

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA



DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

**“ EXPERIENCIA CON LA PROFILAXIS DE VALGANCICLOVIR ORAL EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN RIESGO DE INFECCION POR
CITOMEGALOVIRUS. ”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA LA

DRA. MARÍA DOLORES CAMARGO MUÑIZ

ASESORES

Dr. Simón Ojeda Durán
M en C Dr. José Alberto Tlacuilo Parra

Guadalajara, Jal.

Febrero del 2012.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA



DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

**“ EXPERIENCIA CON LA PROFILAXIS DE VALGANCICLOVIR ORAL EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN RIESGO DE INFECCION POR
CITOMEGALOVIRUS. ”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA LA

DRA. MARÍA DOLORES CAMARGO MUÑIZ

ASESORES

Dr. Simón Alfonso Ojeda Durán
M en C Dr. José Alberto Tlacuilo Parra

Guadalajara, Jal.

Febrero del 2012.

INDICE

I. AGRADECIMIENTOS	4
II. RESUMEN ESTRUCTURADO	5
III. ANTECEDENTES.....	6
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
IV. JUSTIFICACION.....	12
V. OBJETIVOS.....	134
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
VII. RESULTADOS.....	20
VIII. DISCUSION.....	22
IX. CONCLUSIONES.....	24
X. BIBLIOGRAFIA.....	25
XI. ANEXOS	28
a. Tabla 1	29
b. Tabla 2	30
c. Tabla 3	31
d. Tabla 4	32
e. Tabla 5	33
f. Tabla 6	34
g. Tabla 7.....	35
h. Figura 1	36
i. Figura 2.....	37

AGRADECIMIENTOS

A Dios, cuya presencia se ha manifestado en mi vida desde el primer día de mi existencia, y en quien he encontrado la fuerza para recorrer este largo camino.

A mi familia.

RESUMEN ESTRUCTURADO

TITULO: Experiencia con la profilaxis de valganciclovir oral en pacientes con trasplante renal en riesgo de infección por citomegalovirus.

ANTECEDENTES: Una de las infecciones que tienen mayor repercusión sobre el éxito del trasplante es la causada por el citomegalovirus (CMV). En los pacientes receptores de trasplante renal, el riesgo de la infección por el CMV, está relacionado con el antecedente de haber sufrido la infección por parte del receptor antes de recibir el injerto; existe un alto riesgo para un receptor cuando no posee antecedente de infección previa al trasplante por el CMV y el donador sí (D+/R- 60%) e intermedio cuando hay exposición previa al CMV en el receptor (D + o - / R+ 30%) en el que se indica la administración de medidas profilácticas para evitar infección, de ellas, la administración oral de valganciclovir, ha demostrado ser eficaz.

OBJETIVO: Describir la experiencia del uso de valganciclovir oral como terapia profiláctica en pacientes de riesgo alto e intermedio para enfermedad por CMV para evitar el desarrollo de enfermedad por citomegalovirus en pacientes que han recibido una t que han recibido un trasplante renal con riesgo alto e intermedio de desarrollarla, además de conocer su evolución en los primeros seis meses postrasplante a largo plazo

MATERIAL Y METODOS: Estudio transversal descriptivo; en el que se analizó la evolución de pacientes receptores de trasplante renal de donador vivo relacionado o donador de muerte cerebral, menores de 16 años de edad, con riesgo alto e intermedio de adquirir infección por CMV, que recibieron profilaxis con valganciclovir los primeros 100 días posterior al trasplante, con seguimiento clínico los tres primeros meses posteriores al trasplante y al sexto mes del mismo en la consulta externa con laboratorios: Biometría hemática completa, química sanguínea, serología IgG e IgM para CMV y determinación cuantitativa de ADN para CMV.

Con formato: Fuente: Sin Negrita

RESULTADOS: De 53 pacientes con trasplante renal 16 se clasificaron de alto riesgo y 36 de riesgo intermedio para infección por CMV. de estos pacientes 20 (10 de alto riesgo y 10 riesgo intermedio) cumplieron criterios de inclusión; se revisó su evolución clínica y estudios de laboratorio y se compararon los resultados de ambos grupos. Se encontró en el grupo de alto riesgo durante los tres primeros meses mayor porcentaje de infecciones (20%) y a los seis meses en este mismo grupo infecciones y leucopenia en el 30% y mayor frecuencia de rechazo agudo 10% comparado con el grupo de riesgo intermedio.

CONCLUSION : Los pacientes de alto riesgo para infección por CMV deben ser cubiertos con profilaxis con valganciclovir, que demuestra ser eficaz y seguro durante su administración; además al término de la profilaxis, ser vigilado ya que este grupo en particular tiene alto riesgo de reactivación durante el uso de inmunosupresión enérgica.

“EXPERIENCIA CON LA PROFILAXIS DE VALGANCICLOVIR ORAL EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN RIESGO DE INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS. ”

ANTECEDENTES.

