

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



TÍTULO DE LA TESIS:

“PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS EN EL POSTRASPLANTE RENAL DE NIÑOS DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”.

TESIS QUE PRESENTA:

ME María de los Angeles López Cuéllar

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS:

MC Araceli Cisneros Villaseñor

Jefatura de Coordinación hospitalaria de donación UMAE HP, CMNO

Teléfono:+52 (33)36683000 Ext: 32707

araceli.cisneros@imss.gob.mx

ASESOR ACADÉMICOS:

Dr. Germán Patiño García

Jefatura de Nefrología, Urología y Trasplante UMAE HP, CMNO

Teléfono:+52 (33)36683000 Ext: 31720

german.patino@imss.gob.mx

ASESOR METODOLÓGICO:

DC Juan Carlos Barrera de León

Jefe de la División de Educación UMAE HP, CMNO

Teléfono:+52 (33)36683000 Ext: 32697

juan.barrerale@gmail.com

Guadalajara, Jalisco 28 de Febrero del 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

IMSS

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

**“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD POR
CITOMEGALOVIRUS EN EL POSTRASPLANTE RENAL DE NIÑOS DE LA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE PEDIATRÍA,
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE, INSTITUTO MEXICANO
DEL SEGURO SOCIAL”.**

TUTOR DE TESIS

Dra. Araceli Cisneros Villaseñor

ASESOR ACADÉMICOS

Dr. Germán Patiño García

DC Juan Carlos Barrera de León

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar a Dios quien con infinito amor me ha permitido caminar y crecer en este hermoso camino que es la vida, y que a través de las bendiciones, las luchas y las dificultades me ha permitido llegar a ser quien soy el día de hoy, a él a quien le pido me dé fortaleza para vivir y disfrutar el día a día y que en esta ocasión me ha otorgado la bendición de llegar al final de esta hermosa etapa de mi vida que es la residencia de Nefrología Pediátrica, a Él eternas gracias.

A mis padres Angeles y Jorge que a través de la vida han caminado conmigo y me han llenado de su amor, sus consejos, sus enseñanzas, su paciencia, sus desvelos, sus abrazos, sus besos, a ellos que han dado todo por mí y a quienes nunca tendré forma de remunerarles todo, a ellos eternas gracias.

A mi hermano Jorge con quien la vida me ha permitido compartir hermosas experiencias y a quien quiero con todo mi corazón, nunca dejaré de bendecir a Dios por que te mandara a tí a mi vida.

A mi nueva hermana Banny que ha llenado de felicidad mi casa al ser ya parte de mi familia y que en el proceso ha llegado a ser una gran bendición.

A mi prima Araceli con quien crecí y hemos llegado a ser más que hermanas, confidentes y compañeras.

A todos mis amigos en especial a Juan Ramón, Cristina, Alma, Araceli, Ariadna, Mario, Edith, Adriana y a otros tantos que me falta por mencionar pero no son menos importantes porque me han acompañado a través de mi vida y hemos crecido y aprendido juntos.

A todos mis maestros que con su experiencia, enseñanzas y paciencia me han ayudado a crecer, en especial a mis maestros en esta última etapa de mi vida como estudiante: La Dra. Araceli Cisneros, El Dr. Germán Patiño, El Dr. Gustavo Pérez, La Dra. Santa Ramírez, la Dra. Elvira Torres, el Dr. Eduardo Angulo, El Dr. Navarro, que estos dos últimos años han formado parte fundamental en mi vida, con ellos infinitamente agradecida.

Por último y de manera muy importante mencionar a todos esos maravillosos seres que compartieron conmigo el día a día y que siempre me hacían sonreír, mis pacientitos, mis niños de Nefrología, que nunca olvidaré, que siempre guardaré en mi corazón.

Y a todos, a todos los que han formado parte de todo esto y que por obviedad del papel no mencionó, no siendo menos importantes, Gracias, eternas gracias.

María de los Angeles López Cuéllar

Febrero del 2013

1. ÍNDICE:

ÍNDICE	PÁGINA
1)Índice	5
2)Resumen	6
3)Antecedentes	7
4)Marco Teórico	8
5)Planteamiento del problema	34
6)Pregunta de investigación	34
7)Justificación	35
8)Objetivos:	37
8.1)Objetivo principal	37
8.2)Objetivos particulares	37
9)Hipótesis	38
10)Material y métodos	38
10.1)Clasificación del estudio	38
10.2)Grupo de estudio	38
10.3)Variables: Definición operacional de variables	39
a)Dependiente	39
b)Independientes	39
c)Definición conceptual de variables	46
10.4)Cálculo del tamaño de la muestra	49
10.5)Criterios	49
Inclusión, no inclusión y eliminación	49
10.6)Lugar donde se realizará el proyecto	50
10.7)Método de muestro	50
10.8)Recolección de datos	50
11)Análisis de datos	50
12)Recursos	51
13)Financiamiento	51
14)Aspectos éticos	51
15)Resultados	52
16)Discusión	81
17)Conclusiones	88
18)Referencias Bibliográficas	90
19)Anexos	92

2. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El trasplante y su tratamiento inmunosupresor conllevan complicaciones por agentes como citomegalovirus (CMV). La prevalencia de enfermedad por CMV oscila entre 8-35%. Mayor riesgo en los primeros 6 meses postrasplante, atribuido a la inmunosupresión y a esquemas de inducción. En la UMAE HP, CMNO, del IMSS se han realizado 1,106 trasplantes, de ellos 976 (88%) son de donador vivo (DV) y 131 (12%) de ME. En el año 2004 se inició profilaxis por 90 días con valganciclovir en pacientes de riesgo alto. Los factores de riesgo involucrados son status inmunológico ante el virus D/R, fuente de donación, inducción, esquema inmunosupresor y fenómenos inmunológicos (rechazos).

MATERIAL Y METODOS: Casos y controles. Se valoraron los pacientes postrasplantados renales del 01/01/07 al 31/12/11. Se determinó prevalencia de factores de riesgo asociados. Incluimos pacientes con IgM/PCR + para CMV para casos y negativas para controles. Análisis de datos: Medidas de tendencia central en variables cuantitativas, porcentajes y frecuencias en variables nominales, proporciones por chi cuadrada y asociación de factores de riesgo con OR.

RESULTADOS: Distribución: 95.5% controles y 4.5% casos. 50% en ambos sexos. Grupo etario principal:13-16 años. Ser receptor de DV y riesgo intermedio resultó factor protector. No existió diferencia significativa entre inducción con Basiliximab vs Daclizumab. Principal esquemas inmunosupresor:TAC/MMF/PDN. PCR+ en 64.3% de los casos. 93% de los pacientes seroconvirtieron a Ig M+. Disfunción de injerto en 10 (71.4%) de los casos, 28.5% presentaron rechazo celular. El principal signo: fiebre.

