



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA
DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**“SEGUIMIENTO A UN AÑO DE PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE
RENAL DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO PARA INFECCIÓN POR
CITOMEGALOVIRUS QUE RECIBIERON PROFILAXIS CON
VALGANCICLOVIR, SOBREVIDA DE RECEPTORES Y DEL INJERTO RENAL”**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. ANA LOURDES RINCÓN RODRÍGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

INFECTOLOGÍA DE ADULTOS

ASESOR(ES): DR. ALBERTO CHAPARRO SÁNCHEZ.

DR. JOSÉ JUAN TERRAZAS ESTRADA



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA

DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**SEGUIMIENTO A UN AÑO DE PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL
DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS
QUE RECIBIERON PROFILAXIS CON VALGANCICLOVIR, SOBREVIVENCIA DE
RECEPTORES Y DEL INJERTO RENAL**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. ANA LOURDES RINCÓN RODRÍGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

INFECTOLOGÍA DE ADULTOS

ASESOR(ES):

DR. ALBERTO CHAPARRO SÁNCHEZ

Médico Infectólogo

Adscrito del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza.

DR. JOSE JUAN TERRAZAS ESTRADA

Médico Infectólogo

Adscrito al servicio de Infectología del Hospital de Especialidades CMN La Raza



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	Norte	Unidad de Adscripción	Hospital de Infectología . Centro Médico Nacional La Raza		
Autor					
Apellido Paterno	Rincón	Materno	Rodríguez	Nombre	Ana Lourdes
Matricula	99387463	Especialidad	Infectología Adultos		
Fecha Grad.	18 Febrero 2014	No. de Registro	R-2013-3502-71		

Título de la tesis:

SEGUIMIENTO A UN AÑO DE PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS QUE RECIBIERON PROFILAXIS CON VALGANCICLOVIR, SOBREVIDA DE RECEPTORES Y DEL INJERTO RENAL

RESUMEN:

ANTECEDENTES: En trasplante de órgano sólido la infección por citomegalovirus (CMV) se relaciona con rechazo agudo y crónico del injerto así como disminución de la supervivencia del paciente. La relación entre infección/enfermedad por citomegalovirus, pérdida del injerto renal y/o muerte del receptor en pacientes trasplantados renales ha sido revisada previamente. Estrategias ya establecidas se realizan para prevenir la enfermedad por este virus, principalmente en pacientes con alto riesgo de infección por CMV. Se ha demostrado la eficacia del ganciclovir para la prevención de la infección por CMV y sus consecuencias; sin embargo permanece incierta la eficacia del tratamiento con valganciclovir, ya que la mayor parte de los estudios han extrapolado los resultados del ganciclovir para ser aplicados a tratamientos con valganciclovir. Los estudios referentes al efecto de valganciclovir en la supervivencia del injerto renal y la muerte, así como causas infecciosas de estas complicaciones en los receptores a largo plazo es escasa. En el hospital CMN La Raza y en Latinoamérica no existen datos de morbi-mortalidad a un año posterior a la profilaxis.

OBJETIVO: Seguimiento a un año de pacientes adultos con trasplante renal de riesgo intermedio y alto para infección por citomegalovirus que recibieron profilaxis con valganciclovir en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. . Determinar tasa de mortalidad, disfunción del injerto y causas en cada grupo.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de Cohorte retrolectivo, observacional, descriptivo y comparativo del periodo de enero del 2009 a septiembre del 2011 donde se analizaran los pacientes con trasplante renal de un centro de referencia estratificados en riesgo intermedio y alto para infección por CMV, quienes recibieron profilaxis con valganciclovir. Se determinará mortalidad, disfunción del injerto y causa.

RESULTADO: Entre 133 pacientes analizados tuvieron una edad media 29.8% años, 42 (31.6%) mujeres y 91 (68.4%) hombres, la supervivencia en pacientes con riesgo intermedio en relación al tipo de trasplante fue con DVR 91%, DC 92.3%, DVNR 92.9%, Diálisis peritoneal 89.2%, hemodiálisis 96.6%, por el tipo de inmunosupresión con prednisona, micofenolato y ciclosporina 92.7%, prednisona micofenolato y tacrolimus 88%, prednisona, micofenolato y sirolimus 91.4%, 37 (27.8%) tuvieron disfunción del injerto. 11(8.3) murieron, 49 (36.8%) tuvieron infección de vías urinarias, 9 (6.8%) presentaron tuberculosis, 28 (21.1%) tuvieron evidencia de infección oportunistas.

CONCLUSION: de todas las características basales no hubo diferencia significativa para la supervivencia del receptor, a pesar de todos los factores de riesgo existe una buena supervivencia del receptor renal y del injerto a un año de seguimiento. La profilaxis universal con valganciclovir en pacientes receptores de trasplante renal redujo significativamente la mortalidad global e incrementó la supervivencia, particularmente en pacientes de riesgo intermedio (D-R+ o D+R+). Por lo tanto, la profilaxis durante 3 meses a todos los pacientes de riesgo intermedio puede considerarse como de primera opción.

Palabras Clave:

1) Citomegalovirus	2) Trasplante renal	3) Profilaxis
4) Valganciclovir	5) Supervivencia	Pags. 68 Ilus. 21

Tipo de Investigación: Observacional

Tipo de Diseño: Estudio de cohorte

DR. ELFEGO BAUTISTA CORTES
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HDMH
UMAE HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DR DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. ELENA URDEZ HERNÁNDEZ
COORDINADORA DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA DE ADULTOS
UMAE HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DR DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR. ALBERTO CHAPARRO SÁNCHEZ
ASESOR DE TESIS
ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA ADULTOS
UMAE HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DR DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR. JOSÉ JUAN TERRAZAS ESTRADA
ASESOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DEINFECTOLOGÍA DE ADULTOS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR ANTONIO FRAGA MOURET
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DEDICATORIAS

A Dios por haberme permitido llegar hasta este punto de mi carrera profesional y darme salud para lograr mis objetivos.

A mi familia Dora Olga, Gustavo, Diana, Mariela, Victor, Eduardo, Camila, Hania, Gus y Santi.

A mi esposo por su apoyo y ejemplo de perseverancia.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Elfego Bautista, Elena Urdez Hernández, Alberto Chaparro Sánchez, José Juan Terrazas, E. León, Jesús Gaytan, José A. Mata, Dominguez, Alba Espinoza, Schabib Muslim Hanni, Procopio, Felipe Ríos, Navarrete, Hernández, Figueroa, Badager, Martínez, Vázquez, Miralrío, Degollado, Solis. por ser grandes personas, maestros y excelentes guías en esta especialidad.

INDICE	Pag.
Resumen	4
Hoja de datos	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Pregunta de Investigación	17
Hipótesis	18
Objetivos	19
Material y Métodos	20
Diseño de la Investigación: Tipo de estudio	20
Variables	20
Población de estudio	25
Tamaño de la muestra	26
Criterios de selección	27
Recolección de la información	28
Análisis estadístico	29
Recursos	30
Aspectos éticos	31
Resultados	32
Análisis y Discusión	59
Conclusiones	60
Cronograma de actividades	61
Bibliografía	62
Anexos	66

RESUMEN

**Rincón-Rodríguez A. L.¹, Chaparro-Sánchez A. ² , Terrazas-Estrada J.J. ³,
Seguimiento a un año de pacientes adultos con trasplante renal de riesgo
intermedio y alto para infección por citomegalovirus que recibieron profilaxis
con valganciclovir, sobrevida de receptores y del injerto renal.**

¹Residente de primer año de Infectología Hospital de Infectología CMN La Raza IMSS. ²
Infectólogo adscrito al Hospital de Infectología CMN La Raza IMSS. ³Infectólogo adscrito al
Hospital de Especialidades CMN La Raza IMSS.

Antecedentes. En trasplante de órgano sólido la infección por citomegalovirus (CMV) se relaciona con rechazo agudo y crónico del injerto así como disminución de la sobrevida del paciente. La relación entre infección/enfermedad por citomegalovirus, pérdida del injerto renal y/o muerte del receptor en pacientes trasplantados renales ha sido revisada previamente. Estrategias ya establecidas se realizan para prevenir la enfermedad por este virus, principalmente en pacientes con alto riesgo de infección por CMV. Se ha demostrado la eficacia del ganciclovir para la prevención de la infección por CMV y sus consecuencias; sin embargo permanece incierta la eficacia del tratamiento con valganciclovir, ya que la mayor parte de los estudios han extrapolado los resultados del ganciclovir para ser aplicados a tratamientos con valganciclovir. Los estudios referentes al efecto de valganciclovir en la sobrevida del injerto renal y la muerte, así como causas infecciosas de estas complicaciones en los receptores a largo plazo es escasa. En el hospital CMN La raza y en Latinoamérica no existen datos de morbi-mortalidad a un año posterior a la profilaxis.

Objetivos: Seguimiento a un año de pacientes adultos con trasplante renal de riesgo intermedio y alto para infección por citomegalovirus que recibieron profilaxis con valganciclovir en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. . Determinar tasa de mortalidad, disfunción del injerto y causas en cada grupo.

Material y Métodos: Estudio de Cohorte retrolectivo, observacional, descriptivo y comparativo del periodo de enero del 2009 a septiembre del 2011 donde se analizaran los pacientes con trasplante renal de un centro de referencia estratificados

en riesgo intermedio y alto para infección por CMV, quienes recibieron profilaxis con valganciclovir. Se determinará mortalidad, disfunción del injerto y causa.

Resultados: Entre 133 pacientes analizados tuvieron una edad media 29.8% años, 42 (31.6%) mujeres y 91 (68.4%) hombres, la sobrevida en pacientes con riesgo intermedio en relación al tipo de trasplante fue con DVR 91%, DC 92.3%, DVNR 92.9%, Diálisis peritoneal 89.2%, hemodiálisis 96.6%, por el tipo de inmunosupresión con prednisona, micofenolato y ciclosporina 92.7%, prednisona micofenolato y tacrolimus 88%, prednisona, micofenolato y sirolimus 91.4%, 37 (27.8%) tuvieron disfunción del injerto. 11(8.3) murieron, 49 (36.8%) tuvieron infección de vías urinarias, 9 (6.8%) presentaron tuberculosis, 28 (21.1%) tuvieron evidencia de infección oportunista.

Conclusiones: de todas las características basales no hubo diferencia significativa para la supervivencia del receptor, a pesar de todos los factores de riesgo existe una buena sobrevida del receptor renal y del injerto a un año de seguimiento. La profilaxis universal con valganciclovir en pacientes receptores de trasplante renal redujo significativamente la mortalidad global e incrementó la sobrevida, particularmente en pacientes de riesgo intermedio (D-R+ o D+R+). Por lo tanto, la profilaxis durante 3 meses a todos los pacientes de riesgo intermedio puede considerarse como de primera opción.

1. Datos del alumno	
Rincón Rodríguez Ana Lourdes 0445543422924 Universidad Autónoma de México Facultad de Medicina Infectología Adultos	
2. Datos del asesor	
Chaparro Sánchez Alberto	Terrazas Estrada José Juan
3. Datos de la tesis	
Seguimiento a un año de pacientes adultos con trasplante renal de riesgo intermedio y alto para infección por citomegalovirus que recibieron profilaxis con valganciclovir, sobrevida de receptores y del injerto renal	
Pág.68	2013

Antecedentes

Infección/enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal.

La infección por CMV se define como la presencia del virus en el organismo sin un cuadro clínico; la enfermedad por CMV se refiere a la presencia del virus más un cuadro clínico sugestivo de daño. La determinación de IgG contra CMV mediante métodos serológicos, es útil para identificar, a los receptores, y/o donadores con infección previa y subsecuentemente establecer el riesgo de infección y/o enfermedad durante el periodo postrasplante. (1)

A nivel mundial , la seropositividad del CMV en la población en general oscila de 40% para comunidades desarrolladas a 100% en países subdesarrollados, bajo este contexto en las regiones con mayor seroprevalencia se esperan tasas de infección/enfermedad por CMV bajas, ya que las poblaciones con inmunidad contra el CMV son menos probables de tener enfermedad activa. Pocos estudios han hablado sobre la prevalencia de las categorías de riesgo para infección por CMV. Taber y colaboradores demostraron en su estudio que la distribución de categorías de riesgo para infección por CMV: pacientes con riesgo bajo 2% (D-R-), con riesgo intermedio D+R+ 49% y D-R+ 16% y finalmente con riesgo alto (D+R-) 33% (2).

El estudio de Guirado I que comprendió 102 donadores cadavéricos y 48 de donante vivo, tenían un grupo de alto riesgo del 44% y 56% riesgo estándar (intermedio y bajo). (3)

La mayor parte de los estudios que se han realizado en cuanto a profilaxis para infección por CMV en trasplantados renales ha sido en pacientes de riesgo alto (D+R), por lo que es casi nula la información sobre el porcentaje de pacientes con riesgo

intermedio y bajo, y sólo algunos autores han reclasificado a los pacientes de estos riesgos que reciben terapia con OKT3 como de riesgo alto. (4).

Es importante mencionar que la serología de CMV influye en la eficacia de la profilaxis contra este virus. Junto con los datos que demuestran el importante impacto económico del estado serológico de CMV en receptores de trasplante, estos resultados destacan la importancia de minimizar las consecuencias nocivas de la infección, especialmente en D+R-. La infección y la enfermedad por CMV se han relacionado con incremento de la mortalidad y menor sobrevida del injerto. Sabedal informo una viabilidad del injerto del 71% y 86% entre pacientes con trasplante renal con y sin infección por CMV respectivamente durante los primeros 100 días postrasplante. No hay datos en la literatura a un año de seguimiento. (5)

Prevención de la infección/enfermedad por CMV.