Dentro de las complicaciones que se presentan en el paciente con trasplante renal, las dos más frecuentes han sido el rechazo agudo del injerto y las infecciones. El advenimiento de nuevos inmunosupresores, ha disminuido de manera importante la incidencia del fenómeno de rechazo, sin embargo, esta depleción de la respuesta inmune, ha traído como consecuencia complicaciones tales como el incremento de procesos infecciosos de naturaleza viral ¹.

Las infecciones en el paciente trasplantado tienen mayor impacto en la evolución del injerto durante los primeros 6 meses después de haberse realizado éste, lo anterior está relacionado con la intensidad de la inmunosupresión que suele ser mayor durante este periodo. Las infecciones bacterianas de la herida quirúrgica, aparato urinario y vías respiratorias han disminuido de manera considerable, al hacer mas breves las estancias hospitalarias y retirar de manera oportuna y rápida cáteres, sondas y líneas invasivas. Sin embargo, en el momento actual, han ocupado la atención de los programas de trasplante, las infecciones micóticas y virales, dentro de estas últimas juegan un papel muy importante las secundarias al virus del polioma (BK) y citomegalovirus (CMV), por su efecto citopático e influencia en la supervivencia de los injertos ².

Una de las infecciones que tienen mayor repercusión sobre el éxito del trasplante es la causada por el CMV ^{1,2}. Los efectos de la infección por el CMV pueden ser directos o

indirectos sobre el injerto, como producto del efecto citopático en el primer caso o el efecto que media en el rechazo como ejemplo de los efectos indirectos ³.

En los pacientes receptores de trasplante renal, el riesgo de la infección por el CMV, está muy relacionado con el antecedente de haber sufrido la infección por parte del receptor antes de recibir el injerto ^{3,4}; de esta forma, el menor riesgo de la infección ocurre en aquellos casos en los que el donador (D), carece de antecedente de infección (D-) y el receptor (R), carece también del antecedente de infección (D-/R-; riesgo del 0-10%) ^{5,6}; un riesgo intermedio lo poseen aquellos casos (D-/ R+), donde alrededor del 30% de los pacientes con esta combinación sufrirá la infección activa; y (D+/R+) combinación en la cual el riesgo de infección puede ser hasta del 60% ⁶; el mayor riesgo para un receptor ocurre cuando no posee antecedente de infección previa al trasplante por el CMV y el donador sí (D+/R-; riesgo alrededor del 60%), lo cual obliga a la administración de medidas profilácticas como la administración de gammaglobulina y fármacos antivirales específicos como el ganciclovir ^{7,8}.

El CMV tiene un tropismo característico para replicarse preferentemente en el injerto. Los enfoques en el diagnóstico y en la vigilancia de la infección por este virus, establecen claras diferencias entre la infección activa por el virus (infección replicativa), y la infección latente (infección no replicativa) de tal manera que las pruebas útiles para la demostración de la infección activa pueden ser la determinación cuantitativa del antígeno pp65 (antigenemia pp65 de CMV), y la detección de ADN del CMV mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ^{9,10,11}.

La detección de anticuerpos solo es útil en la etapa del estudio del donador y del receptor antes del trasplante y su valor más importante es determinar la existencia de una infección latente ya que carece de valor para la detección de la infección activa ^{12,13}.

La vigilancia de la infección se ha sistematizado para administrar tratamiento anticipado a los pacientes a quienes se demuestra la presencia de infección activa antes de que presenten manifestaciones clínicas de la enfermedad^{9,10}; esta modalidad de tratamiento llamada terapia anticipada, consiste en iniciar tratamiento oportuno cuando a aquellos pacientes a quienes se les realiza vigilancia cada semana o cada dos semanas con detección de ADN del CMV mediante PCR o antigenemia pp65 presentan valores predictivos de enfermedad (antigenemia pp65 mayor o igual a 50-100 células infectadas / 200,000 o una carga viral de mas 600 copias/ml del virus)^{12,14,15}.

El medicamento que ha demostrado ser útil en la profilaxis contra CMV es el ganciclovir intravenoso (IV), cuya principal limitación es su baja biodisponibilidad cuando se administra por vía oral, que se estima en el 6%, lo que hace necesario utilizar dosis elevadas; el aciclovir se ha evaluado en numerosos estudios para profilaxis contra CMV, en comparación con ganciclovir tiene pobre actividad in vitro contra CMV¹⁶. La posibilidad de disponer de fármacos con mayor biodisponibilidad cuando se administran por vía oral, pero con la misma actividad del ganciclovir administrado por vía endovenosa, brinda la posibilidad de lograr un control de la infección activa con la ventaja potencial de hacerlo en forma ambulatoria, reduciendo los costos en la atención médica y evitando complicaciones adicionales como las infecciones asociadas al catéter. Hasta el momento se ha demostrado que la farmacocinética del valganciclovir, un pro-fármaco, el ester valina del ganciclovir administrado con alimentos por vía oral, en dosis de 15-18mg/kg/ día, logra una biodisponibilidad alrededor del 60% con niveles plasmáticos y farmacocinética comparables a los obtenidos con 5 mg/kg/dosis de ganciclovir IV en pacientes receptores de trasplante¹⁷. Los efectos adversos observados en pacientes a los que se ha administrado valganciclovir no son significativamente diferentes de los que se han observado con la

administración de ganciclovir IV ^{10,18}. En estudios previos se reportan reducción del 80% en el desarrollo de enfermedad orgánica por CMV con respecto a placebo o ausencia de terapia con los métodos de profilaxis universal y preventivo respectivamente; además de reducción del índice de rechazo del aloinjerto ¹⁹.