CONCLUSIONES: A pesar de baja prevalencia (4.5%) la enfermedad por CMV es una complicación importante. El ser receptor de donador de ME es un factor de riesgo. No existió mayor asociación con algún agente monoclonal. Debe valorarse riesgo beneficio de profilaxis de 100 vs 200 días. Dentro de los episodios de enfermedad, se asociaron cuadros de disfunción del injerto. El diagnóstico suele establecerse por PCR. El costo y la toxicidad de los antivirales hace que deban administrarse con diagnóstico de certeza.

3. ANTECEDENTES

El trasplante renal en los niños con enfermedad renal crónica terminal es la mejor opción terapéutica. El trasplante y su tratamiento de inmunosupresión conllevan complicaciones médicas e infecciosas por agentes oportunistas como sucede con el citomegalovirus (CMV).

La seroprevalencia positiva se alcanza prácticamente en el 100% de los adultos, no así en los niños, por lo tanto el trasplantado pediátrico se vuelve un hospedero frecuente, teniendo mayor riesgo en los primeros seis meses postrasplante, y se atribuye a la administración de dosis plena de inmunosupresión, aunada a esquemas de inducción. El CMV incrementa la tasa de morbi-mortalidad en aquéllos pacientes que no tuvieron profilaxis y que su estatus es de alto riesgo. En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social se tiene un programa de trasplante activo a la fecha. Se han realizado 1,106 trasplantes, de ellos 976 (88%) son de donador vivo y 131 (12%) de muerte encefálica.

Desde el año 2004 se inició el manejo de profilaxis por 90 días con valganciclovir en los pacientes de riesgo alto para CMV. Es importante determinar en estos receptores de un órgano los factores de riesgo involucrados en la enfermedad activa primaria y/o reactivación como pueden ser su status inmunológico ante el virus donador/receptor, la fuente de donación: vivo o cadáver, la terapia de inducción, el esquema de inmunosupresión utilizado, así como los fenómenos inmunológicos de rechazo que se presentan y que conllevan en su tratamiento manejo con esteroides haciendo del hospedero más vulnerable a la enfermedad.

4. MARCO TEÓRICO

El trasplante es uno de los avances médicos más importantes y, actualmente sigue representando la única esperanza terapéutica de muchas enfermedades.¹

El paciente que va a recibir un trasplante renal parte de una situación de inmunodeficiencia provocada por la uremia y el tratamiento dialítico que en algunas ocasiones es prolongado y aunado a un estado nutricional deficiente. A ello se añaden otras condicionantes postrasplante como la lesión tisular de las barreras cutáneo-mucosas que produce el acto quirúrgico, los fármacos inmunosupresores (especialmente la reducción de la inmunidad citotóxica), la inflamación (citocinas) y la terapia de rechazo del injerto que contribuyen al desarrollo de procesos infecciosos por determinados virus.^{1, 2}

Cabe mencionar que un principio importante a considerar tras el trasplante de órganos sólidos en cuanto a la producción de la respuesta inflamatoria es que un organismo puede cursar tras la terapia inmunosupresora con atenuación de su respuesta a los procesos infecciosos y que por lo tanto signos y síntomas sean subestimados, especialmente durante los primeros 3 a 6 meses después del trasplante, debido a la alta inmunosupresión inicial.^{2, 3}

El advenimiento de la cada vez más potente terapéutica inmunosupresora redujo el rechazo agudo pero esto desempeñó un papel cardinal en la aparición de las complicaciones tales como los procesos neoplásicos e infecciosos, lo cual se demuestra al coincidir las infecciones más graves, como la sepsis por CMV y las infecciones por bacterias y hongos oportunistas, con los períodos de máxima inmunosupresión. El CMV es una de las complicaciones infecciosas más frecuentes.^{1, 4}

Históricamente el citomegalovirus (CMV) se asoció con una alta morbilidad y mortalidad después del trasplante de órganos sólidos. En los últimos años, la combinación del uso de antivirales y una

inmunosupresión más razonada han disminuido el impacto en la salud de la enfermedad por CMV en el paciente trasplantado de alto riesgo.⁵

Esta infección es la más importante en los pacientes receptores de trasplante a los cuales puede afectar entre el 30-75% y la prevalencia de enfermedad por CMV oscila entre el 8 y el 35%.^{6, 7}

Varios de los estudios demostraron que la reactivación de la latencia y la infección primaria por CMV en el primer año después del trasplante son los principales factores de riesgo tanto para el desarrollo de rechazo inmunológico como para el incremento en la mortalidad.⁸

El período de máximo riesgo comprende desde el día 30 hasta los 180 días, con una máxima incidencia entre el segundo y el tercer mes postrasplante. Los pacientes seropositivos tienen un 75% de riesgo de sufrir una reactivación y, si no se toman medidas preventivas, un 20-30% de probabilidades de desarrollar enfermedad.^{9, 10}

En un estudio realizado por Smith et al donde se evaluó la infección subclínica por CMV en pacientes trasplantados se encontró que esta ocurrió en 12 (22% de los pacientes) con una mediana de 143 días después del trasplante (rango de 68 a 682 días) y con rango de copias de 725 / ml (rango de 100 a 12.000 copias / ml), con un rango de duración media de la infección de 37 días (intervalo de 10 a 98 días).¹¹

EL CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus es un Herpesvirus 5, de la orden de Herpesvirales, familia herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirinae.²

Es un virus ubicuo, la mayoría de las personas ya presentaron la infección al llegar a la etapa adulta.^{12, 13}

Su nombre se deriva de la tendencia de las células infectadas por citomegalovirus a crecer masivamente. Puede ser aislado en orina, sangre, lavados faríngeos, saliva, lágrimas, leche, semen, heces, líquido amniótico, secreciones vaginales, cervicales y tejidos usados para trasplante. Los medios principales para la transmisión de CMV se basan en las vías congénita, oral y sexual, así como en la transfusión de sangre y el trasplante de tejidos.¹⁴

El CMV es similar a la de otros herpesvirus al compartir características comunes como son: la capacidad para diseminarse célula a célula en presencia de anticuerpos circulantes, el establecimiento de un estado de infección latente en el huésped y la reactivación en condiciones de inmunodepresión. Sin embargo en la mayoría de los casos el virus se multiplica y se disemina sin causar síntomas.¹⁴