Se ha implementado el tratamiento preventivo para la infección/enfermedad por CMV debido a la relación con el rechazo del injerto. Este tratamiento identifica primero a los receptores de trasplante renal en riesgo determinándose profilaxis universal y la terapia preventiva/anticipada y posterior determinación de los antivirales que se administrarán. En la profilaxis universal, los sujetos de riesgo se identifican por la serorespuesta pretrasplante al CMV, generalmente el antiviral se prescribe a sujetos con riesgo intermedio y alto a partir del día 10 postrasplante durante 3 meses. En la terapia preventiva/anticipada, los individuos de riesgo se detectan mediante un régimen de vigilancia con una prueba altamente predictiva de enfermedad como la reacción en cadena de la polimerasa para CMV a un corte más de 4000 copias/ml. Los principales antivirales administrados oralmente son el ganciclovir y el valganciclovir. Con ganciclovir la profilaxis universal ha demostrado una reducción significativa en el riesgo de infección/enfermedad por CMV (80%), en la tasa de

rechazo renal agudo (26%) y en la de mortalidad (38%), mientras que dichas tasas fueron del 72, 52 y 0% respectivamente entre los receptores de terapia preventiva/anticipada. Con valganciclovir la investigación sobre prevención ha predominado durante el último lustro, ya que desplazo al ganciclovir oral por el mejor perfil de biodisponibilidad que ofrece, demostrando un bajo índice de infección/enfermedad (5%) y mortalidad nula, tanto con la profilaxis universal como con la terapia preventiva/anticipada. Sin embargo la profilaxis universal con valganciclovir ajustado a la función renal durante 3 meses y 2 semanas para los receptores de trasplante renal con riesgo alto e intermedio respectivamente, es la estrategia preventiva recomendada según las guías terapéuticas.(6)

La infección o enfermedad por CMV en el periodo postrasplante, así como el uso o no de profilaxis antiviral, han sido motivo de investigación en los últimos años, debido a que la infección o la enfermedad por CMV han llevado a tasas elevadas de disfunción del injerto renal y/o rechazo, así como aumento de la mortalidad en este tipo de pacientes principalmente antes de la era profiláctica antiviral. Solo contamos con reportes históricos sobre la historia natural de la enfermedad cuando esta terapia aun no se establecía como una medida de tratamiento en este tipo de pacientes. La infección/enfermedad por CMV postrasplante se ha dividido en temprana y tardía, esta última se refiere a la que se presenta 1 a 3 meses después de la profilaxis. (6)

El CMV se puede prevenir por 2 estrategias: la profilaxis universal (administración de terapia antiviral por un periodo definido de tiempo a todos los pacientes en poblaciones consideradas en riesgo) y la terapia preventiva/anticipada (administración de una terapia antiviral en respuesta a desencadenantes de laboratorio como son la carga viral para CMV). La profilaxis universal tiene el beneficio de prevenir la reactivación de otros herpes virus, sin embargo la exposición antiviral prolongada

puede facilitar el desarrollo de resistencia. La toxicidad farmacológica y la aparición tardía de CMV son otras desventajas. La terapia preventiva/anticipada es logísticamente demandante, que con frecuencia llevan a regímenes de vigilancia costosos y requieren la disponibilidad de una prueba altamente predictiva para la identificación temprana de pacientes en riesgo. Esta limitación se ha documentado en algunos estudios, especialmente en el escenario de una replicación viral rápida en el receptor D+R-, llevando a la aparición de enfermedad por CMV antes de la identificación del riesgo e instauración de la terapia. (6-9)

En la profilaxis universal se administran los fármacos antivirales a todos los pacientes o a una cohorte de pacientes en riesgo. Estos fármacos se inician a los 10 días postrasplante y se continúan por 100 días después, datos más recientes sugieren que una profilaxis mayor puede ser más efectiva en pacientes D+R-. La guías con respecto a profilaxis tienden a favorecer a esta sobre la terapia preventiva/anticipada en los pacientes de alto riesgo, basado en los datos actuales que sugieren una mejor sobrevida del injerto y resultados clínicos favorables. (10-16)

Estudios con valaciclovir a los 6 meses postrasplante demostraron que la tasa de rechazo agudo por biopsia era de 26% en receptores seronegativos que recibieron profilaxis, comparándola con 52% en los que no recibieron, el rechazo clínico se observó en 39% y 61% de dichos grupos respectivamente, los datos no excluyen otras posibles explicaciones del rechazo ya que no investigaron que el rechazo estuviera relacionado específicamente a CMV. (10-11)

En cuanto a la comparación de la terapia profiláctica vs la preventiva/anticipada con diversos antivirales, excepto valganciclovir, un metanálisis de 17 estudios demostró una reducción significativa en el riesgo de infección después de la profilaxis 80% vs 72% con terapia preventiva/anticipada, una disminución en la tasa de rechazo agudo

del 26% con profilaxis y 52% con terapia preventiva. En cuanto a la mortalidad esta se redujo al 38% en los que usaron profilaxis y no hubo reducción de muerte en la terapia preventiva/anticipada. En D+R- se demostró una reducción de enfermedad orgánica por CMV en trasplante renal del 83% con profilaxis vs 76% con terapia preventiva. (9-12)

Profilaxis con valganciclovir.

Valganciclovir es el fármaco más usado en profilaxis o terapia preventiva/anticipada, tiene una biodisponibilidad comparable a ganciclovir intravenoso y una eficacia similar a ganciclovir oral, pero su dosis es menor, tiene mejor absorción y presenta un mejor perfil de biodisponibilidad. Said et al. demostraron que 3 meses de valganciclovir fueron más efectivos que ganciclovir intravenoso por 2 semanas, encontraron que cursos cortos de tratamiento se asociaban a mayor infección por CMV. (9-12)

Pescovitz et al reportaron que 0.8% de pacientes con trasplante renal que recibieron valganciclovir tuvieron enfermedad por CMV durante 100 días que duro la profilaxis, pero a los 6 meses después del trasplante esto aumento a 12%. Helantera encontró en su estudio que más del 50% de D+R- (riesgo alto) presentaban infección después de 3 meses de profilaxis y que la incidencia de enfermedad después de 3 meses de profilaxis era del 18-31%, considerando que prolongar la duración de profilaxis a 6 meses podría disminuir dicha situación. En pacientes de alto riesgo se encontró que 48% tenían infección tardía y 40% enfermedad, la carga viral promedio de los pacientes con enfermedad fue de 56934 copias/ml y no se identifico que la infección tardía por CMV llevara a mayor pérdida de injerto o disfunción, resaltando que la mayoría de sus donadores eran cadavéricos. (10,15)

Un estudio que comparo pacientes que recibieron profilaxis con valganciclovir a dosis de 900mg/dia durante 100 días y pacientes de terapia preventiva/anticipada que recibieron valganciclovir solo después del desarrollo de una prueba positiva de ADN para CMV en sangre, encontró que el tratamiento profiláctico o preventivo/anticipado con valganciclovir se asocia cada uno con índices bajos de CMV sintomático, en comparación con los índices que ocurren normalmente antes de someterse a estas intervenciones y que la profilaxis redujo la ocurrencia total y retraso la aparición de ADN del CMV en comparación con la terapia preventiva/anticipada. (11,16)

El grupo de riesgo alto e intermedio parecen beneficiarse de la profilaxis, con una reducción absoluta en el porcentaje de viremia de 36% y 48% respectivamente. El beneficio en el grupo de alto riesgo se da por otorgar una terapia preventiva/anticipada dado que en este estudio fue similar la incidencia general de viremia; pero CMV asintomático fue menor con la profilaxis; por prolongar la profilaxis 6-12 meses y finalmente por dar profilaxis por aproximadamente 100 días seguida de monitoreo y terapia preventiva/anticipada. Con valganciclovir hay menor probabilidad de desarrollar resistencia. (12,18)

Impacto de la profilaxis en el injerto y la mortalidad del paciente con trasplante renal.

En el estudio de Khoury et al el índice de sobrevida del injerto fue del 99%, ocurrieron 7 episodios de rechazo en 5 pacientes, aun asi los resultados generales del estudio fueron buenos con función renal adecuada. El estudio encontró índices similares de rechazo, falla del aloinjerto, e infecciones bacterianas entre los grupos de tratamiento.(12,)

Said et al. demostraron que 3 meses de valganciclovir fueron más efectivos que ganciclovir intravenoso por 2 semanas, encontraron que cursos más cortos de tratamiento se asociaban a mayor disfunción del injerto. (13,21)

El metanálisis de Hodson sobre terapia antiviral para prevenir CMV evidencio que no hay un resultado claro en la pérdida del injerto o el rechazo agudo, aunque un pequeño efecto benéfico no se excluyo en estos pacientes, los riesgos relativos para ambos puntos favorecieron al tratamiento antiviral, sin embargo los IC eran muy amplios y consistentes con ningún efecto. La excepción fue en un subgrupo en un solo estudio donde la profilaxis redujo el riesgo de rechazo agudo probado por biopsia en D+R- en un 50%. (13,15,19).

La sobrevida a los 3 años del paciente con trasplante renal se ha reportado del 95% con profilaxis y 93% sin profilaxis en pacientes de 19-40 años, en pacientes de 41-60 años de 89% y 85% y en mayores de 60 años de 83% y 71%, RR 0.57 (IC .41-.79). En un estudio de comparación de profilaxis contra terapia preventiva/anticipada con valganciclovir no ocurrieron muertes en los pacientes, concluyendo que ambos métodos fueron efectivos para el tratamiento de la infección por CMV y que el costo de ambos métodos fue muy similar en el estudio. (14,16,23-25)

Humar et al, reporto una tendencia a la reducción de rechazo del injerto comprobado por biopsia en el grupo de 200 días de tratamiento (11%) vs el grupo de 100 días (17%) $p=0.114$, la mayor parte de rechazos ocurrieron en los primeros 100 días postrasplante. La leucopenia esperada por la administración de fármaco se observo en 38% en el grupo de 200 días vs 26% en el de 100 días. Con este estudio concluyen que los pacientes de alto riesgo con tratamiento de 200 días tuvieron una reducción en la viremia y enfermedad por CMV a los 12 meses. (25-27)

Planteamiento del problema

Se desconoce en América Latina y en el Hospital CMN La raza la respuesta a un año de los pacientes adultos con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir según categorías de riesgo para infección por CMV.

Justificación

El estudio de estos pacientes y su seguimiento a un año es de gran utilidad para conocer la tasa de complicaciones como la disfunción del injerto, rechazo o muerte relacionadas a CMV y otras causas de origen infeccioso que pudieran ser prevenidas o controladas oportunamente. Conociendo estos datos en relación a nuestra población se podrá establecer un programa de vigilancia epidemiológica dirigida o en su caso profilaxis según los resultados obtenidos en cada categoría de riesgo y así asegurar una prolongada vida del injerto y del paciente. Conocer su evolución y evidenciar una disminución o aumento de la morbi-mortalidad, nos permitirá prever en nuestra población candidata a trasplante renal complicaciones como disfunción o pérdida del injerto y muerte. Así mismo disminuir los costos por estancia hospitalaria y complicaciones.

Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es la tasa de mortalidad general a un año de pacientes adultos con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir?
2. ¿Incidencia de CMV y otras causas infecciosas de disfunción o pérdida del injerto y muerte del receptor al año de término de profilaxis?
3. ¿Cuál es la incidencia de disfunción del injerto en pacientes adultos con trasplante renal a un año de haber terminado profilaxis con valganciclovir?
4. ¿Cuál es la incidencia de pérdida del injerto a un año en adultos con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir.

Hipótesis

- 1.** La mortalidad en los pacientes con trasplante renal es menor a la reportada en la literatura.
- 2.** La Incidencia de CMV como causa de Disfunción del injerto es baja, otras etiologías tienen mayor incidencia como causa de disfunción, pérdida del injerto o muerte del receptor.
- 3.** La incidencia de disfunción del injerto en pacientes adultos con trasplante renal a un año de haber terminado profilaxis con valganciclovir es baja.
- 4.** La incidencia de pérdida del injerto un año después de haber terminado profilaxis con valganciclor es baja.

Objetivos

1. Determinar la mortalidad a un año de pacientes con trasplante renal que recibieron profilaxis con valganciclovir.
2. Determinar la incidencia de CMV y otras etiologías infecciosas como causa de Disfunción/pérdida del injerto o muerte del receptor.
3. Determinar la incidencia de disfunción del injerto en pacientes adultos con trasplante renal de CMN La Raza a un año de haber terminado profilaxis con valganciclovir
4. Determinar la incidencia de pérdida del injerto a un año en adultos con trasplante renal que recibieron profilaxis

Material y Métodos

Diseño de la investigación

a. Tipo de estudio

Estudio de Cohorte tipo retrolectivo, observacional, descriptivo.

Variables independientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo en años transcurrido a partir de la fecha de nacimiento.	La registrada en el expediente	Cuantitativa discreta	1-99
Sexo	Fenotipo del humano con sus	El registrado en el expediente	Cualitativa nominal dicotómica	1: mujer 2: hombre

	<p>características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer</p>			
<p>Tipo de trasplante</p>	<p>Tipo de trasplante de acuerdo a la procedencia del órgano que será injertado en el receptor del trasplante renal.</p>	<p>Tipo de trasplante de acuerdo al tipo de donador del riñón trasplantado: Donador vivo relacionado por histocompatibilidad (DVR), de un donador cadavérico (DC) o de un donador vivo no relacionado por histocompatibilidad (DVnR).</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>1: DVR 2:DC 3:DVnR</p>

Riesgo bajo para infección por CMV	Donador y receptor con serología negativa para CMV.	Donador con IgG sérica < 0.3 UI/ml y receptor IgG sérica < 0.3 UI/ml para CMV.	Cualitativa nominal dicotómica	D-R-: 1
Riesgo intermedio para infección por CMV	Receptor con serología positiva y donador con serología positiva o negativa para CMV	Donador con IgG sérica > ó < 0.3UI/ml y receptor con IgG sérica > 0.3UI/ml para CMV	Cualitativa nominal dicotómica	D+ R+ o D-R: 2
Riesgo alto para infección por CMV	Donador con serología positiva y receptor con serología negativa para CMV	Donador con IgG sérica > 0.3UI/ml y receptor IgG sérica < 0.3UI/ml para CMV.	Cualitativa nominal dicotómica	D+ R-: 3
Profilaxis universal con valganciclovir	Pacientes que recibieron profilaxis con valganciclovir	Pacientes tratados con valganciclovir después del trasplante de	Cualitativa nominal dicotómica.	1: Si 2: No

	en el periodo postrasplante.	acuerdo a las Tablas 1		
--	---	-----------------------------------	--	--

Tabla 1. Duración de tratamiento de acuerdo a categoría de riesgo para infección por CMV

Categoría de riesgo para infección por CMV	Duración del tratamiento profiláctico
Bajo	No se da tratamiento
Intermedio	3 meses
Alto	6 meses

Variables dependientes

1. Pérdida del injerto renal:

Pérdida irreversible del injerto demostrado por biopsia, deterioro de la función renal a un estadio K/DOQI V (Kidney disease outcome quality income) o reinicio de terapia de sustitución de la función renal.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: SI NO

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Muerte	Pérdida de las funciones	Perdida de las funciones	cualitativa nominal	1:SI

	vitales que preservan la vida, después del trasplante.	vitales que preservan la vida secundario a cualquier enfermedad orgánica excluyendo causas traumatológicas o sobredosis medicamentosa no relacionada al valganciclovir.	dicotómica	2: NO
--	--	---	------------	-------

Población de estudio

Todos los pacientes receptores de trasplante renal atendidos en el servicio de Infectología Adultos y Trasplante Renal Adultos del HI y HE CMNR en el periodo de septiembre del 2009 a marzo 2011, receptores de trasplante renal que hayan recibido profilaxis con valganciclovir según categoría de riesgo para infección por CMV.

Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra de esta cohorte se utilizó el programa Epidat versión 3.1 basado en los estudios de Humar, Sagedal y Opelz, obteniendo una población de 84, para una potencia del 80%, y de 104, para una potencia del 90% . Este número es para cada grupo de expuestos al valganciclovir. Asimismo se empleó la fórmula siguiente con un número de muestra similar al calculado por Epidat:

$$n = 1.96^2 \frac{[(1 - p_1/p_1) + (1 - p_2/p_2)]}{\ln^2(1 - \epsilon)}$$

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Todos los pacientes mayores de 16 años atendidos en el servicio de Infectología Adultos y Transplante Renal Adultos del HI y HE CMNR en el periodo de enero 2009 a marzo 2011 que recibieron profilaxis con valganciclovir según categoría de riesgo para infección por CMV.

Criterios de no inclusión

Pacientes que hayan recibido tratamiento por cualquier motivo a base de valganciclovir y/o ganciclovir previo o durante el periodo de trasplante, no relacionado a profilaxis.

Criterios de eliminación

Pacientes que no completaron seguimiento en este centro de referencia: No acudieron a las citas programadas o no se localizaron por teléfono.

Plan de recolección de la información.

Se revisaran los expedientes, reportes electrónicos en el sistema del IMSS o los resúmenes de los pacientes trasplantados del servicio de trasplante renal por parte del médico residente del sexto año de infectología durante el periodo de enero del 2009 a marzo del 2011, se extraerán los datos en referencia a pérdida del injerto o mortalidad para su vaciado en la hoja de recolección de datos y posterior base de datos para su análisis. (Ver anexo 1). En caso de pacientes que aun no terminan seguimiento, este se dará en la consulta externa del HE y HI CMNR o en caso de que los pacientes no acudan a citas se les intentara localizar por teléfono.

Se vaciara la información en el programa SPSS 18, esta información está protegida y solo tienen acceso; el médico residente de quinto año de infectología y los 2 médicos asesores del proyecto, se encuentra en 1 sola computadora protegida con contraseña interna en el servicio de infectología adultos.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para todas las variables; se calcularon porcentajes. El método de Kaplan – Meier se empleó para estimar la supervivencia del paciente receptor de trasplante renal con y sin profilaxis hasta marzo del 2012, de la siguiente manera:

Probabilidad de muerte del receptor: $q_i = d_i / n_i$

Probabilidad de supervivencia en el mes i : $p_i = 1 - q_i$

Supervivencia acumulativa: $S_i = p_1 p_2 \dots p_i$

Para la estimación del límite del producto de Kaplan Meier:

$$SE(S_i) = \sqrt{\sum \left[\frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)} \right]}$$

El modelo de riesgos proporcionales de Cox (prueba de logrank) se usó para comparar las distribuciones de supervivencia, para estimar el efecto de recibir o no profilaxis para CMV, y de otras covariables, sobre la mortalidad general, en pacientes receptores de trasplante renal. Para probar la hipótesis nula de que las distribuciones son iguales en los 2 grupos, se empleó chi cuadrada mediante la siguiente fórmula:

$$\chi^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

Se consideró un valor de p menor a 0.05 como significativo.

Recursos

Humanos.

- Residente de Infectología.
- Médico adscrito al servicio de Infectología Adultos del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional “La Raza”.
- Médico adscrito al servicio de Infectología Adultos del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”
- Médico adscrito al servicio de Unidad de Trasplante renal del Hospital de Especialidades Centro México Nacional “La Raza”.

Materiales

- Computadora con paquetería Office y base de datos SPSS.
- Hojas blancas.

- Fotocopias.
- Impresora.
- Lápices, plumas.

Económicos.

- Concedidos por el investigador.

Consideraciones Éticas

Se realiza carta de consentimiento informado a todos los pacientes. De acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, y su reglamento (artículo 17), se considera una investigación sin riesgo.

La propuesta y la ejecución del presente estudio, no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud ni las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El protocolo será presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Kaplan-Meier

Resumen del procesamiento de los casos

Categoría de Riesgo Tipo de trasplante			Nº total	Nº eventos	Censurado	
					Nº	Porcentaje
R.Intermedio (D+R+, o D- R+)	Donador vivo relacionado	78	7	71	91.0%	
	Cadavérico	13	1	12	92.3%	
	Donador vivo no relacionado	14	1	13	92.9%	

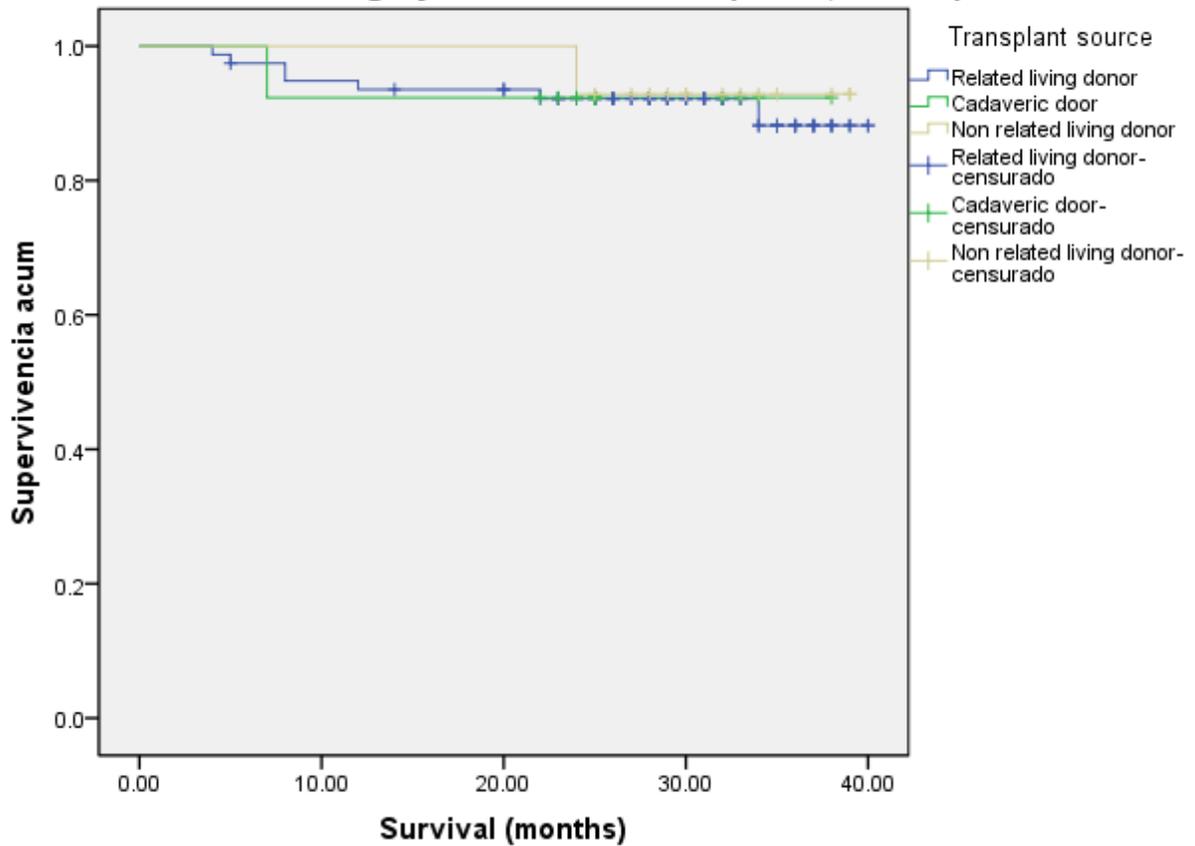
	Global	105	9	96	91.4%
Global	Global	105	9	96	91.4%

Comparaciones globales^a

	Chi-cuadrada	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.088	1	.767

Funciones de supervivencia

Riskcategory = Intermediate risk (D+ R+, o D- R+)



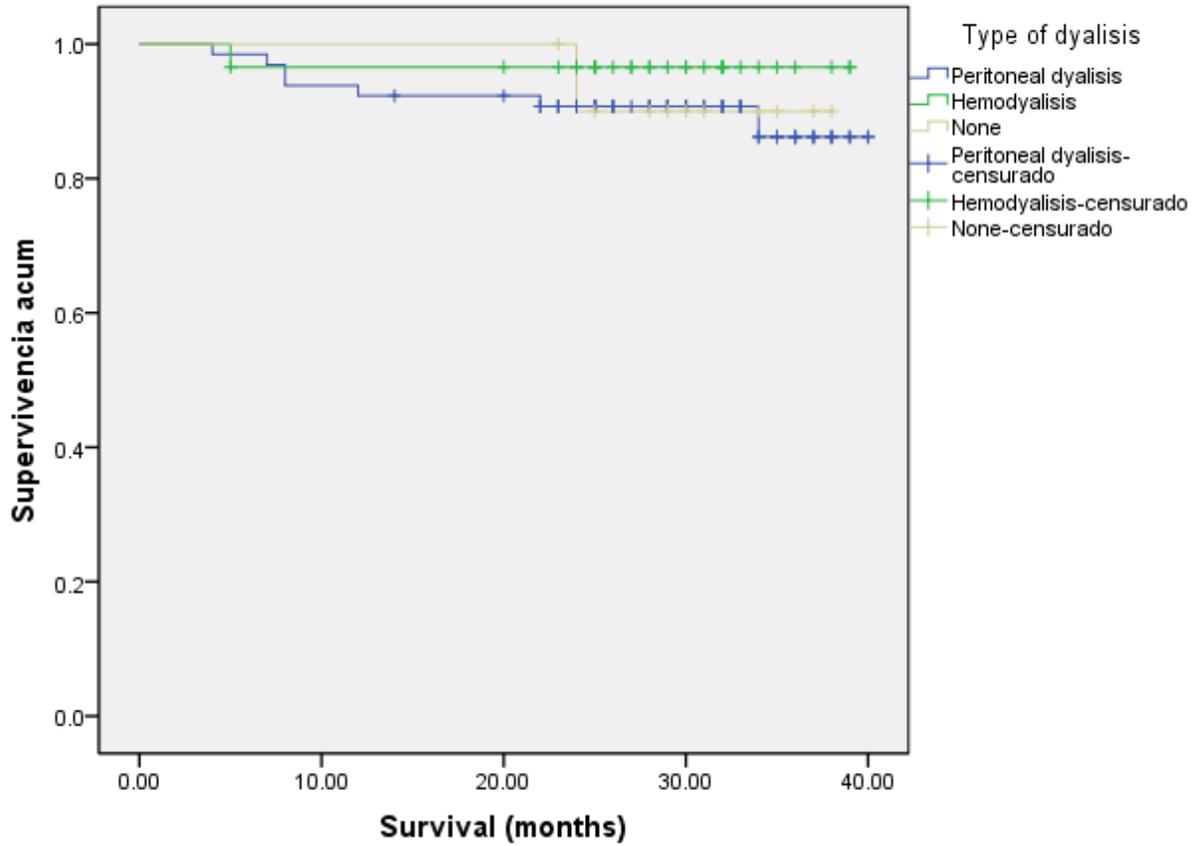
Categoría de riesgo	Tipo de diálisis	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
Riesgo intermedio (D+ R+, o D- R+)	Diálisis Peritoneal	65	7	58	89.2%
	Hemodiálisis	29	1	28	96.6%
	Ninguna	11	1	10	90.9%
	Global	105	9	96	91.4%

Categoría de riesgo	Tipo de diálisis	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
Riesgo intermedio (D+ R+, o D- R+)	Diálisis Peritoneal	65	7	58	89.2%
	Hemodiálisis	29	1	28	96.6%
	Ninguna	11	1	10	90.9%
	Global	105	9	96	91.4%
Global	Global	105	9	96	91.4%

	Chi-cuadrada	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.471	1	.493

Funciones de supervivencia

Riskcategory = Intermediate risk (D+ R+, o D- R+)



Categoría de riesgo	Tipo de terapia inmunosupresora	Nº total	Nº de eventos

Riesgo intermedio (D+ R+, o D- R+)	Prednisona, Micofenolato de Mofetilo y Ciclosporina	41	3
	Prednisona, Micofenolato de mofetilo y Tacrolimus	50	6
	Prednisona, Micofenolato de mofetilo y Sirolimus	14	0
	Global	105	9
Global	Global	105	9

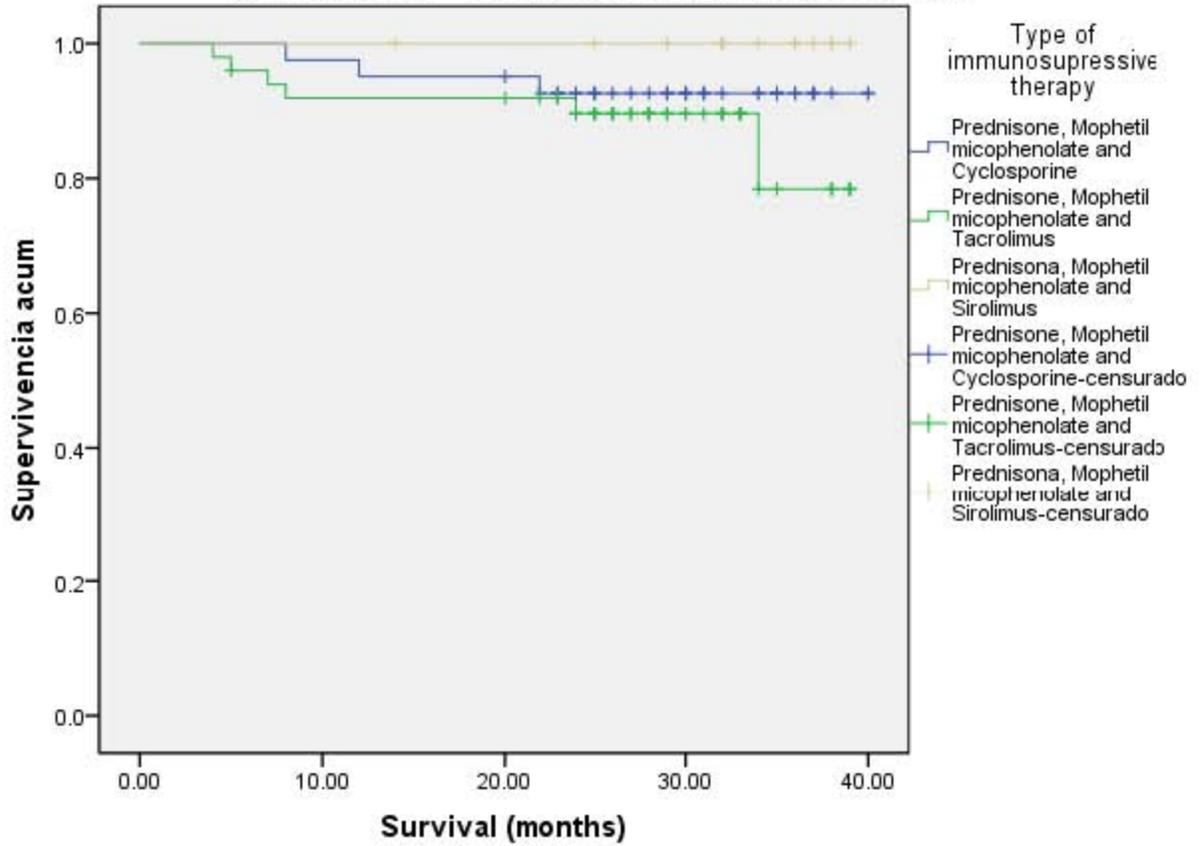
Categoría de riesgo	Tipo de terapia inmunosupresora	Censurado	
		Nº	Porcentaje