La primoinfección por CMV representa la infección en el huésped previamente no infectado seronegativo y puede ser asintomática. La enfermedad por CMV se refiere a la infección aguda sintomática o con invasión tisular por CMV, responsable de la morbimortalidad asociada al virus. La infección sintomática puede evolucionar posteriormente en el síndrome por CMV (fiebre, leucopenia e incremento en los títulos de antígeno CMV) y enfermedad invasiva por CMV (neumonitis, hepatitis y afectación gastrointestinal) ¹⁹. El CMV puede producir una variedad de síndromes clínicos. Los más comunes se presentan con fiebre y malestar, leucopenia y elevación de transaminasas. La neumonitis por CMV es la secuela mas importante, manifestada por disnea, hipoxemia, infiltrados intersticiales y la detección de antígenos de CMV, acidos nucleicos o cuerpos de inclusión. La enfermedad gastrointestinal alta o baja se manifiesta como esofagitis, colecistitis, duodenitis, hepatitis y colitis. La hepatitis por CMV se acompaña de citología o análisis inmunohistoquímico y elevación de transaminasas. La retinitis por CMV puede diagnosticarse por fondo de ojo ^{7,20,21}.

En adultos hay estudios controlados aleatorizados que evalúan la profilaxis del CMV en trasplante de órgano sólido en adultos; y en niños escasas publicaciones donde se reporta la experiencia de la profilaxis con valganciclovir en grupos pequeños ¹⁹.

Con formato: Justificado, Sangría:
Primera línea: 1.27 cm

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Magnitud

Las infecciones han sido una causa frecuente de morbimortalidad del 30 al 70%, en los pacientes receptores de trasplante renal; tienen mayor impacto en la evolución del injerto durante los primeros seis meses después de haberse realizado éste, lo anterior está relacionado con la intensidad de la inmunosupresión que suele ser mayor durante este período. Una de las infecciones que tienen mayor repercusión sobre el éxito del trasplante es la causada por el CMV, con una frecuencia de infección del 44 al 85%, el cual puede tener efectos directos o indirectos sobre el injerto.

Trascendencia

En pacientes receptores de trasplante renal, el riesgo de infección por el CMV está muy relacionado con el antecedente de haber sufrido la infección por parte del receptor antes de recibir el injerto; el mayor riesgo para un receptor ocurre cuando no posee antecedente de CMV y el donador si, siendo también factor de riesgo importante (del 30-60%) la reactivación en receptores severamente inmunosuprimidos (D+ y R+), lo cual obliga a la administración de medidas profilácticas para prevenir la infección pues el efecto citopático contra el injerto es una de las principales causas de daño crónico, y en consecuencia, pérdida del mismo a largo plazo. El fármaco disponible para la profilaxis es el ganciclovir y el valganciclovir teniendo este último una mayor biodisponibilidad (60%), cuando se administra por vía oral, por lo que ofrece ventajas sobre el primero (6% de biodisponibilidad). La experiencia con el uso de valganciclovir para la profilaxis en pacientes pediátricos receptores de un trasplante es escasa, siendo importante conocer esta primera fase así como valorar la su efectividad en nuestros pacientes, posteriormente se planteará en la misma línea de investigación estudios de eficacia y seguridad con grupos comparativos.

Vulnerabilidad

Está demostrada la utilidad de una terapéutica profiláctica en los pacientes receptores de trasplante renal para evitar el desarrollo de la enfermedad, lo cual llevaría a la nefropatía y disfunción crónica del injerto. El conocer la experiencia en nuestro centro es factible ya

que se cuenta con receptores de trasplante renal de varios grupos de riesgo y el medicamento motivo de administración se prescribe en la unidad, incluido en el cuadro básico de la institución.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia en la prevención de la infección por CMV en niños con trasplante renal con riesgo alto e intermedio manejados con ganciclovir?

JUSTIFICACION

El riesgo de desarrollar enfermedad o síndrome por CMV es muy elevado en los pacientes que reciben un trasplante, debido a inmunosupresión enérgica durante los primeros meses del mismo; esto justifica el empleo de medidas para su prevención. De las que son factibles realizar en nuestra unidad, se encuentra la profilaxis con valganciclovir, que es un fármaco que ha demostrado actividad contra el CMV, además de tener una adecuada biodisponibilidad y fácil administración por vía oral. La experiencia reportada por algunos grupos es favorable cuando se administra el medicamento, sin embargo los reportes son escasos en niños. El prescribir valganciclovir en los pacientes con riesgo elevado para adquirir la infección por CMV es una indicación universal, sin embargo, la mayoría de los centros de trasplante, optan en la actualidad por proteger también a la población de mediano riesgo y la principal justificación es la alta frecuencia de este grupo a la reactivación de la enfermedad como consecuencia de los nuevos fármacos inmunosupresores y eventualmente la administración de anticuerpos monoclonales. El efecto citopático que provoca el virus trae consigo la nefropatía crónica de injerto condición que inexorablemente termina por la pérdida de la función y con el retorno del paciente a terapia de reemplazo, costo social, institucional y financiero sin ninguna discusión.