Dentro de los herpesvirus humano es el que posee mayor contenido genético, con un genoma de DNA de 230 kpb, el más grande entre los virus conocidos de humanos, y se compone de segmentos cortos únicos largos y únicos, cada uno de los cuales está flanqueado por repeticiones invertidas. La porción central contiene grupos de genes esenciales que tienen homólogos en otros herpesvirus, tales como la ADN polimerasa, la glicoproteína B, una glicoproteína de H, mientras que el resto del genoma contiene genes que sólo se encuentran principalmente en los herpesvirus B o que son característicos del CMV humano.^{12, 13, 14}

Su replicación ocurre en fibroblastos y macrófagos, aunque el virus establece infección latente en linfocitos mononucleares, células del estroma de la médula ósea, células endoteliales, epiteliales, miocitos y otras células.^{12, 14, 15}

Esta latencia ocurre en órganos como el riñón y el corazón. La infección latente por CMV puede ser reactivada por inmunosupresión (Corticoesteroides, infección por VIH) y por estimulación alogénica (la respuesta del huésped a las células transfundidas ó trasplantadas).¹⁴

El CMV contiene aproximadamente 200 genes que pueden producir más de 180 proteínas, pero sólo alrededor de 50 de estas se estiman como esenciales

para la replicación viral. La mayoría de las proteínas del CMV sirven para controlar funciones celulares e inmunológicas que ayudan al virus coexistir con su huésped.^{12, 15}

De estas una glucoproteína de la superficie celular actúa como receptor Fc que puede unirse de manera inespecífica a la porción Fc de las inmunoglobulinas. Esto puede ayudar a evadir la eliminación inmunitaria de las células infectadas suministrando una cubierta protectora de inmunoglobulinas irrelevantes del huésped.²

Al igual que el resto de las infecciones virales después del trasplante renal el CMV puede cursar con una reactivación de la infección viral en el huésped o del injerto. Esto depende de la naturaleza del virus, el tejido afectado, y la respuesta inmune del anfitrión.²

La infección por CMV tiene efectos directos e indirectos. Los indirectos están causados por la respuesta inflamatoria con producción y liberación de citocinas o por alteraciones en la respuesta inmune y respuesta inflamatoria del huésped. La replicación viral del CMV produce una situación de inmunosupresión debido a las alteraciones funcionales que causa en los linfocitos y monocitos. Encontrándose un aumento de las células T depresoras, con disminución de la relación entre células T facilitadoras y depresoras (CD4/CD8).^{9, 14}

Los mecanismos potenciales incluyen sobreexpresión de las moléculas de antígenos mayores de histocompatibilidad, factores de crecimiento, y citocinas inflamatorias que aumentan la expresión de antígenos de HLA de clase I.⁹

Desde etapas tempranas de la infección se produce la inducción de la apoptosis, la producción de interferón y el bloqueo de la síntesis de proteínas. CMV también interfiere con la respuesta inmune celular. Al menos siete genes son capaces de modular, y en muchos casos inhibir, función de células NK. Varios genes agrupados en la región US2-11 evitan la presentación de péptidos a las células T. La región US3 se une y secuestra al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) Clase I, US6 inhibe la producción de péptidos en

el CMH, además que las regiones US2 y US11 causan la separación de las moléculas de CMH I del retículo endoplásmico al citosol donde son degradadas. CMV codifica citocinas y receptores de citocinas que probablemente participan en la evasión inmune.¹²

Estas alteraciones en la respuesta inmune puede explicar la frecuente asociación de CMV con otras infecciones (bacterianas o fúngicas) o de desarrollo de infecciones oportunistas como neumonía por *P. jirovecii* y aspergillosis invasiva.⁹

La infección por CMV también se ha asociado a activación de otros herpes virus como herpes simple, varicela zoster, virus de Epstein-Barr (asociado con los síndromes linfoproliferativos en el paciente trasplantado) y herpes virus humanos (HHV 6, 7, 8). Además cabe mencionar que la infección primaria en los pacientes inmunocompetentes puede cursar con un cuadro clínico similar al de mononucleosis infecciosa del cual constituye un diagnóstico diferencial.^{3, 9}

En el trasplante renal, hay evidencia de la influencia de la infección por CMV en la pérdida del injerto. La enfermedad por CMV se ha asociado con las dos principales causas de pérdida tardía del injerto, la enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis cardíaca) y el rechazo crónico del injerto, siendo la enfermedad viral un potencial factor de riesgo modificable, además de asociarse con mayor morbilidad y mortalidad a largo plazo.^{3, 9}

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD POR CMV

El CMV puede causar tres tipos de afección en el paciente trasplantado: la infección primaria, la reactivación y la superinfección.

1) INFECCIÓN PRIMARIA:

Ocurre en pacientes quienes son seronegativos para CMV previo al trasplante y que son infectados con virus latentes de un donador portador. El donador de riñón es la fuente primaria de infección por CMV en el receptor de trasplante

renal sin embargo los leucocitos viables contenidos en los productos sanguíneos también pueden transmitir el virus en algunas circunstancias.⁶

Aproximadamente 60% de los receptores seronegativos quienes reciben trasplante de riñón de cadáver desarrollan por lo menos evidencia de laboratorio de infección por CMV primario después del trasplante, mientras que 40% de los receptores seronegativos con donador vivo desarrollaron evidencia de infección primaria.

La diferencia puede ser debido al uso de inmunosupresión más agresiva en los receptores de riñón de cadáver.⁶

La fuente de origen del CMV (órgano ó productos sanguíneos) no parece afectar la incidencia ó severidad de la infección primaria.⁶

En estos casos la falta de inmunidad específica del receptor permite una gran replicación de CMV y esta se suele asociar con una infección sintomática a veces muy grave, que se presenta aproximadamente hasta en el 50-60% de los pacientes.¹⁶

2) REACTIVACIÓN DE CMV:

Ocurre en receptores de trasplante quienes han sido infectados con CMV previo al trasplante (seropositivos para CMV) y en quienes hay evidencia de reactivación ó de virus latente endógeno.⁶

El CMV latente puede ser localmente activo en un órgano trasplantado con un bajo grado de alorreactividad, sin signos sistémicos de la actividad en la fase crónica después del trasplante.⁸

La reactivación desde latencia que comúnmente se produce poco después del trasplante es la consecuencia de una interrupción temporal de una otra manera del equilibrio existente entre la vigilancia inmunológica y la replicación viral. Esto gracias a la inducción ocasionada por el tratamiento con fármacos citotóxicos, la terapia con anticuerpos antilinfocitos, por la infección sistémica y la inflamación.⁸

En estos casos se aprecia que la propia inmunidad humoral y celular del receptor disminuyen la dinámica de replicación del virus con lo que se disminuye la incidencia y gravedad de la enfermedad, que aparece en el 10-20% de los pacientes.¹⁶