Riesgo intermedio (D+ R+, o D- R+)	Prednisona, Micofenolato de mofetilo y ciclosporina	38	92.7%
	Prednisona, Micofenolato de mofetilo y Tacrolimus	44	88.0%
	Prednisona, Micofenolato de mofetilo y Sirolimus	14	100.0%
	Global	96	91.4%
Global	Global	96	91.4%

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.118	1	.731

Funciones de supervivencia

Riskcategory = Intermediate risk (D+ R+, o D- R+)

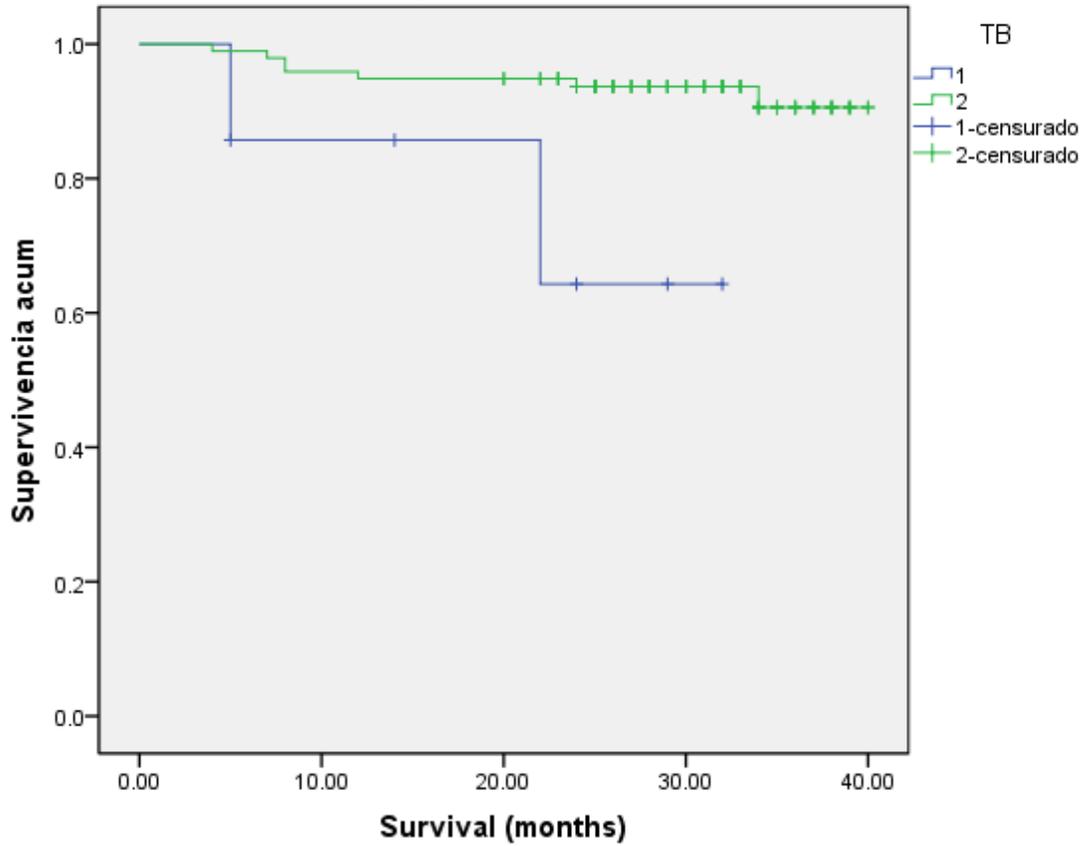


Categoría de riesgo TB	Nº total	Nº de eventos	Censurado		
			Nº	Porcentaje	
Riesgo intermedio1	7	2	5	71.4%	
(D+ R+, o D- R+)	2	97	7	90	92.8%
Global	104	9	95	91.3%	
Global	Global	104	9	95	91.3%

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6.446	1	.011

Funciones de supervivencia

Riskcategory = Intermediate risk (D+ R+, o D- R+)



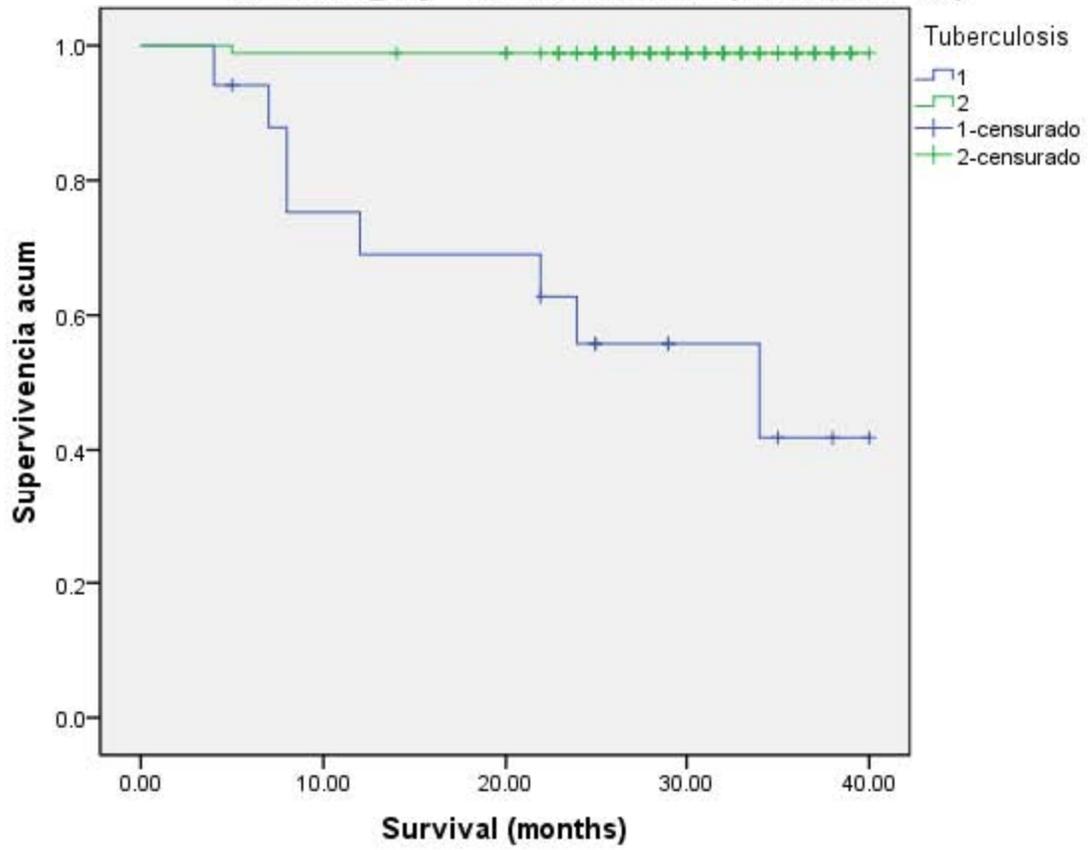
Categoría de riesgo Tuberculosis	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje

Riesgo Intermedio	1	17	8	9	52.9%
(D+ R+, o D- R+)	2	88	1	87	98.9%
	Global	105	9	96	91.4%
Global	Global	105	9	96	91.4%

	Chi- cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	44.017	1	.000

Funciones de supervivencia

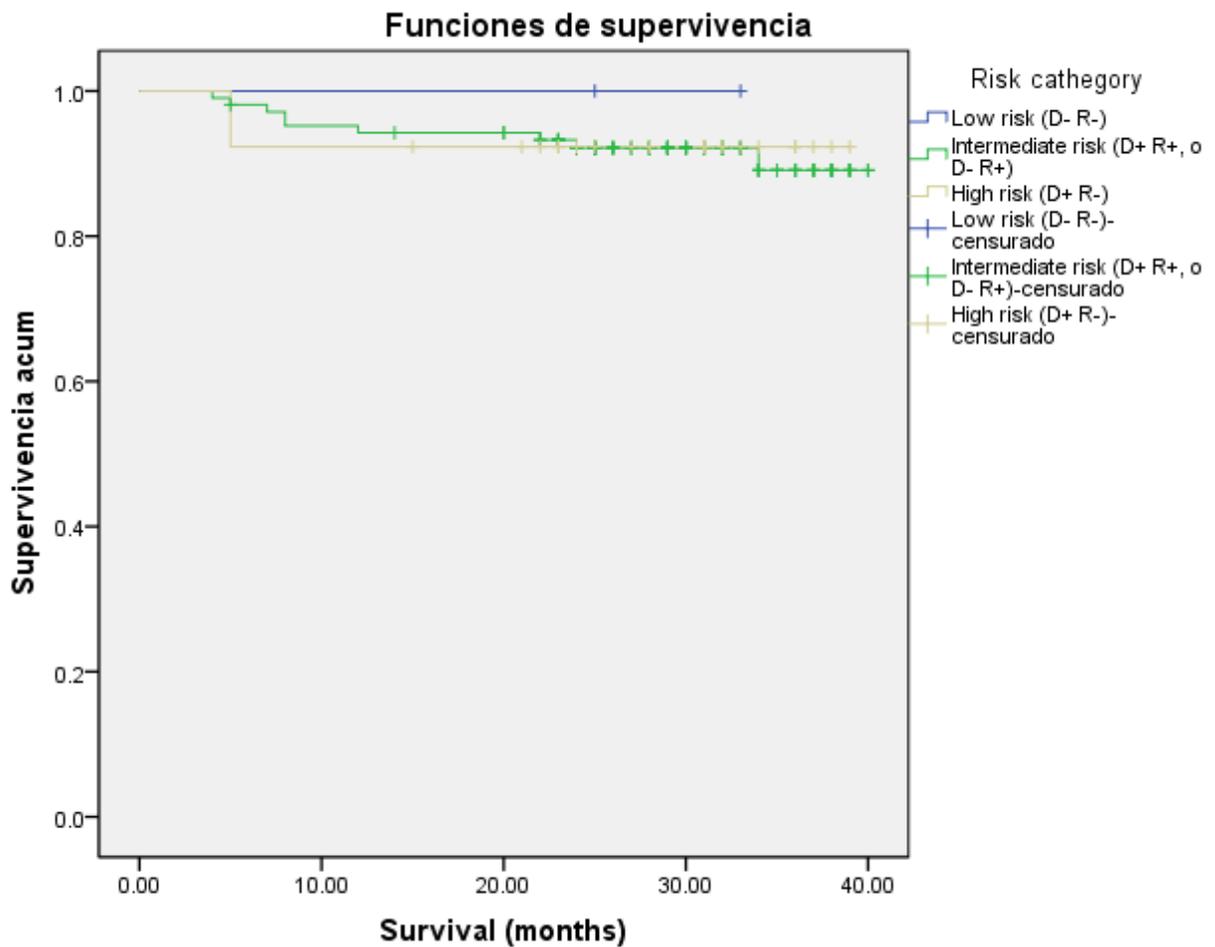
Riskcategory = Intermediate risk (D+ R+, o D- R+)



Resumen del procesamiento de los casos

Categoría de riesgo	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Riesgo bajo (D- R-)	2	0	2	100.0%
Riesgo intermedio (D+ R+, o D- R+)	105	9	96	91.4%
Riesgo alto(D+ R-)	26	2	24	92.3%
Global	133	11	122	91.7%

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de categoría de riesgo

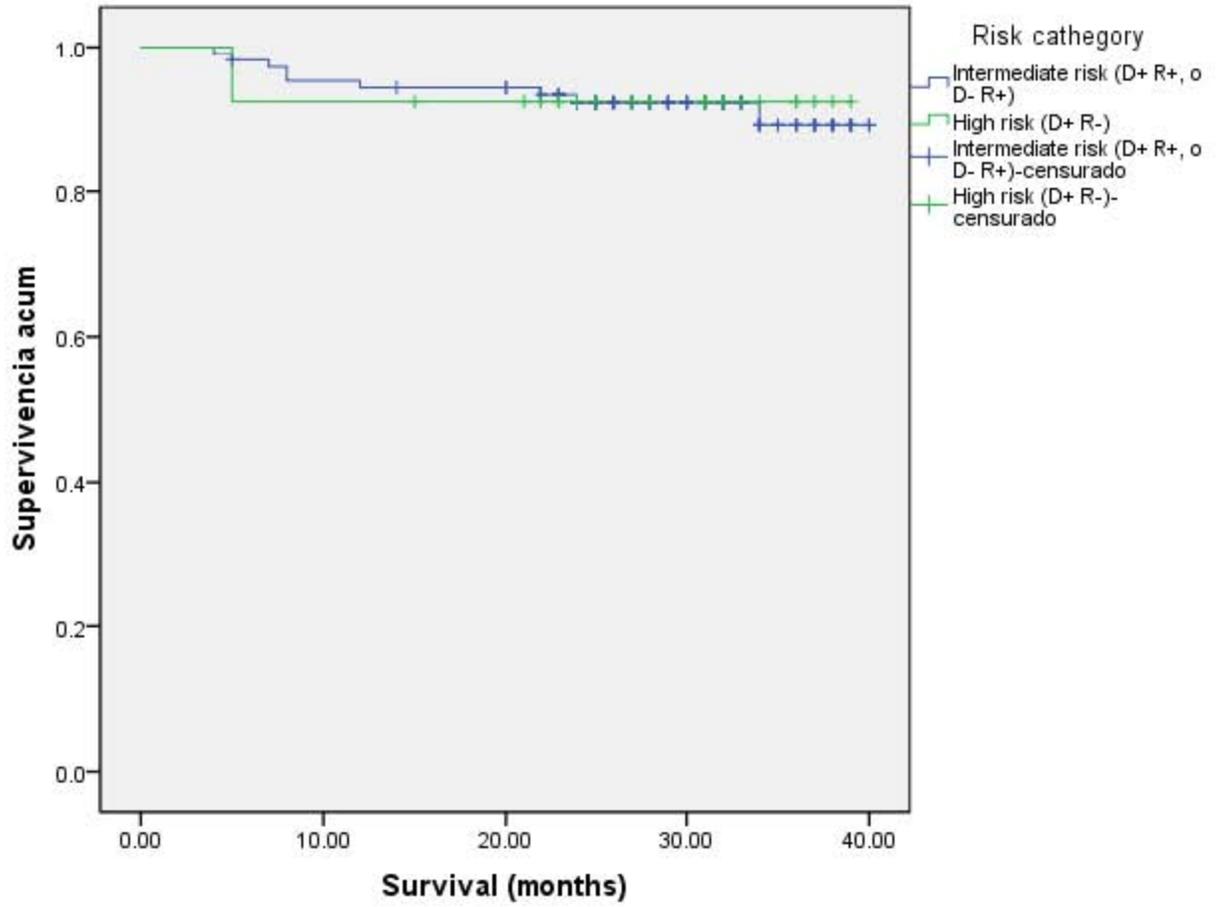


Resumen del procesamiento de los casos

Categoría de riesgo	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Riesgo intermedio (D+ R+, o D- R+)	105	9	96	91.4%
Riesgo alto (D+ R-)	26	2	24	92.3%
Global	131	11	120	91.6%