El analizar la experiencia del hospital puede ser de suma utilidad, pues nos permitiría conocer la utilidad del valganciclovir oral como profiláctico en la evolución y respuesta no comparativa de los niños con trasplante renal, para iniciar una línea de investigación, ya que los estudios subsecuentes, tendrían como objetivos por un lado comparar la eficacia y seguridad del fármaco en los grupos de alto y mediano riesgo de infección por CMV y por otra parte ver la utilidad de la profilaxis contra la terapia anticipada.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

General

Describir la experiencia en la prevención de la infección por CMV en niños con trasplante renal con riesgo alto e intermedio manejados con ganciclovir.

Específicos.

1. Establecer la frecuencia de identificación molecular de infección por CMV en niños con trasplante renal con riesgo intermedio y alto manejados con ganciclovir.
2. Describir la ocurrencia de síndrome CMV (nefritis, hepatitis, aplasia medular, gastroenteritis o neumonitis) en niños con trasplante renal con riesgo intermedio y alto manejados con ganciclovir.
3. Describir la presencia de los efectos adversos atribuibles al medicamento.
4. Establecer la asociación de rechazo agudo del injerto e infección por CMV en niños con trasplante renal con riesgo intermedio y alto manejados con ganciclovir.

MATERIAL Y METODOS

a) CLASIFICACION DEL ESTUDIO

Transversal descriptivo

b) GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes menores de 16 años, de cualquier género, adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Pediatría, CMNO, trasplantados, de donador vivo relacionado o de donador cadavérico, con riesgo para sufrir reactivación o primoinfección por CMV (de alto riesgo: donador positivo/ receptor negativo; y riesgo intermedio: donador positivo/ receptor positivo) recibieron tratamiento con valganciclovir oral como profilaxis para infección por CMV y se realizaron exámenes de laboratorio mediante técnica automatizada de Biometría Hemática Completa, Perfil Hepático, Química Sanguínea, IgG e IgM para CMV y determinación cuantitativa de la carga viral para CMV durante la profilaxis con valganciclovir y al sexto mes postrasplante se evaluó clínicamente durante el periodo de profilaxis con valganciclovir y al sexto mes postrasplante, anotando la presencia o ausencia de alteraciones gastrointestinales, neurológicas, respiratorias, hematológicas y rechazo agudo.

c) VARIABLES

1. Demográficas

- a) Edad.
- b) Grupo etario.
- c) Sexo.

2. Clínicas

- a) Diagnóstico etiológico de la IRC.
- b) Tiempo de manejo sustitutivo de la función renal previo al trasplante.
- c) Fuente de donación.
- d) Dosis de valganciclovir.
- e) Tiempo de administración del vanganciclovir.
- f) Presencia o no de alteraciones neurológicas.

- g) Presencia o no de alteraciones gastrointestinales.
- h) Presencia o no de alteraciones a nivel respiratorio.
- i) Rechazo agudo.

3. Laboratorio

- a) Grupo sanguíneo receptor.
- b) Serología IgG e IgM para CMV receptor y donador.
- c) PCR para CMV durante profilaxis con valganciclovir.
- d) PCR para CMV en los seis meses posteriores al trasplante.
- e) Pruebas de función hepática durante la administración de profilaxis.
- f) Pruebas de función hepática a los 6 meses del trasplante.
- g) Presencia o no de leucopenia durante la administración de profilaxis.
- h) Presencia o no de leucopenia a los 6 meses del trasplante.

4. Histología

- a) Biopsia renal

Definición operacional de las variables

- Definición conceptual: profilaxis con valganciclovir por 100 días iniciando posterior al trasplante renal.
- Definición operacional: valganciclovir 15-18mg/kg cada 24 hrs o dosis ajustada para la función renal durante 100 días posterior al trasplante renal.

- Definición conceptual: serología mediante ELISA para CMV
- Definición operacional: IgG e IgM negativos para CMV en los pacientes seronegativos previos al trasplante; IgG (sin incremento) e IgM negativo en pacientes de riesgo intermedio previo al trasplante.

- Definición conceptual: carga viral de CMV en sangre
- Definición operacional: la cantidad de copias del material genético viral como un reflejo de la intensidad de la viremia detectado mediante PCR (normal menor de 600 copias).

- Definición conceptual: síndrome por CMV
- Definición operacional: presencia de alteración clínica que sugiera daño orgánico además de la presencia de alteraciones de laboratorio que evidencien dicho daño de acuerdo al órgano afectado junto con la evidencia de infección activa por carga viral de CMV detectable.