La infección primaria es sintomática en hasta 60% de los pacientes, pero en menos del 20% de los que cursan con reactivación.¹⁶

En un estudio realizado por Rutger et al en el 2011 se encontró que en los receptores de trasplante renal con la presencia de infección latente por CMV existió un riesgo 3.3 veces mayor de fracaso del injerto renal y de mayor mortalidad.⁸

3) SUPERINFECCIÓN:

Ocurre en pacientes trasplantados seropositivos quienes reciben injertos de donadores quienes también son seropositivos. Sin embargo en contraste con pacientes que cursan con reactivación de sus propios virus endógenos, el receptor tiene evidencia de reactivación de cepas de virus que son transmitidos con el injerto.⁶

La superinfección puede producir síntomas en cerca del 40% de los pacientes. Los síntomas en la infección primaria, reactivación y superinfección ocurren comúnmente entre el primero al cuarto meses del postrasplante.⁶

FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD POR CMV

El trasplante de un órgano seropositivo a un receptor seronegativo (D+/R-) es el principal factor de riesgo para la enfermedad por CMV y se ha demostrado en todos los tipos de trasplante.¹⁶

Se ha observado que otro factor de riesgo también de suma importancia en la reactivación del CMV es el uso de la terapia inmunosupresora involucrando a los inmunosupresores antilinfocitarios, las globulinas antilinfocíticas o

antitímocíticas, y los anticuerpos monoclonales OKT3 que se involucran en la producción y secreción de citocinas, en particular el factor de necrosis tumoral, que desencadena la cascada inflamatoria y estimula de forma intensa la replicación de CMV.^{6, 16}

Sin embargo también se han observado otros factores de riesgo involucrados en un incremento de la replicación de CMV como lo son: las elevadas dosis de corticoides en la terapia habitual o para tratar un rechazo agudo, las cargas virales elevadas de CMV, la estimulación alógena, las coinfecciones por otros Herpes virus, Cándida, Pneumocystis jirovecii y Aspergillus, el uso de ciclosporina y micofenolato de mofetilo, la hipotermia intraoperatoria y el estrés asociado a situaciones críticas.^{10, 16, 17}

EFFECTO INMUNOSUPRESOR EN LA INFECCIÓN POR CMV

Es crítico para la latencia y la reactivación, definir el sitio donde esto ocurre, siendo esto el paso principal en la patogénesis de la infección por CMV, debido a que el CMV puede encontrarse en granulocitos, leucocitos mononucleares, hepatocitos, células tubulares renales, células endoteliales glomerulares y de los capilares peritubulares y tejido cardíaco.⁶

Cabe señalar que dentro de los fármacos utilizados en el trasplante los anticuerpos antilinfocito mono y policlonales muestran el mayor efecto en la reactivación del virus latente.⁶

Sin embargo dentro del grupo de fármacos utilizados en la terapia inmunosupresora de mantenimiento se ha descrito que el uso de esteroides por si solos no parecen estar asociados con la reactivación de CMV, sin embargo el tratamiento con esquemas que incluyan ciclofosfamida y/o azatioprina está asociada con mayor reactivación, siendo la ciclosporina el inmunosupresor menos asociado.⁶

SÍNDROMES INFECCIOSOS CAUSADOS POR CMV

Debido a la necesidad vitalicia de inmunosupresión en el paciente trasplantado, la infección por CMV puede tornarse crónica.⁶

La infección por CMV en el paciente trasplantado puede expresarse en tres modalidades diferentes:

1.- *Como síndrome clínico el CMV* provoca cuadros sintomáticos en el paciente trasplantado hasta en el 20% al 85% de los casos.¹⁸ En primer término se describe como la infección asintomática como la presencia de ADN de CMV sin signos clínicos. De acuerdo a lo descrito por Torre-Cisneros J, et al. en las Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados la enfermedad por CMV cursa de forma característica por la presencia de fiebre (> 38 °C) durante al menos 2 días en un período de 4 días, esto reafirmado por un estudio realizado por Rubín, et al donde la fiebre constituía la manifestación más común.⁶

En la población trasplantada la fiebre que perdura arriba de 3-4 semanas puede ser la única manifestación de infección, siendo la causa de por lo menos 70% de las fiebres entre el primero y cuarto mes postrasplante.⁶

Además el cuadro puede ir acompañado de otros signos y síntomas los cuales son causados por los efecto directo del virus e incluyen malestar, mialgias, artralgias y anorexia, leucopenia (por debajo de $4 \times 10^9 / L$), neutropenia (por debajo de $1500/\mu L$), trombocitopenia ($100 \times 10^9 / L$) hepatitis (elevación de transaminasas de por lo menos dos veces los valores iniciales sin otra causa conocida), neumonía, alteraciones gastrointestinales (gastroenteritis, colitis, esofagitis, duodenitis, proctitis), coriorretinitis progresiva, polineuritis (déficit motor, anomalías sensoriales como hipoestesia, parestesia, disestesia y anestesia), fatiga, mialgias, desorientación y de la detección de infección por CMV en sangre.^{6, 9, 16, 19}

De los pacientes con fiebre ocasionada por CMV, 20-30% desarrollan tos no productiva la cual puede progresar a disnea y taquipnea hasta desencadenar un proceso neumónico.⁶

La retinitis por CMV es la principal manifestación tardía de infección por CMV lo cual típicamente ocurre después de los primeros 6 meses postrasplante. Los síntomas incluyen visión borrosa, escotomas y disminución de la agudeza visual y típicamente progresan hasta el involucro bilateral.⁶

Sin embargo algunos otros autores definen la enfermedad por CMV como es el caso de Ljungman et al, quienes consideran los siguientes criterios:

1. Detección de CMV por cultivo, histopatología ó inmunohistoquímica de anticuerpos específicos de CMV o hibridación in situ en una biopsia del órgano afectado.
2. Detección de CMV en sistema nervioso central mediante la presencia de ADN de CMV o cultivo positivo del virus en líquido cefalorraquídeo
3. Retinitis por CMV diagnosticada por un oftalmólogo calificado.
4. El diagnóstico de hepatitis por la presencia de inclusiones de CMV en una biopsia de hígado CMV o por inmunohistoquímica).
5. Colitis diagnosticada por la presencia de inclusiones de CMV en una biopsia intestinal o por inmunohistoquímica).⁵