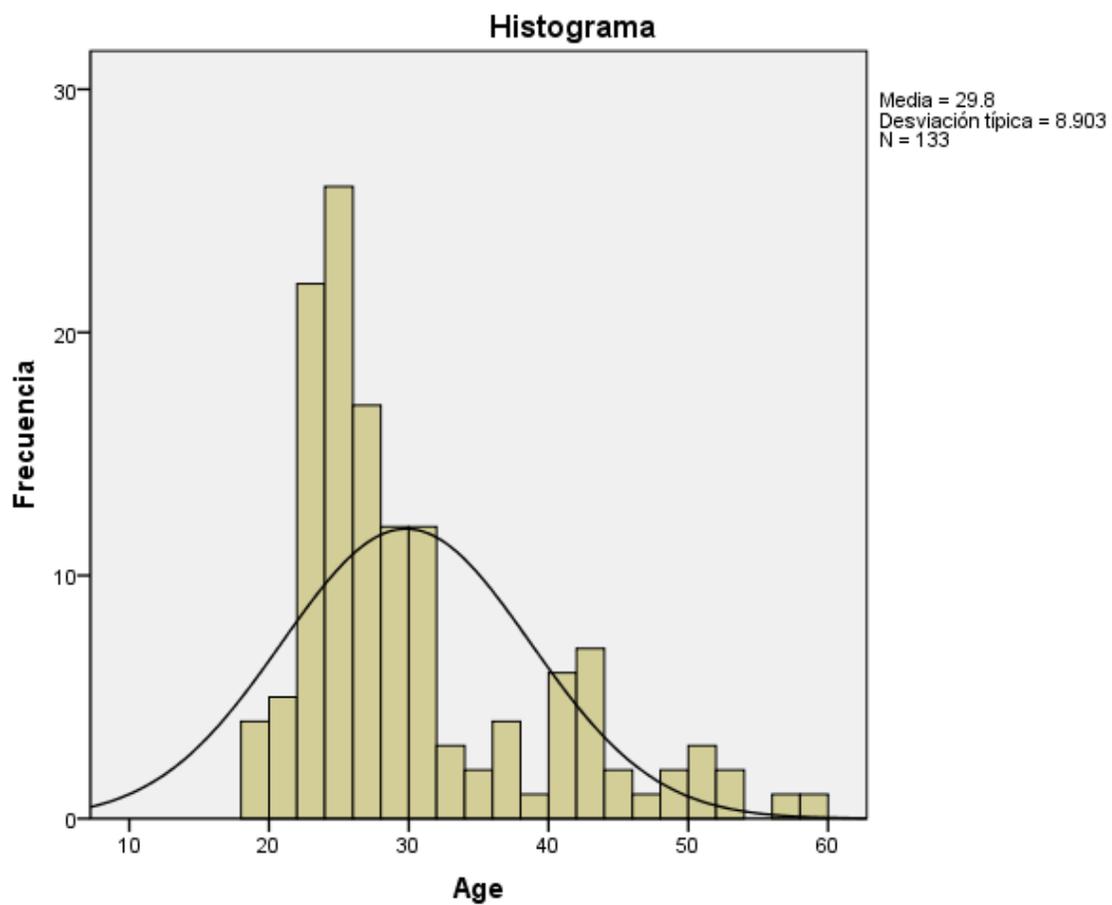
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.009	1	.923

Funciones de supervivencia



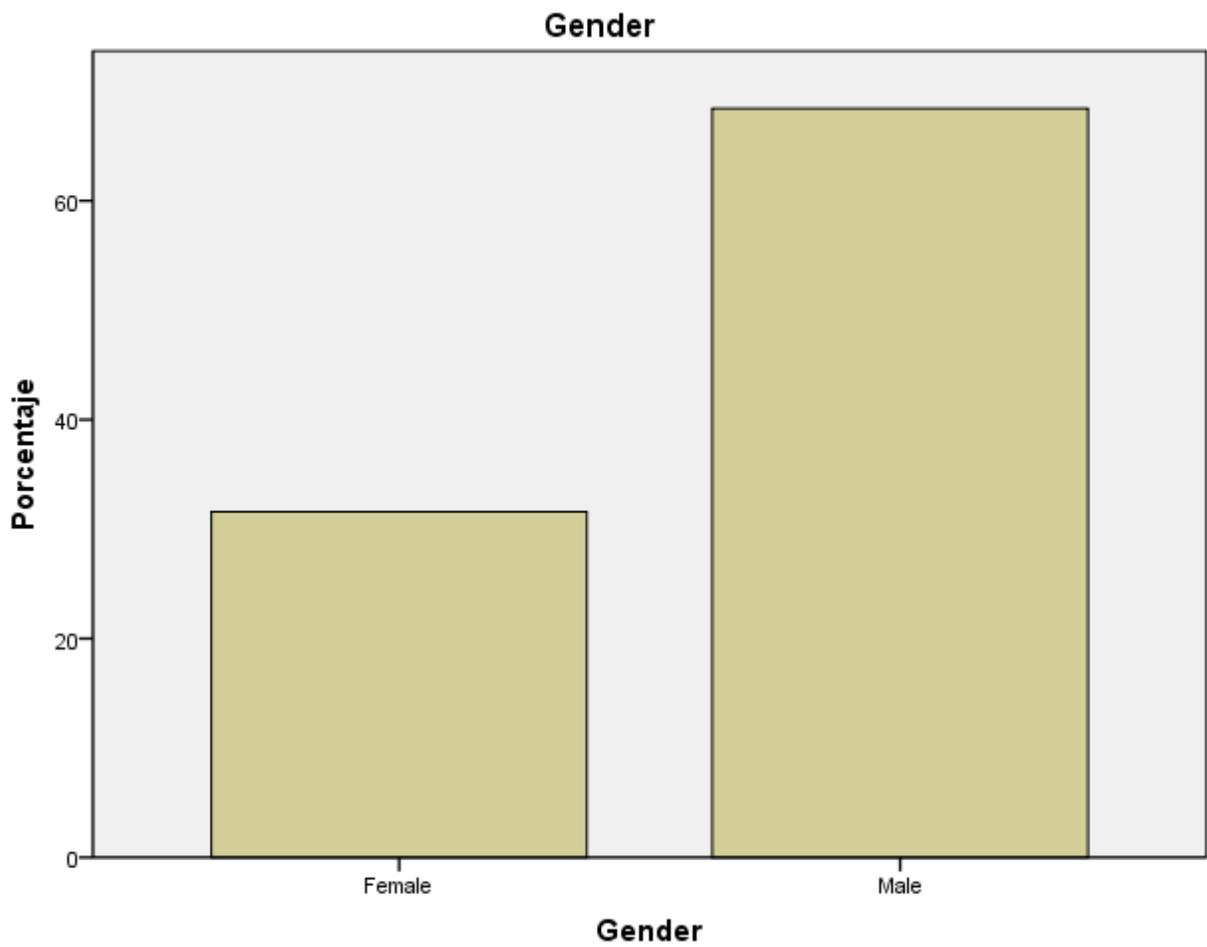
Edad

N	Válidos	133
	Perdidos	0
Mínimo		19
Máximo		59



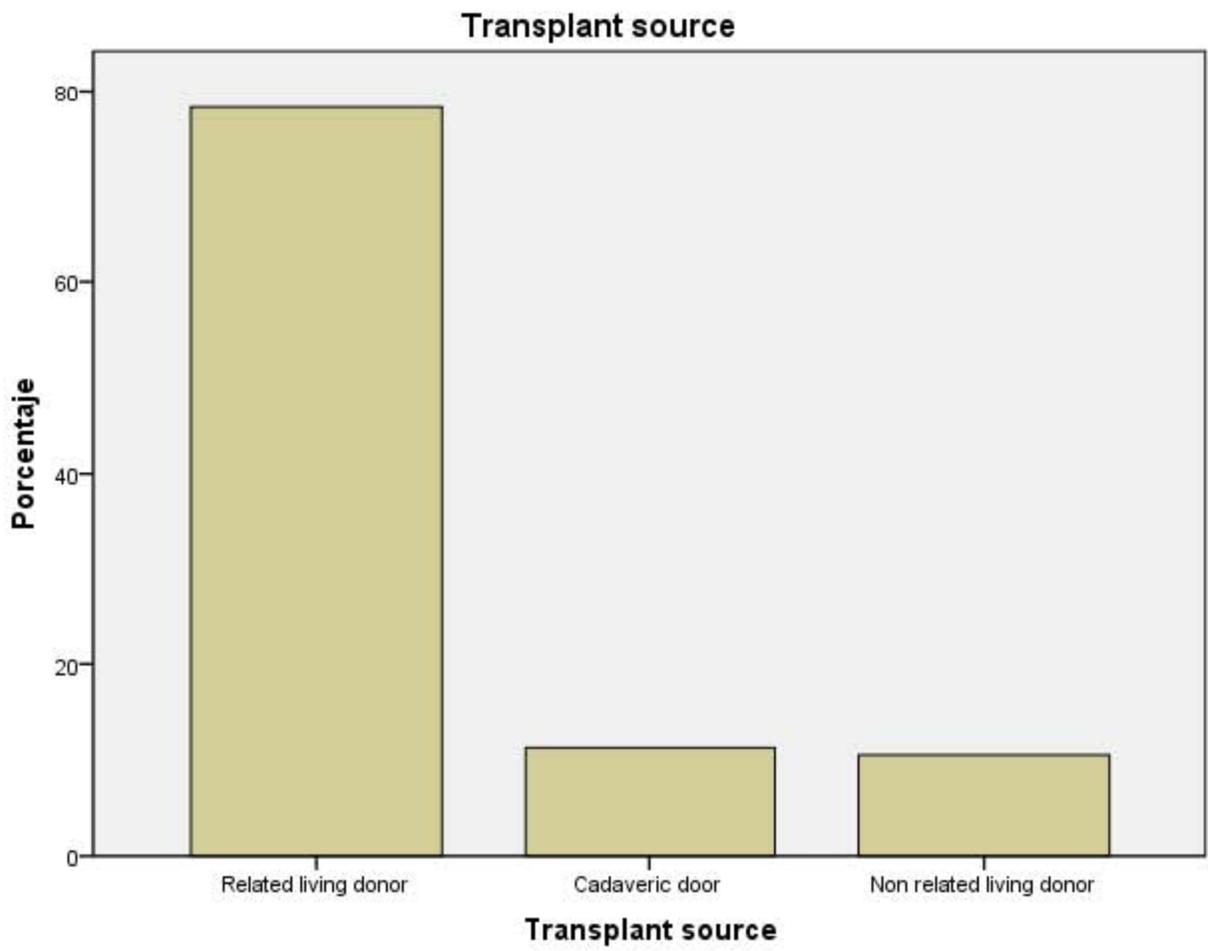
Género

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Female	42	31.6	31.6	31.6
	Male	91	68.4	68.4	100.0
	Total	133	100.0	100.0	



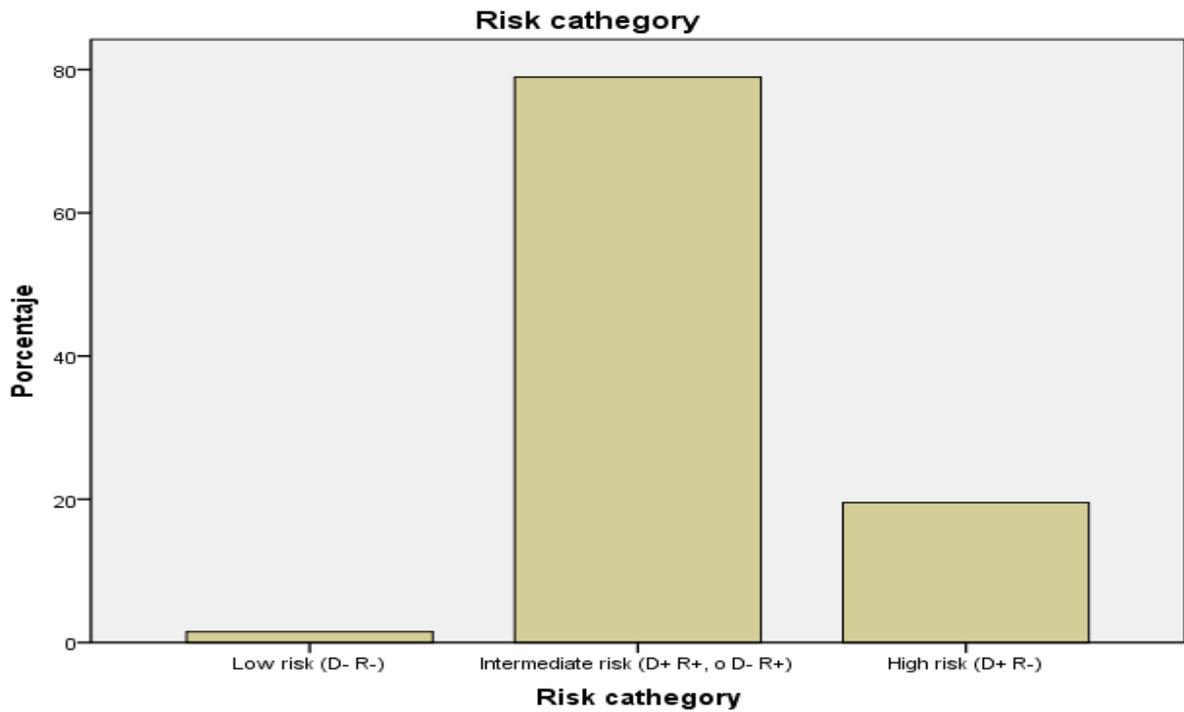
Tipo de Trasplante

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Donador vivo relacionado		104	78.2	78.2	78.2
Cadavérico		15	11.3	11.3	89.5
Donador vivo no relacionado		14	10.5	10.5	100.0
Total		133	100.0	100.0	