Indicadores (medición)

- a) nefritis: elevación de creatinina 0.5 mg / dl arriba de basal al normalizarse la función del injerto + la presencia de fiebre y/o trombocitopenia (menor de 100,000), neutropenia (menor de 4500) o ambas alteraciones. La biopsia confirma el diagnóstico.
- b) hepatitis: elevación de transaminasas al menos dos veces al valor superior del normal para su edad mas fiebre y trombocitopenia, neutropenia o ambas alteraciones.

- c) Neumonitis por CMV: disnea, fatiga, astenia + fiebre y/o trombocitopenia, neutropenia o ambas alteraciones + radiografía que muestre opacidad intersticial u opacidad heterogénea localizada.
- d) Enfermedad gastrointestinal por CMV: la presencia de distensión abdominal, diarrea, sangrado de tubo digestivo, disfagia, odinofagia, dolor retro-esternal + fiebre y / o trombocitopenia, neutropenia o ambas alteraciones.

- Definición conceptual: efectividad del tratamiento.
- Definición operacional: Ausencia de desarrollo de enfermedad luego del administración de valganciclovir oral; ausencia de seroconversión mediante determinación de ELISA en los pacientes con serología negativa y ausencia de carga viral mayor de 600 copias por ml.

- Definición conceptual: rechazo agudo del injerto
- Definición operacional: disfunción de la creatinina con elevación de al menos el 10% de su basal con biopsia confirmatoria con el diagnóstico.

d) CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron pacientes trasplantados de enero a agosto del 2011 que reunieron los criterios de inclusión.

SISTEMA DE MUESTREO

Debido a que se estudiaron todos los casos que reunieron el criterio de selección no se realizó muestreo.

e) CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes menores de 16 años que recibieron un trasplante renal en la UMAE del Hospital de Pediatría del CMNO de novo, de donador cadavérico o vivo y que cuenten con estudio serológico pre-trasplante (determinación de IgG e IgM) para CMV tanto del donador como del receptor.
- Pacientes catalogados de alto riesgo (D+R-) y riesgo intermedio(D+R+) para infección por CMV a los que se administre valganciclovir oral como profilaxis para CMV.

h) CRITERIOS DE ESTRATEGIAS Y TRABAJO CLINICO

Pacientes de riesgo alto e intermedio para infección por CMV a quienes se les administró profilaxis con valganciclovir posterior al trasplante por 100 días; se evaluó su evolución mensual en la consulta externa, en los tres primeros meses después del trasplante, mientras recibió profilaxis con valganciclovir y la evolución en los meses posteriores. Esto mediante la evaluación en la consulta externa por medio de exploración física, interrogatorio y valoración de los estudios de laboratorio.

i) LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO

Instituto Mexicano del Seguro Social.

UMAE, Hospital de Pediatría, IMSS.

Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.

j) METODOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

Mediante una hoja de recolección de datos

ANALISIS DE LOS DATOS

Se presentan los datos con estadística descriptiva: frecuencia, porcentajes, promedios, desviación estándar y error estándar.

Se utilizó el programa SPSS 10 para base de datos y análisis de información.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se ajusta a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y sus desarrollos ulteriores y a los principios de las buenas prácticas clínicas en relación a las investigaciones que se realizan en seres humanos, de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23.

RESULTADOS.

De 53 pacientes -que fueron sometidos a trasplante renal -durante el periodo del estudio, que corresponde a un total de 6 meses; 16 se clasificaron de alto riesgo y 36 de riesgo intermedio para infección por CMV.-Los 16 pacientes del grupo de alto riesgo y 9 del grupo de riesgo intermedio recibieron profilaxis con valganciclovir; -5- fueron eliminados del estudio por no contar con estudios completos para su evaluación; por tanto la muestra estuvo formado por -20 pacientes.

En el grupo de estudio, hubo predominio del género femenino (65%) respecto al masculino (35%) predominando el grupo adolescente representando hasta un 70%; con una edad (media \pm DS) de 11.9 \pm 0.82 años; previo al trasplante se encontraba un 55% de los pacientes en hemodiálisis y 45% en diálisis, como se muestra en la tabla 1. El grupo sanguíneo predominante fue O + y la fuente de donación fue principalmente del papá en un 30% y de donador de muerte cerebral en un 30% (figuras 1 y 2); el 100% de los pacientes recibieron inmunosupresión con prednisona, ácido micofenólico y tacrolimus.

De acuerdo a la serología pretrasplante Ig G e Ig M para CMV se clasificaron los 20 pacientes en dos grupos: de riesgo alto e intermedio con 10 pacientes en cada grupo; los cuales recibieron profilaxis con valganciclovir por 100 días (tabla 3).

Se compararon los resultados de laboratorio y la evolución clínica de los dos grupos comentados, en los cuales no hay diferencia estadística significativa en cuanto al género, edad y peso (tabla 4); durante el tiempo de profilaxis con valganciclovir que corresponde a 100 días, se valoró la evolución clínica de los pacientes, en los cuales se muestra que las alteraciones gastrointestinales manifestada como diarrea y los procesos

Con formato: Sangría: Primera línea: 1.27 cm, Interlineado: Doble

Con formato: Sangría: Primera línea: 1.27 cm, Interlineado: Doble

infecciosos fueron más frecuentes en el grupo de alto riesgo presentándose estos efectos adversos hasta en un 20% comparado con el grupo de riesgo intermedio; a los seis meses posteriores al trasplante, se presentó con más frecuencia en el grupo de riesgo alto rechazo agudo (10%) y procesos infecciosos (30%); y rechazo agudo en igual porcentaje de pacientes de cada grupo 10%. En ningún tiempo de la evolución de los pacientes se presentaron manifestaciones a nivel del sistema respiratorio ni neurológicas (tabla 5).