2.-Como cuadros de inmunosupresión producida por el virus la cual es adicional a la inmunosupresión exógena lo que contribuye en el estado de inmunosupresión total e incrementa el riesgo de superinfección por patógenos oportunistas como *Pneumocystis carinii* y *Listeria monocytogenes*, siendo los principales factores de riesgo la presencia de leucopenia severa (<1500 leucocitos) y una disminución en los linfocitos T CD4+ circulantes (incrementando las células CD-8+).⁵

3.-Como disfunción del injerto que parece ser diferente del rechazo del injerto tanto en la patogénesis como en el curso clínico.⁶

Algunos estudios han mostrado una asociación de la enfermedad por CMV o infección por CMV con un aumento de la pérdida del injerto, mientras que otros no muestran este efecto.⁶

Sagedal et al. mostró que tanto la enfermedad por CMV y la infección por CMV incluso asintomática fueron factores de riesgo para incrementar la mortalidad general tras los primeros 100 días postrasplante y contribuyeron en el acortamiento de la vida del injerto.⁶

La infección por CMV también se ha implicado en la nefropatía crónica del aloinjerto, que es la razón principal de la pérdida de aloinjertos renales después del primer año después del trasplante, cuyas manifestaciones histológicas son la presencia de engrosamiento de la mioíntima arterial, donde contribuye de forma importante la proteína US28, un homólogo del receptor de citocinas que induce proliferación de músculo liso y se le ha atribuido importancia específica en el desarrollo de la esclerosis vascular esto similar a la enfermedad aterosclerótica coronaria.^{6, 15}

Esto es debido a que el virus puede inducir una respuesta inflamatoria a través de diversos mecanismos entre ellos controla la diferenciación celular, induce la migración, estimula la angiogénesis y la proliferación. Sin embargo, todavía no está claro si el propio virus conduce directamente a la nefropatía crónica del trasplante.^{6, 15}

En un estudio realizado por Smith, et al se encontró que los pacientes que cursaron con infección por el CMV subclínico experimentaron una disminución de la TFG con una mediana de 32% a los dos años del postrasplante.¹¹

MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA INFECCIÓN POR CMV EN EL TRASPLANTE RENAL

El riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en el trasplantado renal está en función del estado serológico del donante y el receptor antes del trasplante.²

El riesgo previo al trasplante viene determinado por la IgG e IgM en el binomio

donador-receptor y la asociación de estos para determinar factibilidad de la presentación de infección activa en el paciente receptor en el postrasplante y es clasificada en:

a) Bajo: Presencia de IgG (-) del donador e IgG (-) del receptor para Citomegalovirus.

b) Intermedio: Presencia de IgG (+/-) del donador e IgG (+) del receptor para Citomegalovirus.

a) Alto: Presencia de IgG (+) del donador e IgG (-) del receptor para Citomegalovirus.

En el caso de receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo (D+/R-), el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV es muy alto, siendo moderado en el caso de receptores seropositivos y mínimo en el caso de que donante y receptor sean seronegativos. Adicionalmente, el uso de sueros antilinfocíticos y, en menor medida, el tratamiento del rechazo con esteroides, incrementan el riesgo de padecer infecciones graves por CMV.²

Por lo que se considera que el tamizaje serológico de anticuerpos contra el CMV se debe realizar en el donante y el receptor antes del trasplante para identificar a los pacientes en riesgo de infección tras el trasplante que podrían beneficiarse con el uso de estrategias preventivas.²

Hasta la fecha, dos estrategias se utilizan comúnmente para la reducir al mínimo las complicaciones agudas, es decir la enfermedad sintomática por CMV: (1) la profilaxis universal y (2) la terapia preventiva ó tratamiento anticipado.^{2,3}

La profilaxis universal consiste en dar tratamiento antiviral a todos los pacientes en riesgo después del trasplante inmediato por un período de tiempo definido, siendo la terapéutica más indicada en aquellos pacientes con alto riesgo y en los pacientes tratados con sueros antilinfocíticos (globulinas antilinfocíticas o antitimocíticas, o anticuerpos monoclonales OKT3).¹⁶

La profilaxis demostró, además, ser capaz de modular alguno de los efectos deletéreos indirectos y la aparición de infecciones tardías por CMV.²

Varios estudios prospectivos aleatorizados demostraron que en los pacientes trasplantados con alto riesgo para CMV, la profilaxis es la mejor opción para la prevención de CMV.³

Los medicamentos que han sido evaluados para la profilaxis universal incluyen aciclovir, ganciclovir, valaciclovir y valganciclovir los cuales permiten reducir de manera muy eficaz la incidencia de enfermedad por CMV (hasta el 15%), al menos durante el tiempo de su administración. Adicionalmente se ha descrito su uso entre los 100 días en estudios previos y en la actualidad su uso se ha extendido hasta de 200 días demostrando una reducción de la incidencia de la enfermedad hasta en un 16%.^{2,7}

En este momento, el valganciclovir (profármaco oral de ganciclovir) es el fármaco de elección en la profilaxis de la infección por CMV en el paciente trasplantado por su biodisponibilidad y comodidad de administración.^{2,7} Y ha sido con este fármaco con el que se ha descrito el uso de profilaxis hasta por 200 días, esto se sustenta en el hecho de que la aparición de la enfermedad tardía ocurre habitualmente entre el tercero y sexto mes postrasplante. Esto se describe en el estudio publicado por Humar et al, que analiza los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, en un grupo de pacientes receptores de trasplante renal con edad >/- 16 años, con alto riesgo de CMV (Donador+/Receptor-), divididos en dos grupos, a uno de los cuales se le administró profilaxis con valganciclovir por 200 días, mientras que a otro grupo por solamente 100 días con profilaxis con valganciclovir y 100 días con placebo, encontrando como resultados que al año postrasplante la incidencia de enfermedad por CMV disminuyó de 36.8% en los pacientes que recibieron 100 días de tratamiento contra 16.1% en los pacientes que recibieron terapia durante 200 días, además de observarse que en el grupo de los 200 días de tratamiento la incidencia más baja se observó entre el sexto y noveno mes postrasplante, además de encontrarse cifras de viremia menores en el grupo de los 200 días. Sin embargo se encontró como efecto adverso la presencia de leucopenia que predominó en el grupo de 200 días en 38% de

los pacientes contra el 26% que se presentó en el grupo de los 100 días. Observándose en el análisis que la reducción del riesgo absoluto y relativo en el grupo de 200 días fue de 56% mientras que en el grupo de 100 días fue de 21% de la presencia de la enfermedad por CMV, siendo esto un beneficio importante en el paciente trasplantado.²⁰

El ganciclovir intravenoso es el tratamiento de elección de la enfermedad por CMV, aunque valganciclovir ha demostrado ser una alternativa válida, especialmente en el caso de cuadros leves sin afectación orgánica.²