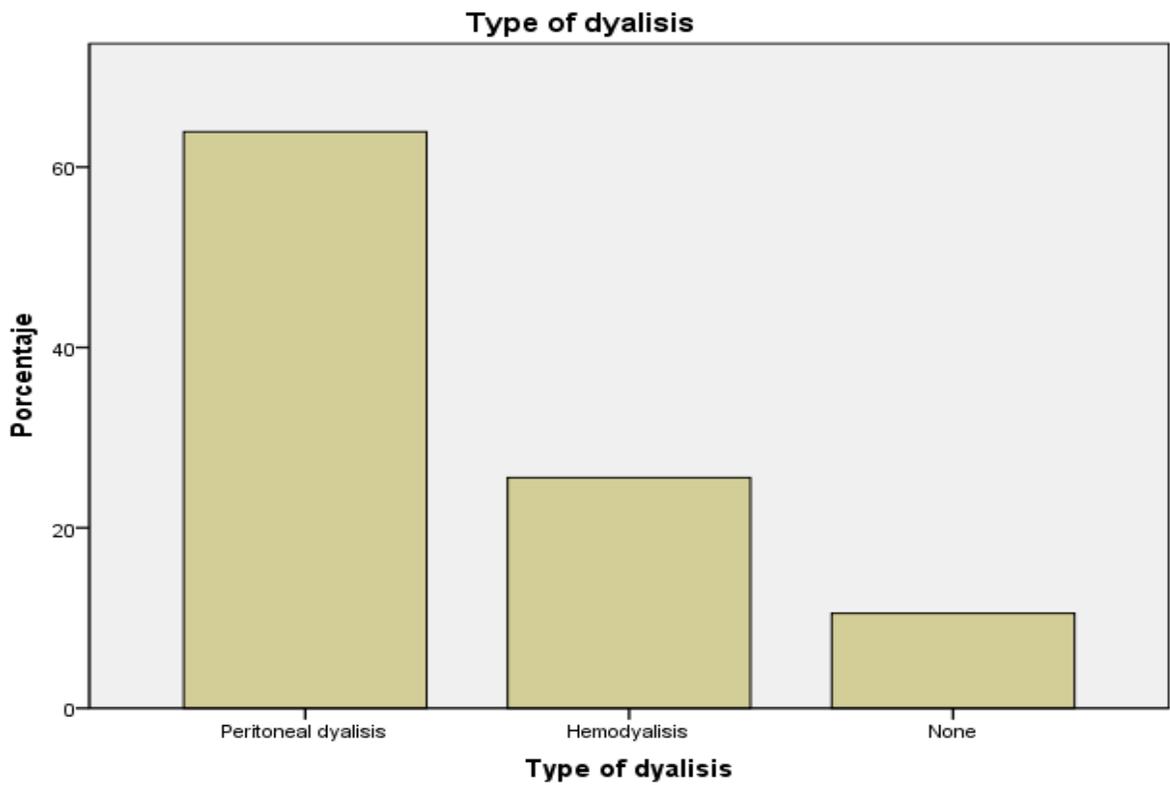
Categoría de riesgo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Riesgo bajo (D- R-)	2	1.5	1.5	1.5
Riesgo intermedio (D+ R+, o D- R+)	105	78.9	78.9	80.5
Riesgo alto (D+ R-)	26	19.5	19.5	100.0
Total	133	100.0	100.0	



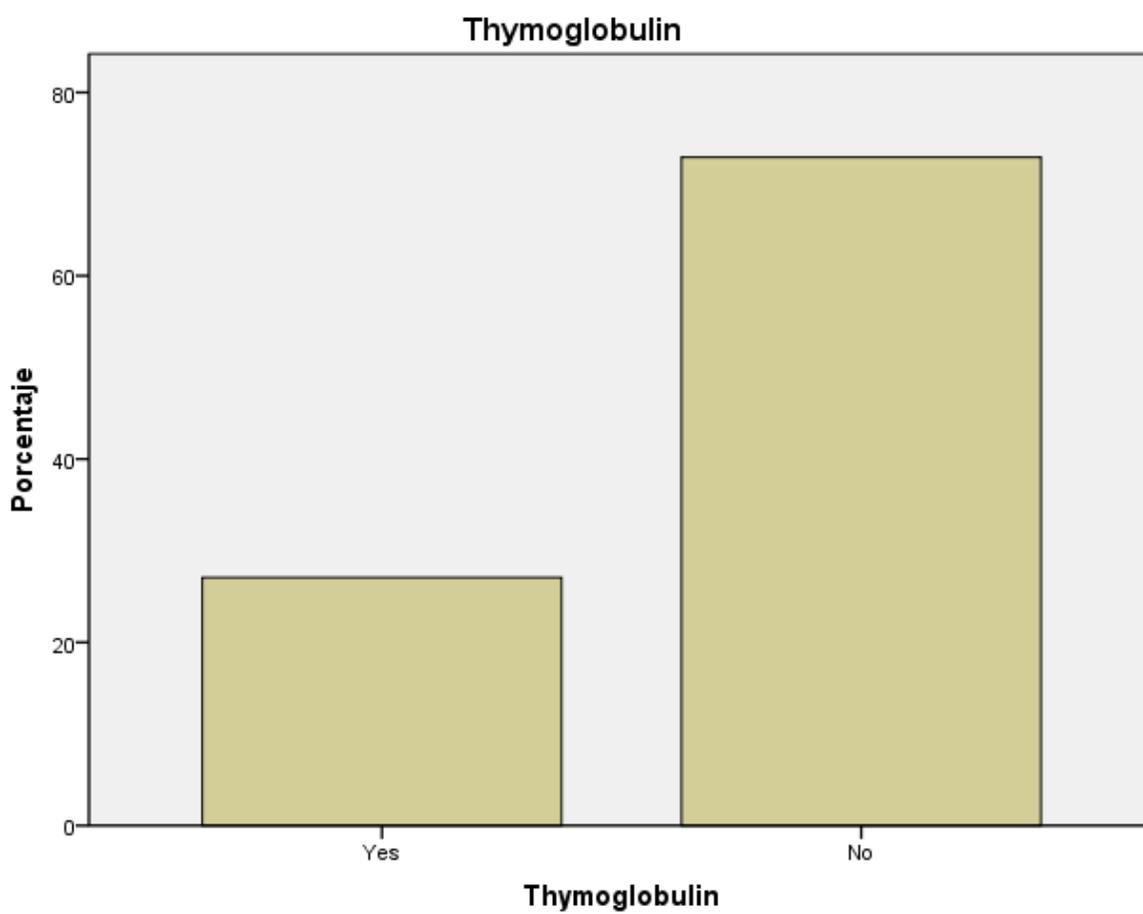
Tipo de diálisis

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Peritoneal	85	63.9	63.9	63.9
Hemodiálisis	34	25.6	25.6	89.5
None	14	10.5	10.5	100.0
Total	133	100.0	100.0	



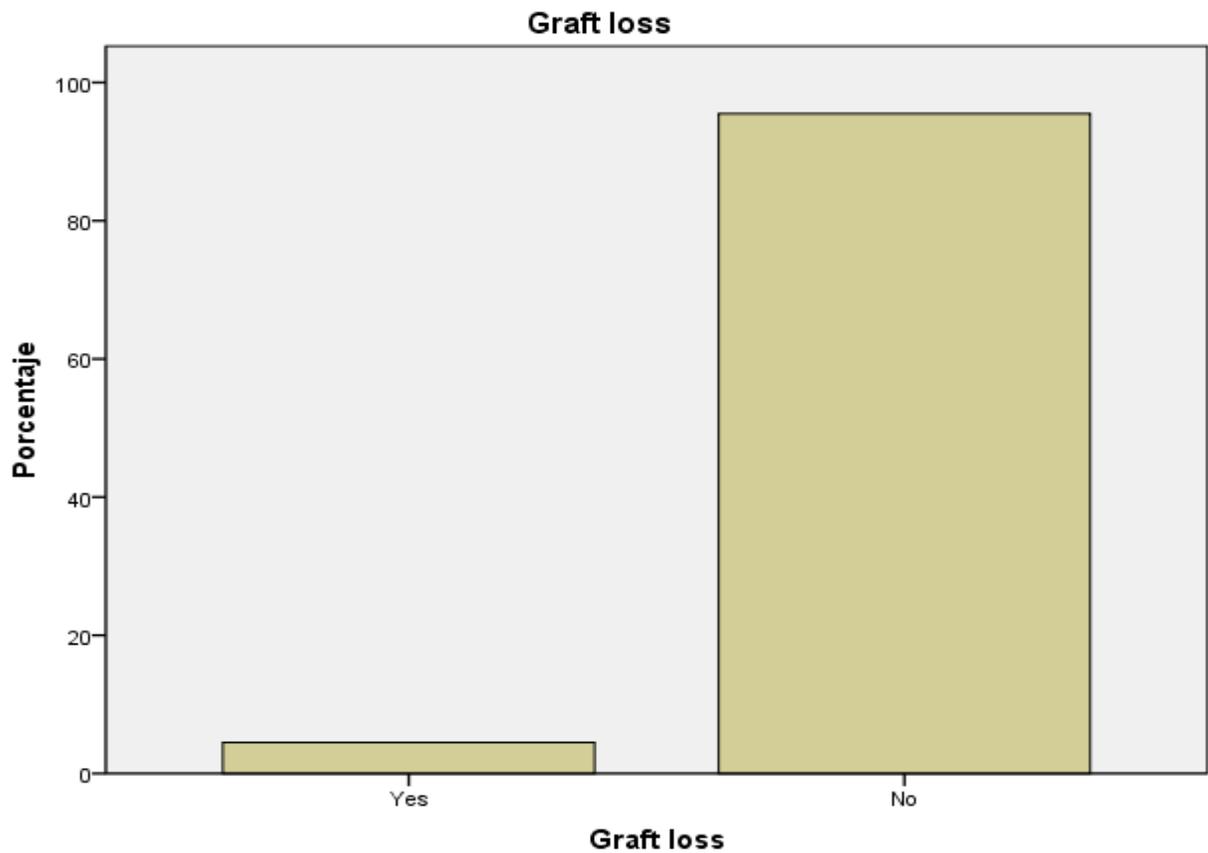
Timoglobulina

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos Si	36	27.1	27.1	27.1
No	97	72.9	72.9	100.0
Total	133	100.0	100.0	



Pérdida del injerto

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	6	4.5	4.5	4.5
No	127	95.5	95.5	100.0
Total	133	100.0	100.0	



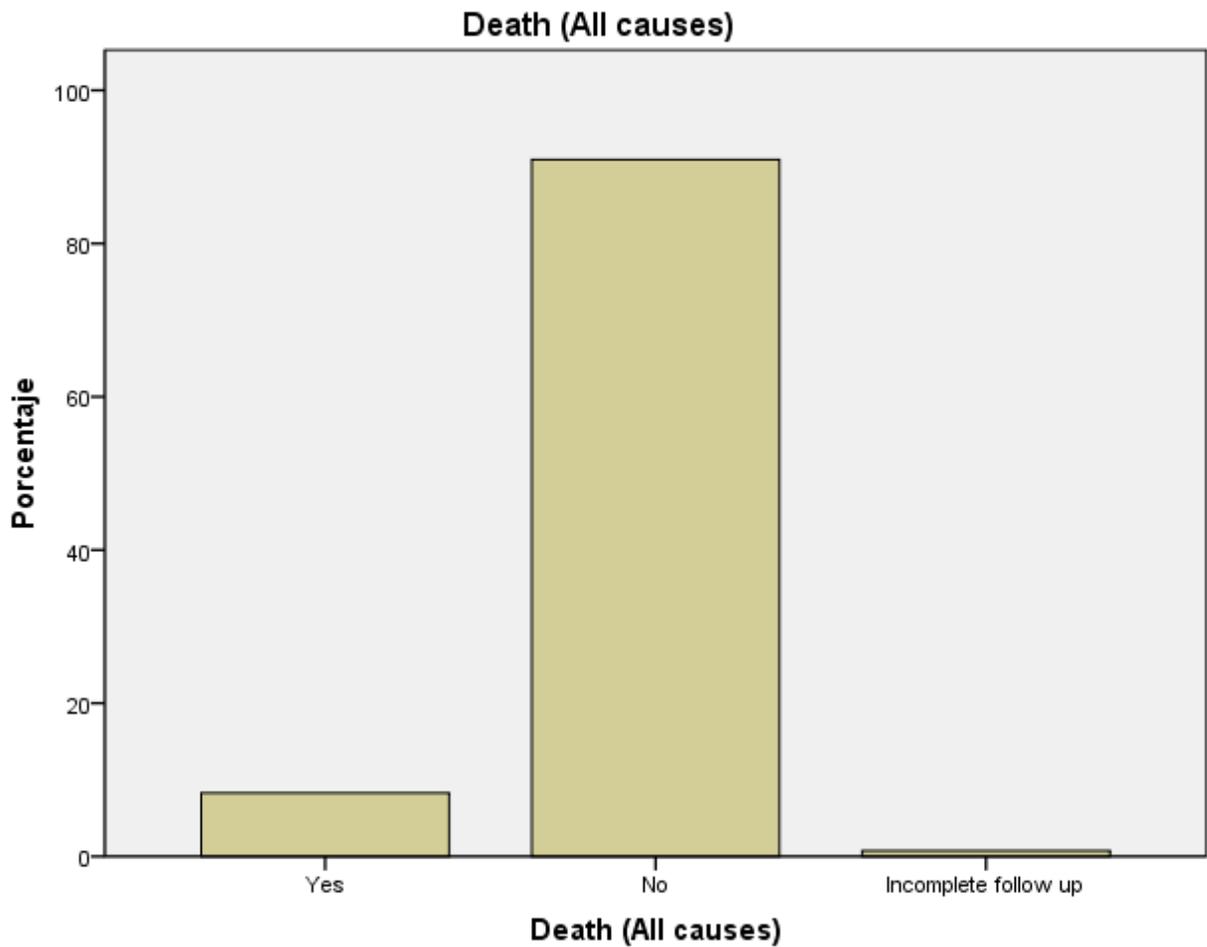
Disfunción del injerto

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	37	27.8	27.8	27.8
No	96	72.2	72.2	100.0
Total	133	100.0	100.0	