Al analizar los resultados de laboratorio y comparar sus resultados en los dos grupos de estudio, durante el período de profilaxis con valganciclovir la frecuencia de leucopenia se presentó en un 30% sin presentar este efecto adverso en el grupo de riesgo intermedio; la cuantificación de la carga viral de CMV se reporto negativa durante este tiempo en ambos grupos. A los seis meses postrasplante es notable en el grupo de alto riesgo la frecuencia de leucopenia en el 30% de los pacientes, y PCR para CMV positivo en dos pacientes; en comparación con el grupo de riesgo intermedio donde no se presentó ninguno de estas manifestaciones; en ningún grupo se presentó alteración de las pruebas de función hepática (tabla 6).

Con respecto a resultados de histopatología, en un (10%) paciente del grupo de alto riesgo se documentó rechazo agudo del injerto IA de Banff; y en tres pacientes (30%), nefropatía crónica del injerto en dos de estos pacientes se asoció uropatía obstructiva.

← Con formato: Sangría: Primera línea: 1.27 cm, Interlineado: Doble

← Con formato: Interlineado: Doble

← Con formato: Sangría: Primera línea: 0 cm

DISCUSION

Una de las infecciones que tienen mayor repercusión sobre la evolución del trasplante es la causada por el CMV, ya que puede presentar el efecto directo citopático o el indirecto como el que media en el rechazo^{1,2}.

Dada la trascendencia de ello, los pacientes sometidos a trasplante renal se catalogan mediante la serología IgG e IgM para CMV en grupos de alto riesgo cuando no hay antecedente de haber sufrido infección previamente y de riesgo intermedio cuando hay antecedente de infección previa^{3,4} ya que se reporta en la literatura un riesgo de 30 – 60% de presentar infección activa con este antecedente⁶, se implementan medidas para evitarla, una de ellas, el manejo con profilaxis universal durante el periodo postrasplante inmediato (que incluyen los tres primeros meses) está ampliamente recomentado, ya que está caracterizado por el empleo de inmunosupresión enérgica⁷.

El antiviral que ha demostrado ser útil para el manejo de infección por CMV de manera endovenosa es el ganciclovir y por vía oral el valganciclovir cuya biodisponibilidad comparable a la dosis utilizada de manera parenteral de ganciclovir lo coloca como un recurso terapéutico accesible y de fácil administración⁷.

En estudios previos en adultos, el valganciclovir ha demostrado ser útil en la prevención de la infección en los pacientes que reciben profilaxis universal y además útil en el manejo de infección activa por CMV¹⁸; la experiencia del uso de valganciclovir en población pediátrica se reporta en casos aislados, en 10 pacientes con trasplante hepático¹⁹

en un trabajo previo presentado por nuestro grupo se revisó la experiencia preliminar con el uso de valganciclovir en pacientes pediátricos con alto riesgo para CMV, en el cual se reportó la utilidad del medicamento; por este motivo se planteó un estudio observacional prospectivo, en las poblaciones de riesgo alto e intermedio para infección por CMV.

Con formato: Justificado

Con formato: Sangría: Primera línea: 1.27 cm, Interlineado: Doble

Con formato: Superíndice

Con formato: Superíndice

Con formato: Superíndice

Con formato: Superíndice

Observamos que durante la profilaxis con valganciclovir no se presenta infección por CMV, en ninguno de los grupos, sin embargo, hay un porcentaje mayor de paciente en el grupo de alto riesgo que desarrollaron efectos adversos, diarrea, infecciones agregadas en un 20% y leucopenia en un 30% comparado con ningún efecto adverso en el grupo de riesgo intermedio.

Durante los seis primeros meses del trasplante la frecuencia de efectos adversos se incrementa en el grupo de alto riesgo, leucopenia en un 30%, diarrea 10% e infecciones diversas en un 30% con alto riesgo de desarrollar infección activa por CMV cuando se manejan esquemas de inmunosupresión enérgica.

Por lo que confirmamos lo reportado en la literatura en pacientes adultos ¹⁸, donde se recomienda la cobertura antiviral en el periodo de máxima inmunosupresión; además se debe considerar alto riesgo de evolución a nefropatía crónica del injerto y asociación con uropatía obstructiva en la población de alto riesgo para CMV.

De acuerdo a lo observado en este estudio en el grupo de alto riesgo es recomendable vigilancia de seroconversión de CMV posterior al trasplante; alta sospecha de reactivación posterior a utilización de inmunosupresión enérgica y evitar en la medida de lo posible su utilización sin confirmación de rechazo agudo demostrado por biopsia; considerar como causa importante de leucopenia altas dosis de inmunosupresión con ácido micofenólico y manejo con valganciclovir.