Los trabajos que han comparado la profilaxis universal con ganciclovir intravenoso frente a valganciclovir oral o ganciclovir oral versus valganciclovir oral no han mostrado diferencias significativas respecto a la reducción de enfermedad; sin embargo, en todos estos trabajos la frecuencia de enfermedad se mantuvo por debajo del 15%.¹⁶

El foscarnet se reserva para los raros casos de cepas de CMV resistentes a ganciclovir.²

Además debe recordarse que en pacientes con insuficiencia renal severa postrasplante (aclaramiento de creatinina < 15 mL/min) no está indicado el uso de ganciclovir o valganciclovir, dado que la vía de eliminación es exclusivamente renal en estos casos se recurre al uso de foscarnet.⁷

La administración de fármacos antivirales ha demostrado ser capaz de reducir, de manera importante, el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en el receptor de un trasplante renal.²

En el Metaanálisis realizado por N. Small, et al donde utilizaron el ganciclovir como terapia profiláctica antiviral y se pretendía comparar los resultados de varios antivirales profilácticos en los pacientes trasplantados en riesgo de enfermedad por CMV. Se demostró que la profilaxis redujo la enfermedad por CMV, la infección por CMV y la mortalidad por cualquier causa. Además demostró que el ganciclovir fue más eficaz que el aciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV. En cuanto al valganciclovir y ganciclovir intravenoso se encontró que eran tan eficaces como el ganciclovir oral para la profilaxis. Sin

embargo, el uso de ganciclovir puede estar asociada con una mayor tasa de resistencia a CMV en comparación con valganciclovir, al menos en los receptores de más alto riesgo. La duración del tratamiento profiláctico variaba según la institución, pero generalmente tenía una duración de un mínimo de 3 meses.²¹

En la terapia preventiva, los pacientes son monitorizados a intervalos regulares en busca de evidencia temprana de la replicación del CMV antes de la aparición de los síntomas clínicos. Los pacientes con principios de la replicación son entonces tratados con terapia antiviral para prevenir la enfermedad sintomática.²

La terapia preventiva puede reducir los costos de medicamentos y toxicidad, sin embargo requiere de una vigilancia estrecha.²

En un estudio realizado por Gane, et al., en pacientes con trasplante renal la utilización de tratamiento anticipado con ganciclovir oral comparado con placebo, no se demostró modificación en las tasas de infección, pero se redujo considerablemente la frecuencia de enfermedad (0% frente a 24%) durante la utilización del tratamiento, si bien la frecuencia de enfermedad a los 3 y 12 meses fue similar en ambos grupos.²²

Durante los últimos años se han desarrollado pruebas de laboratorio, como la antigenemia pp65 y la PCR-CMV, que son muy sensibles para detectar infección por CMV en fases muy precoces, lo que permite el inicio de tratamiento anticipado cuando el paciente está asintomático.²

Entre los inconvenientes del tratamiento anticipado está la necesidad de monitorización frecuente, utilizando técnicas diagnósticas sensibles, y el buen cumplimiento del paciente en el seguimiento periódico.⁹

No en todos los ámbitos se pueden realizar monitorizaciones semanales durante 3-4 meses. Asimismo no está aclarada la eficacia de esta medida para prevenir los efectos indirectos producidos por la replicación asintomática del CMV como el riesgo de rechazo y la disfunción del injerto.⁹

En un artículo publicado por Guirado et al, que analiza los resultados obtenidos en un estudio prospectivo realizado entre 2004-2006 en un grupo de pacientes receptores de trasplante renal en los que se ha escogido el tipo de prevención de infección por citomegalovirus (CMV) (profilaxis o tratamiento anticipado) en función del riesgo que tiene el paciente de desarrollarlo. Identifican como grupo de alto riesgo a presentar enfermedad por CMV a los pacientes receptores negativos de donantes positivos (D+/R-), a los que reciben sueros antilinfocíticos y a los que necesitan incremento de la inmunosupresión por episodios de rechazo. En este grupo se administra profilaxis con valganciclovir (VGCV) durante 100 días, lo cual se observa en algunos otros estudios donde la administración se remite a 90 días. El 47% presentan alguna determinación PCR positiva, pero sólo 4.5% desarrollan enfermedad por CMV, y lo hacen tras finalizar la profilaxis.⁹

En el grupo de bajo riesgo, que incluye los pacientes receptor positivo, el 30% tuvieron alguna determinación PCR positiva. La mayoría son infecciones asintomáticas aunque hay un 4.7% que desarrolla enfermedad.⁹

Sin embargo el desarrollo de resistencia a los antivirales por el CMV se ha observado tanto con la terapia profiláctica como el tratamiento por enfermedad.²

DIAGNÓSTICO

Es posible aislar en el laboratorio el CMV en cultivo de tejidos y mediante la inoculación a fibroblastos humanos cultivados, y para ello es necesario transportar con rapidez las muestras refrigeradas a un laboratorio de virología preparado, requiriendo un proceso muy largo y laborioso que requiere hasta 30 a 60 días para positivizarse.²

El aislamiento de CMV también se realiza a partir de las muestras de orina, sangre, LCR o tejidos afectados en forma específica por el proceso de la enfermedad (biopsias) siendo el dato histológico característico de la infección por CMV el hallazgo de la célula citomegálica, que tiene un gran tamaño (25-35 mm) y contiene una inclusión intranuclear basófila central densa (ojo de

lechuza). Las inclusiones se ven fácilmente con la tinción de Papanicolaou ó con hematoxilina y eosina.^{2, 14}

Sin embargo debido al rápido avance de la medicina es indispensable contar con técnicas que permitan un diagnóstico rápido y preciso para intervenir adecuadamente en el manejo de pacientes definidos como de alto riesgo por diagnóstico serológico como es el caso de los trasplantados.²

El diagnóstico serológico se basa en la demostración de una seroconversión simultánea o un cambio serológico importante (cuádruplo o mayor) que refuerza la relación causal del virus y el trastorno clínico, y es llevado a cabo mediante la inmunofluorescencia y la valoración de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA).²

Además otro de los métodos más específicos es el de la detección serológica del IgM específica en el CMV para identificar infecciones recientes y esto puede ser demostrado durante la fase aguda de la infección primaria de CMV.²

Otra de las técnicas es el Dot Blot, no necesita de cultivos celulares y puede ser útil para el diagnóstico precoz, utilizando una sonda adecuada y los resultados pueden estar entre 48 y 72 horas.²