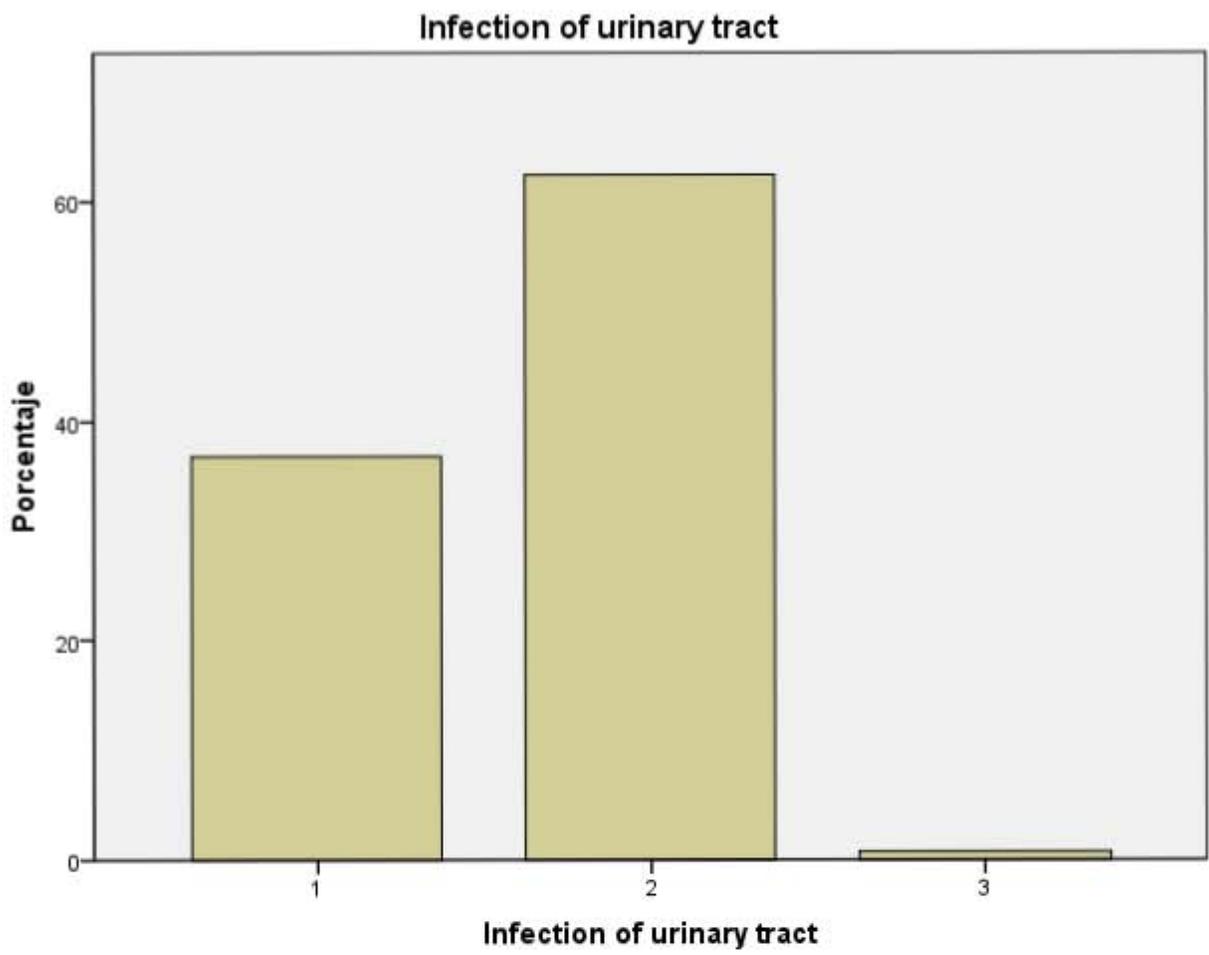
Muerte (Todas las causas)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	11	8.3	8.3	8.3
No	121	91.0	91.0	99.2
Seguimiento incompleto	1	.8	.8	100.0
Total	133	100.0	100.0	



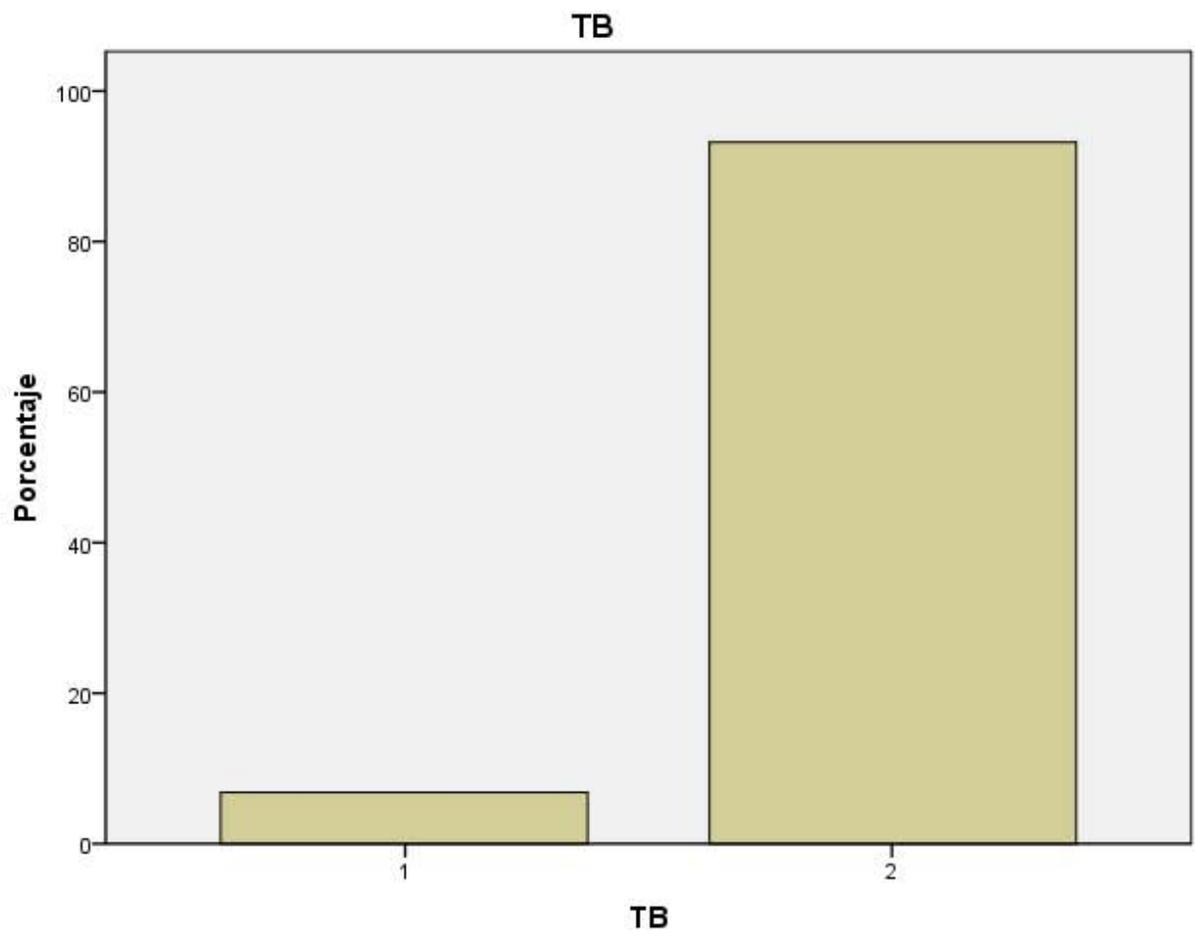
Infecciones de vías urinarias

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 1	49	36.8	36.8	36.8
2	83	62.4	62.4	99.2
3	1	.8	.8	100.0
Total	133	100.0	100.0	



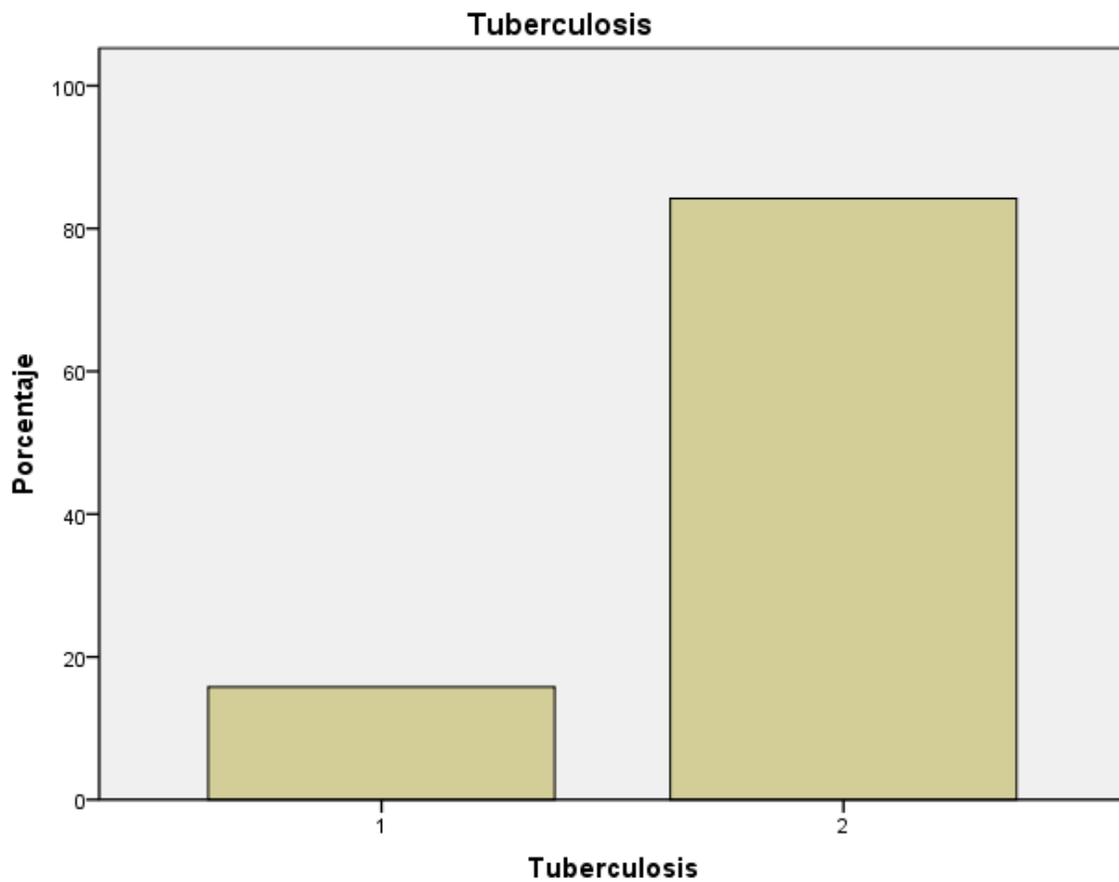
Tuberculosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	9	6.8	6.8	6.8
	2	123	92.5	93.2	100.0
	Total	132	99.2	100.0	
Perdidos Sistema		1	.8		
Total		133	100.0		



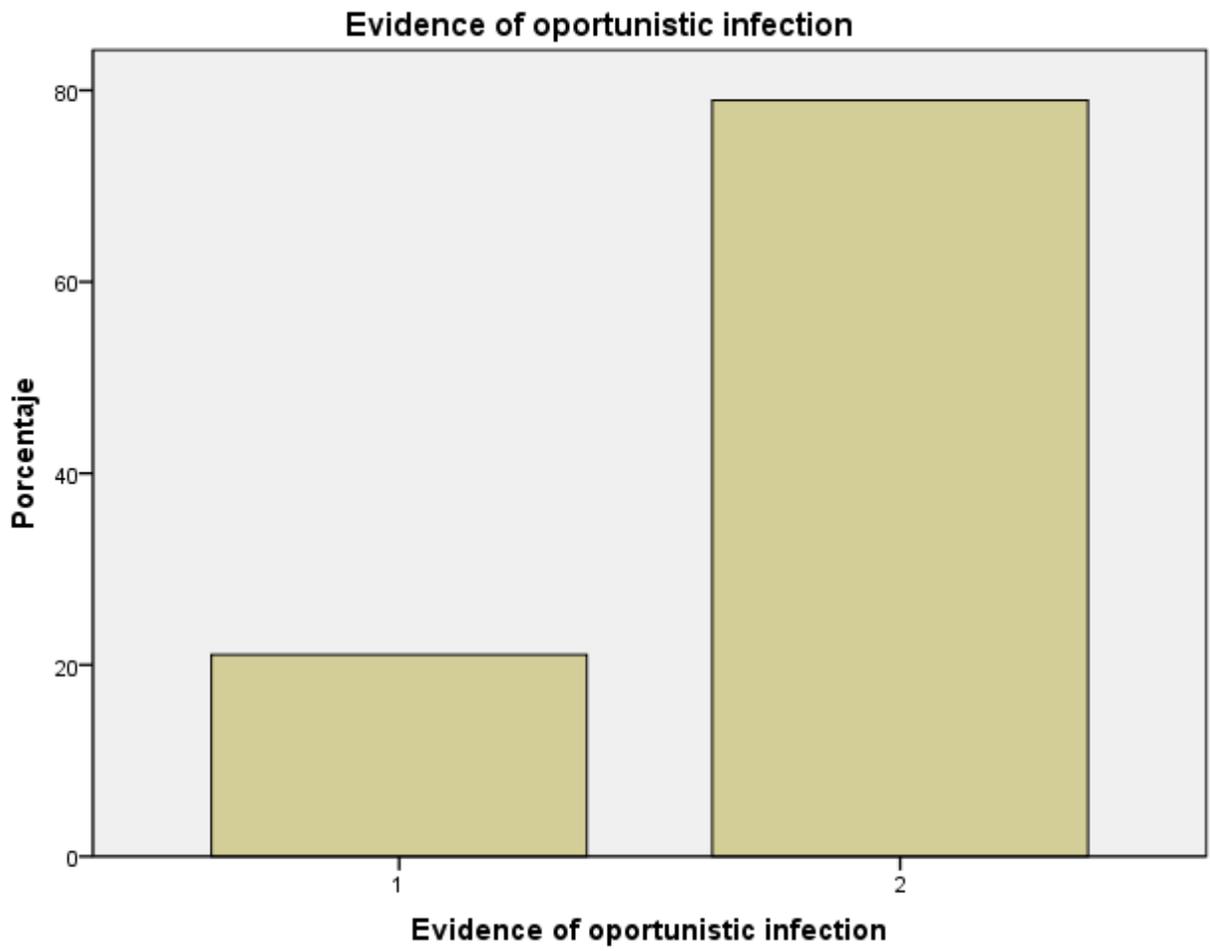
Tuberculosis

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos 1	21	15.8	15.8	15.8
2	112	84.2	84.2	100.0
Total	133	100.0	100.0	