Con formato: Sin Superíndice / Subíndice



Con formato: Fuente: Sin Negrita

CONCLUSIONES

1. Durante la administración de profilaxis con valganciclovir no se presentó infección por CMV en los dos grupos de riesgo alto e intermedio de infección
2. En el período de observación posterior al término de la profilaxis se presentó infección por CMV en dos pacientes del grupo de alto riesgo y ninguno del grupo de riesgo intermedio.
3. El efecto adverso más frecuente durante administración de la profilaxis fue leucopenia, la cual se asoció al uso de inmunosupresión con ácido micofenólico.
4. Al término de la profilaxis con Valganciclovir en los pacientes de alto riesgo es importante continuar la monitorización para descartar la presencia de CMV, cuya reactivación se puede asociar al uso de inmunosupresión enérgica como en la indicada en el tratamiento de rechazo agudo.
5. El uso de Valganciclovir como profilaxis para infección por CMV es seguro en la población pediátrica.
6. Sugerimos valorar la profilaxis durante el tratamiento de rechazo agudo con anticuerpos monoclonales o algún tratamiento inmunosupresor enérgico.

BIBLIOGRAFIA.

1. Kahan B. Infections. In: Principles and practice of renal transplantation. Kahan B, Ponticelli C Editors. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001; p. 559-589
2. Fishman J, Rubin R. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998; 338: 1741-1751
3. Mwintshi K, Brennan D. Prevention and management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplantation. Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5: 295-304
4. Brennan D, Schnitzler M. Cytomegalovirus in renal transplantation. In: Medical management of kidney transplantation. Weir MR Editors. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 430-439
5. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 83-121
6. Brennan DC, Singer G. Infectious complications in renal transplantation. In: Malluche H, et al, eds. Clinical nephrology dialysis and transplantation. Landshut: Bosch-Druck, 1999: 1-24
7. Danovitch GM. Infections in Kidney Transplantation. Kubak B, Maree C, Pegues D, Hwang A Editors. Handbook of Kidney Transplantation. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 322-327
8. Pescovits M. Benefits of cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. Transplantation 2006; 82: S4-S8

Con formato: Justificado,
Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

9. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. Transplantation 1999; 68: 535-534

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

10. Humar A. Valganciclovir para profilaxis y tratamiento de citomegalovirus. Therapy 2005; 3: 333-341

11. Boeck M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 533-554

Con formato: Justificado,
Interlineado: 1.5 líneas

12. Sinhg N. Pre-emptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 5: 742-751

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

13. Drew W, Ives D, Lalezari J. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. N Engl J Med 1995; 10: 615-620.

14. Jung C, Engelmann E, Borner K, Offermann G. Preemptive oral ganciclovir therapy versus prophylaxis to prevent symptomatic cytomegalovirus infection after kidney transplantation. Transplant Proc 2001; 33: 3621- 3623

15. Meyer U, Weidmann M, Kirste G, Hufert F. Cytomegalovirus infection in organ-transplant recipients: diagnostic value of pp65 antigen test, qualitative polymerase chain reactin (PCR) and quantitative taqman PCR. Transplantation 2004, 77: 1692-1698

16. Weng F, Patel A, Wanchoo R, Brahmhatt Y, Ribeiro K, Uknis M, et al. Oral ganciclovir versus low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of kidney and pancreas trasplants. Transplantation 2007; 83: 290-296

17. Sugawara M, Huang W, Fei Y, Leibach F. Transport of valganciclovir a ganciclovir prodrug via peptide transporters PEPT1 and PEPT2. J Pharm Sci 2000; 59: 781-789

18. Burri M, Wiltshire H, Kahlert C, Wouters G, Rudin C. Oral Valganciclovir in children: single dose pharmacokinetics in a six-year-old girl. [Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 263-266](#)

Con formato: Interlineado: 1.5 líneas

Con formato: Español (México)

19. Kalil A, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifield A. Meta-análisis: eficacia de las estrategias para prevenir enfermedad orgánica por citomegalovirus en receptores de trasplante de órgano sólido. [Ann Intern Med 2005; 143: 870-881](#)

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

20. Fend F, Prior C, Margreiter R, Mikus G. Cytomegalovirus pneumonitis in heart-lung transplant recipients: histopathology and clinicopathologic considerations. *Hum Pathol* 1990; 21: 918-926

21. Hibberd PL, Syndman DR. Cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Infect Clin* 1995; 9: 863-877.

22. Clark B, Chang I, Karper S, Herrera L, Scott J, Bristow L, et al.. Valganciclovir for the prophylaxis of cytomegalovirus disease in pediatric liver transplant recipients. [Transplantation 2003; 77:1480](#).

