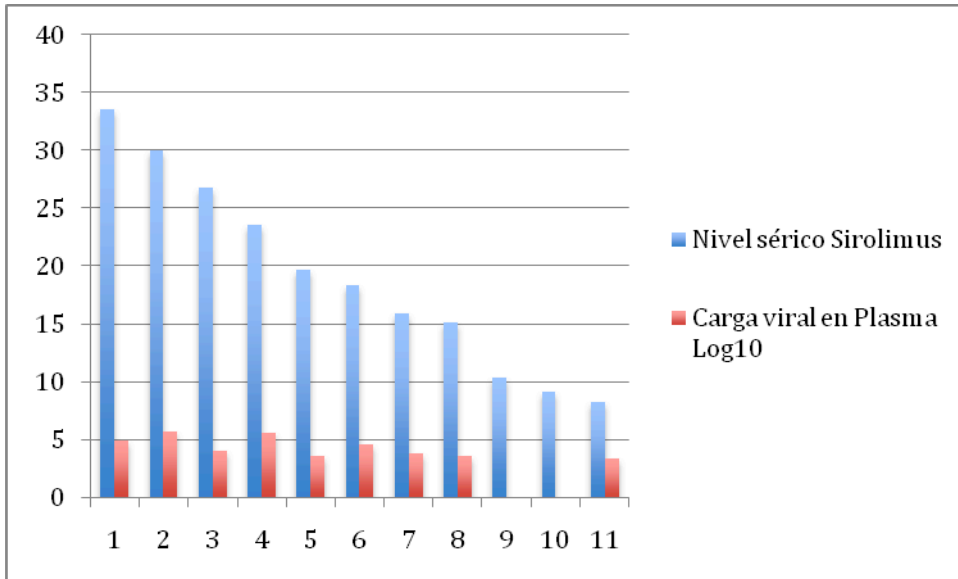


Figura 7. Tabla comparativa entre los pacientes positivos para carga viral de CMV en plasma y el nivel sérico de Sirolimus en ng/ml.



DISCUSIÓN

Se ha descrito en la literatura la presencia de la infección por citomegalovirus y la inmunosupresión por fármacos inmunomoduladores en receptores de trasplante renal, situación que es controlada por el seguimiento de los receptores de órgano sólido a través de la cuantificación en suero de los niveles de sirolimus, tacrolimus u otro inmunosupresor.

El seguimiento de los pacientes transplantados a través de la cuantificación de los inmunosupresores ha permitido el control de las infecciones asociadas a la inmunosupresión como es el caso de la infección por CMV y la infección por Epstein Barr.

Es esperado que la inmunosupresión controlada evite las infecciones postrasplante, sin embargo la única forma de medir la inmunosupresión es a través de la cuantificación del sirolimus por lo que consideramos necesario correlacionar la carga viral del CMV y los niveles del inmunosupresor.

En nuestros resultados encontramos que existe una correlación entre los niveles séricos de Sirolimus y la carga viral de citomegalovirus ($r= 0.81$ en sangre total y $r=0.74$ en plasma, observándose copias en sangre total y plasma encontrando una correlación importante en ambos grupos.

Se observó también que algunos pacientes presentaron carga viral positiva a pesar de estar en niveles séricos para la edad, entre ellos; 10.38, 5.69, 7.01 ng/ml respectivamente, el resto se encontraba con carga viral positiva con niveles séricos de Sirolimus por arriba de valores de referencia (5-15 ng/dl).

Cabe aclarar que esta correlación se encontró en pacientes que tenían la dosis indicada del inmunosupresor, sin embargo consideramos que es necesario el estudio de la inmunosupresión de forma directa a través de otros estudios de laboratorio.

CONCLUSIONES

El seguimiento de los pacientes postransplantados ha permitido una mayor supervivencia de los injertos, uno de los factores relacionados con esta tarea es la cuantificación del inmunosupresor administrado y la detección oportuna de infecciones por citomegalovirus entre otras.

Por lo anterior es importante una estrecha vigilancia de los niveles de Sirolimus así como la carga viral del citomegalovirus, esto permitirá investigar en los pacientes datos sugestivos de afección a órgano blanco e iniciar tratamiento contra CMV, se observó en este estudio que niveles séricos por arriba de 5 ng/ml se pueden encontrar copias de CMV detectables por el método de PCR en tiempo real.

Es importante informar que este trabajo es un estudio de exploración y correlación de estudios de laboratorio, sin embargo consideramos que es necesario trabajar con los médicos tratante para ampliar la base de datos y evitar sesgos de interpretación clínico-laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Schonder KS, Mazariegos GV, Weber RJ. Adverse effects of immunosuppression in pediatric solid organ transplantation. *Paediatr Drugs*. 2010; 12(1): 35-49
2. Ho Monto. The history of cytomegalovirus and its diseases *Med Microbiol Immunol* (2008) 197:65–73
3. Smith MG. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956 Jun;92(2):424-30.
4. Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1957 Jan;94(1):4-12.
5. Klemola E, Kaarianinen L: Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J*. 1965 Nov 6; 2(5470):1099-102.
6. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Apr; 12(4):848-55. Review.
7. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jan;22(1):76-98.
8. Li H, Dummer JS, Estes WR, Meng S, Wright PF, Tang YW. Measurement of human cytomegalovirus loads by quantitative real-time PCR for monitoring clinical intervention in transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2003 Jan;41(1):187-91.
9. Hibberd, P. L., N. E. Tolkoff-Rubin, A. B. Cosimi, R. T. Schooley, D. Isaacson, M. Doran, A. Delvecchio, F. L. Delmonico, H. Auchincloss, and R. H. Rubin. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation*. 1992; 53:68–72.
10. Chou, S. W.. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus strains from individual organ donors. *J. Infect. Dis*. 1989; 160:11–15.

11. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev. 2000 Jan;13(1):83-121.
12. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors. Transplant Proc. 2012 Apr;44(3):694-700.
13. Helanterä I, Kyllönen L, Lautenschlager I, Salmela K, Koskinen P. Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis. Am J Transplant. 2010 Sep;10(9):2026-32.
14. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. Drugs. 2010 May 28;70(8):965-81.
15. Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. Transplantation. 2003 Jun 15;75(11):1853-8.
16. Carlstrom G., B Jalling. Cytomegalovirus infections in different groups of pediatric patients. Acta Paediatr Scand. 1970; 59: 303-9.
17. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rate among day-care workers. N Engl J Med. 1989; 321: 1290-96.
18. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. Pediatr Infect Dis J. 1991; 10: 590-94.
19. Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: Current concepts and challenges. World Gastroenterol. 2008 Aug 21; 14(31): 4849-60.
20. Lauwson CA. Cytomegalovirus after kidney transplantation: a case review. Progress in Transplantation. 2005; Jun 15(2): 157-60.
21. Cuellar Rodríguez J, Sierra-Madero JG. Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. Rev Invest Clín 2005; 57(2): 368-80.
22. Aranda Verastegui A, Alberú J, Soto Ramírez LE, González Aguirre H. efectividad de la terapia anticipada con Ganciclovir en receptores de

trasplante renal de alto riesgo D+/R- para desarrollo de enfermedades por cytomegalovirus. *Rev Invest Clin* 2002; 54(3): 198-203.

23. Sester M, Sester V, Gärtner BC, Girndt M, Meyerhans A, Köhler H. Dominance virus specific CD8 T cells in human primary cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 2577-84.

24. Bosch W, Heckman MG, Pungpapong S, Diehl NN, Shalev JA, Hellinger WC. Association of cytomegalovirus infection and disease with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation*. 2012 Apr 15;93(7):723-8.