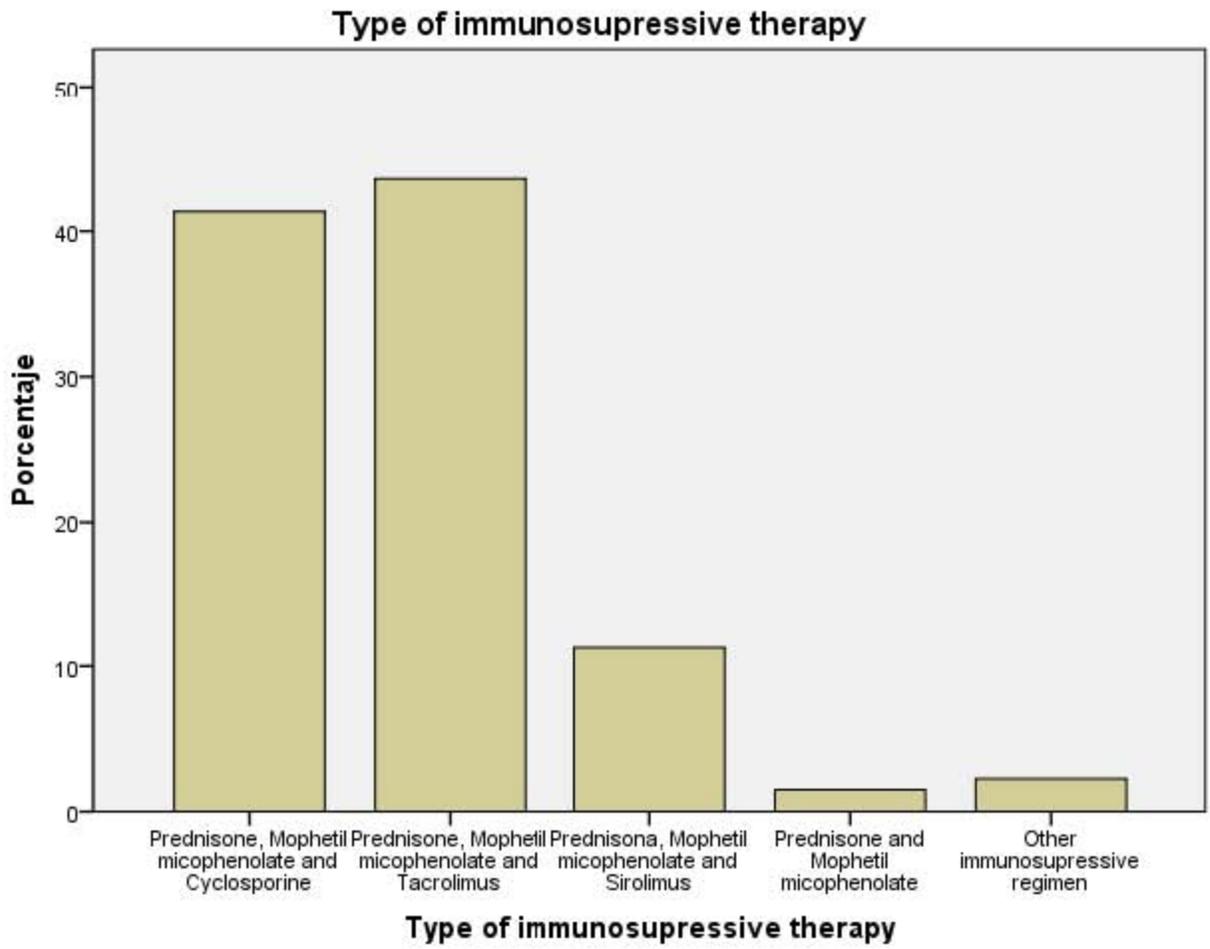
Evidencia de infección oportunista

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 1	28	21.1	21.1	21.1
2	105	78.9	78.9	100.0
Total	133	100.0	100.0	



Tipo de terapia inmunosupresora

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	Prednisone, micophenolate Cyclosporine	Mophetil	55	41.4	41.4	41.4
	Prednisone, micophenolate Tacrolimus	Mophetil	58	43.6	43.6	85.0
	Prednisona, micophenolate and Sirolimus	Mophetil	15	11.3	11.3	96.2
	Prednisone and micophenolate	Mophetil	2	1.5	1.5	97.7
	Other immunosuppressive regimen		3	2.3	2.3	100.0
	Total		133	100.0	100.0	



Análisis y Discusión

Entre 133 pacientes analizados tuvieron una edad media 29.8 años, 42 (31.6%) mujeres y 91 (68.4%) hombres, la sobrevida en pacientes con riesgo intermedio en relación al tipo de trasplante fue con DVR 91%, DC 92.3%, DVNR 92.9%, Diálisis peritoneal 89.2%, hemodiálisis 96.6%, por el tipo de inmunosupresión con prednisona, micofenolato y ciclosporina 92.7%, prednisona micofenolato y tacrolimus 88%, prednisona, micofenolato y sirolimus 91.4%, 37 (27.8%) tuvieron disfunción del injerto. 11(8.3) murieron, 49 (36.8%) tuvieron infección de vías urinarias, 9 (6.8%) presentaron tuberculosis, 28 (21.1%) tuvieron evidencia de infección oportunista. En los subgrupos de riesgo intermedio, con y sin profilaxis, la mortalidad fue de 4.1% vs 16.7% ($p=0.004$), y la sobrevida, de 95.2% vs 82.4% ($p=0.045$), respectivamente. Ninguna de las variables analizadas afectó en forma significativa la sobrevida del receptor renal y del injerto

Conclusiones: de todas las características basales no hubo diferencia significativa para la supervivencia del receptor, a pesar de todos los factores de riesgo existe una buena sobrevida del receptor renal y del injerto a un año de seguimiento. La profilaxis universal con valganciclovir en pacientes receptores de trasplante renal redujo significativamente la mortalidad global e incrementó la sobrevida, particularmente en pacientes de riesgo intermedio (D-R+ o D+R+). Por lo tanto, la profilaxis durante 3 meses a todos los pacientes de riesgo intermedio puede considerarse como de primera opción.

Cronograma de actividades.

Cronograma	Dic	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Revisión de la literatura									
Planteamiento del problema									
Diseño del protocolo									
Presentación al Comité									
Recolección de datos									
Análisis de datos									
Presentación de Tesis									

Bibliografía

1. Preiksaitis J.K, Brennan D. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report. *Am J Transplant*. 2005;5:218-227.
2. Taber, D.J., Ashcraft, E., Baillie. Valganciclovir prophylaxis in patients at high risk for the development of cytomegalovirus disease. *Transplant Infectious Disease*, 2004; 6: 101–109.
3. L. Guirado, E. Vela. Transplant from a living donor provides the same results as kidney transplant from a cadaveric donor. *Nephrology* 2008; 28(5): 561-562.
4. Cytomegalovirus Prophylaxis following Solid Organ Transplants Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for CMV Prophylaxis following Solid Organ Transplant www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/healthpolicy/ev-based/CMVTransplant.htm, Guideline 17, pages 1-16, July 6, 2007.
5. Gerhard Opelz, Bernd Dohler, Improved Long-Term Outcomes After Renal Transplantation Associated with Blood Pressure Control, *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 2725–2731
6. A. Humar, M. Michaels Recommendations for Screening, Monitoring and Reporting of Infectious Complications in Immunosuppression Trials in Recipients of Organ Transplantation, *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 262–274
7. Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(12):711-21
8. Lisboa LF, Preiksaitis JK, Humar A, Clinical utility of molecular surveillance for cytomegalovirus after antiviral prophylaxis in high-risk solid organ transplant

recipients. *Transplant Infectious Diseases*, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada 2011 Nov 15; 92 (9) :1063-8.

9. Said T, Nampoory MR, Pacsa AS. Oral valgancyclovir versus intravenous gancyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(4):997-9
10. Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. Prospective follow-up of primary CMV infections after 6 months of valganciclovir prophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):316-20
11. Khoury JA, Storch GA. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2134-43.
12. Khoury JA, Storch GA. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2134-43.
13. Said T, Nampoory MR, Pacsa AS. Oral valgancyclovir versus intravenous gancyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(4):997-9
14. J. A. Khoury J. A. Khoury, Prophylactic Versus Preemptive Oral Valganciclovir for the Management of Cytomegalovirus Infection in Adult Renal Transplant Recipients *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 2134–2143
15. Hodson EM, Jones CA. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet. 2005;365(9477):2105-15. .

16. De la Torre Cisneros J. GESITRA-SEIMC/REPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(10):735-758
17. Torre-Cisneros J, Fortún J. Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(7):424-37.
18. Asberg, A.; Humar, A, Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, Vol.9, No.5, (May 2009),pp. 1205-1213, ISSN 1600-6143
19. Asberg, A.; Humar, A. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, Vol.7, No.9, (Sep 2007), pp. 2106-2113, ISSN 1600-6135
20. Bataille, S.; Moal, V.; Gaudart, J.; Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transplant Infectious Disease*, Vol.12, No.6, (Dec 2010), pp. 480-488, ISSN 1399-3062
21. Caliendo, A.M.; St George, K.; Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients. *Journal of Clinical Microbiology*, Vol.38, No.6, (Jun 2000), pp. 2122-2127, ISSN 0095-1137.

22. Couzi, L.; Levailant, Y.; Cytomegalovirus-induced gammadelta T cells associate with reduced cancer risk after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol.21, No.1, (Jan 2009), pp. 181-188, ISSN 1533-3450
23. Emery, V.C.; Sabin, C.A , Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet*, Vol.355, No.9220, (Jun 2000), pp. 2032-2036,ISSN 0140-6736
24. Jung D, Dorr A. Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:800–804.
25. Boivin G, Goyette N, Gilbert C et al. Absence of cytomegalovirus resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2004; 189: 1615–1618.
26. Paya C, Humar A, Dominguez E et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611–620.
27. Mattes FM, Hainsworth EG, Hassan-Walker AF et al. Kinetics of cytomegalovirus load decrease in solid-organ transplant recipients after preemptive therapy with valganciclovir. *J Infect Dis* 2005;191: 89–92.

Anexos

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL EXPEDIENTE CLÍNICO PARA EL PROTOCOLO:
SEGUIMIENTO A UN AÑO DE PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL DE RIESGO
INTERMEDIO Y ALTO PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS QUE RECIBIERON
PROFILAXIS CON VALGANCICLOVIR, SOBREVIVENCIA DE RECEPTORES Y DEL INJERTO RENAL”**

NOMBRE:

TIPO DE TRASPLANTE Y FECHA

1. Disfunción del injerto (SI:1 NO:2)

a. Fecha de disfunción del injerto (dd.mm.aa)

b. Causa de Disfunción: _____

2. Pérdida del Injerto (SI:1 NO:2)

a. Fecha de pérdida del injerto (dd.mm.aa)

b. Causa de Pérdida _____ Reporte histopatológico.

3. Muerte del receptor (SI:1 NO:2)

4. Fecha de muerte del receptor (dd.mm.aa)

CAUSA:

5. CMV Confirmado (SI:1 NO:2) OTRAS

CARGA VIRAL CMV _____

6. HEMODIALISIS _____

7. HLA: Donador _____

Receptor _____

8. LABORATORIO AL TÉRMINO DE TRATAMIENTO:

BASALES: CREAT HB NEUT LINF
PLQ

POSTTO: CREAT HB NEUT LINF
PLQ

9. NIVELES DE TACROLIMUS _____

A. CMV (SI:1 NO:2)

a. FECHA _____

b. LOCALIZACIÓN: PULMÓN (1) GI (2) RENAL (3) SNC (4) OTRAS (5)

B. TB (SI:1 NO:2)

a. FECHA _____

b. LOCALIZACIÓN: PULMON (1) GANGLIONAR (2) SISTEMICA (3) RENAL (4)
SNC(5) PERICARDICA (6) CUTÁNEO (7) OTRAS(8)

C. IVU (SI:1 NO:2)

a. CUANTAS VECES EN UN AÑO

b. LOCALIZACIÓN: CISTITIS (1) PIELONEFRITIS (2) BACTERIURIA
ASINTOMATICA (3)

D. NEUMONIA(SI:1 NO:2)

Anexo

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” “DR. DANIEL MENDEZ HERNÁNDEZ”

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN : SEGUIMIENTO A UN AÑO DE PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO PARA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS QUE RECIBIERON PROFILAXIS CON VALGANCICLOVIR, SOBREVIVENCIA DE RECEPTORES Y DEL INJERTO RENAL.

Siendo su objetivo el seguimiento a un año de pacientes adultos con trasplante renal de riesgo intermedio y alto para infección por citomegalovirus que recibieron profilaxis con valganciclovir. Determinar tasa de mortalidad, disfunción del injerto y causas en cada grupo. En base a que el estudio de estos pacientes y su seguimiento a un año es de gran utilidad para conocer la tasa de complicaciones como la disfunción del injerto, rechazo o muerte relacionadas a CMV y otras causas que pudieran ser prevenidas o controladas oportunamente. Conociendo estos datos en relación a nuestra población se podrá establecer un programa de vigilancia epidemiológica dirigida o en su caso profilaxis según los resultados obtenidos en cada categoría de riesgo y así asegurar una prolongada vida del injerto y del paciente. Conocer su evolución y evidenciar una disminución o aumento de la morbi-mortalidad, nos permitirá prevenir en nuestra población candidata a trasplante renal complicaciones como disfunción o pérdida del injerto, muerte entre otras.

Se revisaran los expedientes, reportes electrónicos en el sistema del IMSS o los resúmenes de los pacientes trasplantados del servicio de trasplante renal por parte del médico residente del sexto año de infectología Dra. Ana Lourdes Rincón Rodríguez. Se extraerán los datos en referencia a pérdida del injerto o mortalidad para su vaciado en la hoja de recolección de datos y posterior base de datos para su análisis.

De acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, y su reglamento (artículo 17), se considera una investigación sin riesgo. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki.

México D.F. a _____ de _____ del _____

Nombre y firma del paciente, familiar
o tutor o representante legal

Nombre y firma del médico responsable

Nombre, dirección relación y firma del testigo

Nombre, dirección, relación y firma del testigo