Con formato: Español (México)

23. Ruiz-Dominguez J, Montero-Reguera R, Hernández-Gonzalez N, Guerrero-Fernández J, Galán de Dios J, Romero-Albilos A, López-Valero G. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. Cuarta Edición. Madrid. Publimed 2003; p. 911-917.

|

ANEXOS

—**Tabla 1.** Características generales [de 20 pacientes pediátricos con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir.](#)

Con formato: Justificado

Características generales	
Sexo:	
- Hombres	7* (35%)
- Mujeres	13* (65%)
Edad (años)	11.9 ± 0.82
Grupo etáreo:	
- Preescolar	1* (5%)
- Escolar	5* (25%)
- Adolescente	14* (70%)
Peso (en kg)	31 ± 2.66
Talla (en cm)	135.6 ± 4.77
Tiempo en diálisis pretrasplante (años)	2.2 ± 0.27
- Diálisis peritoneal	9* (45%)
- Hemodiálisis	11* (55%)

* Número de casos (%) o media ± DS.

Con formato: Centrado

Código de campo cambiado

Tabla 2. Esquema de inmunosupresión de los 20 pacientes pediátricos con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir.

Con formato: Justificado

Esquema de Inmunosupresión

Tacrolimus	20 (100%)
Acido micofenólico	
Prednisona	

Tabla 3. Riesgo de infección para CMV de los 20 pacientes pediátricos con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir.

Riesgo de infección por CMV	
- Alto	10* (50%)
- Intermedio	10* (50%)

Tabla 4. Comparación entre grupos de riesgo alto e intermedio de los 20 pacientes pediátricos trasplantados de acuerdo a sus características generales.

Variables demográficas	Alto ^o	Intermedio ^o	P
Sexo:			1.000
- hombres	7* (70%)	4* (40%)	
- mujeres	3* (30%)	6* (60%)	
Edad (años)	12.2 ± 4.31	11.6 ± 3.1	0.72
Peso (Kg)	34.5 ± 15.0	27.6 ± 3.16	0.21
Dosis (mg/kg/día)	18.5 ± 2.8	23.1 ± 6.0	0.049*
Tiempo administración (días)	100 (100%)	100 (100%)	1.000

* Número de casos (%) o media ± DS. * Estadísticamente significativo ° Riesgo de infección por CMV

Código de campo cambiado

Tabla 5. Resultados de la evolución clínica en los primeros 3 meses y a los 6 meses postrasplante de los pacientes de riesgo alto e intermedio de infección por CMV que recibieron profilaxis con valganciclovir.

VARIABLES CLÍNICAS	Alto ^o	Intermedio ^o	P
Durante los primeros tres meses postrasplante			
- Rechazo agudo	0	0	- &
- Alteración gastrointestinal (diarrea)	2* (20%)	0	- &
- Infecciones	2* (20%)	0	- &
A los 6 meses postrasplante			
- Rechazo agudo	1* (10%)	0	- &
- Alteración gastrointestinal (diarrea)	1* (10%)	1* (10%)	1.00
- Infecciones	3* (30%)	0	- &

* Número de casos (%) ^o Riesgo de infección por CMV & No evaluable

Tabla 6. Resultados de laboratorio en los primeros 3 meses y a los 6 meses postrasplante de los pacientes de riesgo alto e intermedio de infección por CMV que recibieron profilaxis con valganciclovir.

Características de Laboratorio	Alto	Intermedio	P
<i>Durante primeros tres meses postrasplante</i>			
- Leucopenia	3* (30%)	0	- &
- Alteración hepática	0	0	- &
- PCR CMV			
Negativo	10* (100%)	10 (100%)	1.00
Positivo	0	0	- &
<i>A los 6 meses postrasplante</i>			
- Leucopenia	3* (30%)	0	- &
- Alteración perfil hepático	0	0	- &
- PCR CMV			
Negativo	8* (100%)	0	
Positivo	2* (20%)	0	

* Número de casos (%) o media ° Riesgo de infección por CMV & no evaluable

Tabla 7. Resultados de la Biopsia renal de los pacientes que presentaron disfunción de injerto durante el periodo de estudio.

Período de realización de la biopsia	Tipo de Riesgo para CMV	Resultado de biopsia
Seis meses postrasplante	Alto	Nefropatía crónica del injerto
	Alto	Nefropatía crónica del injerto
	Alto	Nefropatía crónica del injerto

Figura 1. Tipo sanguíneo de 20 pacientes pediátricos con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir.

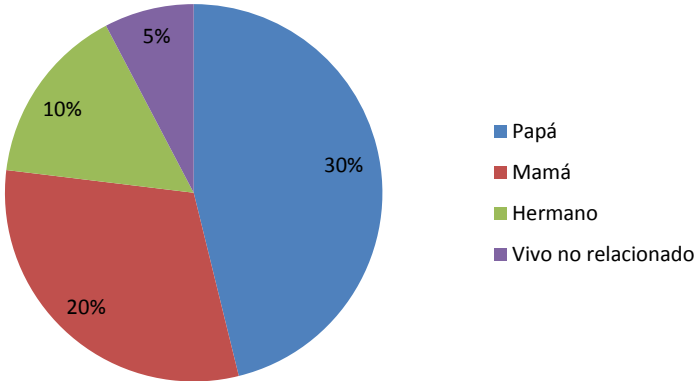


Figura 2. Fuente de donación de 20 pacientes pediátricos con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir.