Además existe la prueba de detección de pp65 en leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica en la cual se utiliza un anticuerpo monoclonal marcado dirigido contra una proteína de matriz viral (antígeno pp65) Anti Human Cytomegalovirus Immediate Early Antigen (I.E.A.) y se realiza el conteo de células positivas de inmunofluorescencia indirecta, considerándose positiva con rangos que van desde 2 hasta >/- 10 núcleos positivos/400,000 polimorfonucleares.²²

Actualmente, se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como un medio para el aislamiento e identificación simple, rápida y específica de CMV en infectados y puede distinguir subtipos de virus, y poco a poco reemplazar la determinación de antigenemia para la detección de CMV.²⁴ Además, la tecnología de PCR cuantitativa en plasma ó sangre total es considerada en la actualidad como el "estándar de oro" para la detección de la infección por el

virus de forma rápida. En el caso de la PCR cuantitativa el valor umbral de positividad puede variar entre 400 y 5.000 copias/ml.^{16, 18, 20}

Recientemente se ha descrito la detección de CMV por RNAm pp67 en sangre con amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos para la detección y monitoreo temprano de la infección por CMV. Indica replicación viral activa aunque es menos sensible que PCR de ADN, posee una sensibilidad y valor predictivo del 100% al igual que la antigenemia pp65 Otra de las pruebas descritas es el análisis del gen que codifica la glucoproteína B/UL55 (gB) de la envoltura viral. Existen cuatro tipos ó secuencias: genotipo gB 1 a 4, siendo el más frecuente genotipo gB2.¹⁸

TRATAMIENTO

Las pautas de elección para la enfermedad por CMV constituyen:

1. Ganciclovir intravenoso.

Es un análogo de guanósina que después de la fosforilación de la región UL97 de CMV actúa como una señal de término de la síntesis de la cadena de DNA durante la replicación. Debido a su buena respuesta constituye el tratamiento de elección, a dosis de 5 mg/kg cada 12 hrs ajustado a la función renal.^{12, 16}

2. Foscarnet.

Es un análogo de pirofosfato que inhibe la síntesis de ADN por interferencia con la polimerasa de ADN y la transcriptasa reversa virales. Recomendado en pacientes con clínica persistente a pesar de tratamiento con ganciclovir, aparición de sintomatología en paciente bajo profilaxis de larga duración con ganciclovir o valganciclovir y en pacientes que por presentar leucopenia grave no se pueda utilizar ganciclovir.

Se administra a dosis de 60 mg/kg cada 8 h o bien 90 mg/kg cada 12 hrs.¹⁶

3. Valganciclovir oral.

Este fármaco se fosforila en un sustrato que inhibe de manera competitiva la fijación de trifosfato de desoxiguanosina a la polimerasa de ADN, lo que da como resultado inhibición de la síntesis de ADN viral. Se ha descrito en estudios de pacientes trasplantados renales con signos de enfermedad por CMV (síndrome viral), que recibieron valganciclovir oral a dosis ajustadas a su función renal hasta la resolución de la antigenemia. La evolución fue

satisfactoria y no hubo recidiva. La información es escasa en cuanto a la dosis pediátrica sin embargo se ha utilizado en dosis de 15 a 18 mg/kg/día, en algunos centros.¹⁶

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración óptima del tratamiento antiviral no está bien establecida, lo que comporta un riesgo de recurrencias. La recomendación del tratamiento de inducción en los pacientes con trasplante de 21 a 28 días.¹⁶

EL TRASPLANTE

A finales de 2008 existían 75,000 personas en Estados Unidos en el registro de espera de trasplante renal.²⁵

De ellos 1.800 eran niños, lo que representa un 2,4%. En 2008 16,514 trasplantes de riñón se realizaron en Estados Unidos, de los cuales 773 eran niños, señalando entonces que el 4.6% de todos los pacientes receptores de trasplante renal son pediátricos.²⁵

El trasplante renal es ampliamente reconocido como el tratamiento de elección para los niños con enfermedad renal en estadio terminal. El beneficio principal es una esperanza de vida de mayor y en caso particular de los niños permite un mejor desarrollo y crecimiento, además de permitirles reintegrarse a su vida diaria.²⁵

Con el paso del tiempo ha habido un cambio sustancial a largo plazo en la sobrevida del injerto renal esto mediante las mejoras en la técnica quirúrgica, la mejor selección de donantes, el uso de inmunosupresión y la mayor experiencia especializada de los equipos pediátricos con el trasplante.²⁵

Existen dos fuentes de donación de donador vivo y donador en muerte cerebral. Si es de donador vivo la fuente puede ser relacionada en la cual existe un lazo de consanguinidad y la otra es un emocionalmente relacionado (donador samaritano).^{25, 26}

Se ha observado que la donación de vivo renal se ha expandido sustancialmente durante la última década y la donación en vida ha sido responsable de 35-42% de todos los trasplantes renales anuales en los Estados Unidos en la pasada década, esto relacionado con disminución del tiempo de espera para la realización del trasplante.^{25, 26}

INDICACIONES DE TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

La principal indicación es la presencia de enfermedad renal crónica en estado terminal y, que requiere de diálisis crónica o trasplante de riñón para preservar la vida. Actualmente las terapias sustitutivas de la función renal están indicadas hasta que la Tasa de Filtrado Glomerular es <15 ml/min.^{25, 26}

Existen muy pocas contraindicaciones para el trasplante como son las infecciones crónicas que se pudieran exacerbar por el uso de la inmunosupresión.^{25,26}

INMUNOSUPRESIÓN DE INDUCCIÓN EN EL TRASPLANTE

Dentro de la inmunosupresión utilizada a modo de inducción pretrasplante cabe señalar principalmente los siguientes fármacos:

a)Anticuerpos antilinfocitarios :

Las globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas equinas (Atgam ® y Linfoglobulina®) y de conejo (Timoglobulina ®) son anticuerpos policlonales obtenidos tras un proceso de purificación del suero de animales hiperinmunizados con timocitos o linfocitos humanos. No actúan selectivamente, ya que durante el tratamiento se ofertan una gran cantidad y variedad de anticuerpos que se fijan a diversos determinantes antigénicos de los linfocitos T del paciente provocando la lisis linfocitaria. Los efectos adversos que producen son la fiebre, escalofríos, artralgias y en ocasiones reacciones anafilácticas, un 5-10% desarrollan leucopenia y trombocitopenia. Sin embargo pueden incrementar el riesgo de otras complicaciones a corto y largo plazo tal es el caso de la presencia de infecciones virales severas particularmente la

causada por CMV además de enfermedades linfoproliferativas y otros procesos malignos. Tienen una indicación reconocida para la prevención del rechazo agudo y en la terapia de inducción, asociados normalmente a esteroides y ciclosporina. La NAPRTCS sugiere que la inducción con Timoglobulina disminuye el rechazo agudo, mejora la supervivencia del injerto tanto de donador vivo como de donador cadavérico. En un estudio realizado por Hastings et al describe los resultados de 33 niños que fueron tratados con terapia de inducción a base de Timoglobulina que consistió en 1.5 mg / kg / día durante cuatro a seis días post-trasplante. Las tasas de supervivencia del paciente y del injerto a un año fue del 100% y a los tres años fueron del 100% y 73% respectivamente. Hubo tres episodios de rechazo durante los primeros 12 meses posteriores a trasplante y un caso de enfermedad sintomática por CMV.
26, 27

b) Anticuerpos monoclonales murinos (OKT3):

Fue el primer anticuerpo CD3 usado en trasplantes. Se indicó inicialmente para la prevención del rechazo agudo en la terapia de inducción, el tratamiento de primera línea del rechazo agudo y para el tratamiento de rescate del rechazo agudo corticorresistente. Se trata de una Ig2 α dirigida contra la cadena ϵ del CD3, que bloquea el reconocimiento antigénico conduciendo a una rápida desaparición de los linfocitos T CD3+ de la circulación. Las reacciones adversas más frecuentes son la fiebre, náuseas, hipotensión, disnea, edema pulmonar y reacciones de anafilaxia.²⁶

c) Anticuerpos monoclonales humanizados y quiméricos:

Mediante técnicas de ingeniería genética se han diseñado dos tipos de anticuerpos mixtos, murinos-humanos que se caracterizan por menos inmunogenicidad gracias a su reducida porción xenogénica.²⁶

Basiliximab (Simulect®) es un anticuerpo monoclonal quimérico cuya región constante es humana y la región variable murina, se ha indicado para la prevención del rechazo agudo en el trasplante renal de novo junto a un régimen inmunosupresor de ciclosporina y esteroides, esto con mínimos efectos adversos incluyendo infecciones y neoplasias.^{26, 28}

Mientras que el Daclizumab (Zenapax®) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, dado que únicamente las regiones determinantes de complementariedad de la región variable son de origen murino. Son más específicos que OKT3 puesto que actúan sobre la subunidad α (TaC/CD25) del receptor para la IL-2, presente únicamente en los linfocitos T activados. Este bloqueo evita la proliferación y diferenciación de los linfocitos T una vez expuestos al antígeno. Con este fármaco además no se ha observado el incremento de la incidencia de enfermedad por CMV. El efecto favorable de la más baja incidencia de infecciones por CMV tras el uso de anticuerpos monoclonales es por su alta selectividad de los antagonistas IL-2R de los linfocitos activados comparado con la depleción masiva de linfocitos que producen los anticuerpos policlonales.^{26, 29}

INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO EN EL TRASPLANTE

Posterior al trasplante la mayoría de los niños reciben triple esquema de inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus y/o ciclosporina, micofenolato de mofetilo y/o azatioprina y el esteroide, aunque pueden utilizarse algunos otros fármacos como el sirolimus.²⁶

De este grupo de fármacos su acción específica es la siguiente:

-Glucocorticoides: Bloquean la síntesis de numerosas citocinas, principalmente IL-2, y puede asociarse a los siguientes efectos adversos: Intolerancia a la glucosa, hipertensión, hiperlipidemia, osteoporosis, miopatía, alteraciones estéticas e inhibición del crecimiento en niños.²⁶

-Ciclosporina: Inhibe la calcineurina e inhibe la síntesis de IL2, sus principales efectos adversos son la nefrotoxicidad aguda y crónica, hiperlipidemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa y alteraciones estéticas.²⁶

-Tacrolimus: Inhibe a la FKBP, es un inhibidor de calcineurina, y dentro de los efectos adversos esta el desarrollo de Diabetes mellitus.²⁶

-Azatioprina: Inhibe la síntesis de purinas, por lo que inhibe la proliferación clonal del linfocito T, y dentro de sus principales efectos adversos se encuentra la depresión de la médula ósea, pancreatitis y hepatitis.²⁶

-Micofenolato de mofetilo: Inhibe la síntesis de novo de purina, de forma relativamente selectiva al linfocito, sus efectos adversos lo constituyen la supresión medular ósea y la intolerancia gastrointestinal.²⁶

-Sirolimus: Inhibe el complejo mTOR que participa en la proliferación de linfocitos en respuesta a citocinas, y sus principales efectos adversos son la supresión medular ósea, hiperlipidemia y neumonitis intersticial.²⁶

La tendencia en algunos centros de trasplante es la terapia sin corticosteroides, algunos de ellos con éxito y tratando de evitar los efectos secundarios substanciales que estos fármacos tienen y sobre todo en la población pediátrica.²⁵

También existen esquemas sin utilización de inhibidores de calcineurina en niños diseñados para prevenir la nefrotoxicidad.^{25, 26}

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE

Es muy importante señalar además que dentro de la evolución en el postrasplante se pueden presentar diversas complicaciones tales como:

-Función retardada del injerto la cual puede estar asociada a la presencia de necrosis tubular aguda relacionada a periodos de isquemia fría prolongados. Es importante destacar que, el rechazo agudo temprano puede imitar o coexistir con la necrosis tubular aguda.²⁵

-Trombosis del injerto renal: Generalmente es una importante causa inmediata de disfunción del injerto, y se ha registrado hasta en los 15 días después del trasplante del injerto. Ha llegado a representar el 10% de los fallos del injerto en el trasplante. Ésta condición es irreversible en la mayoría de los casos y hace necesario el retiro del injerto.²⁵

-Complicaciones urológicas.- Una causa poco frecuente pero corregible es la obstrucción del flujo urinario, lo que se presenta como la disminución de la producción de orina y el desarrollo de hidronefrosis que se puede ser diagnosticada mediante ecografía ó gammagrafía.²⁵

Dentro de las complicaciones urológicas se encuentra la fuga de orina debido a la dehiscencia del uréter distal ó ruptura de la vejiga. Esta condición puede ser

muy dolorosa debido a la extravasación de orina en el pelvis o en la cavidad que requiere de tratamiento quirúrgico inmediato.²⁵

-Infecciones bacterianas, virales, parasitarias y por hongos.²⁵

-Complicaciones cardiovasculares: Como la hipertensión arterial.²⁵

-Estenosis de la arteria renal.²⁵

-Dislipidemias /Obesidad.²⁵

-Alteraciones musculoesqueléticas.²⁵

-Desórdenes gastrointestinales.²⁵

-Complicaciones hematológicas: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.²⁵

-Complicaciones neurológicas: Neurotoxicidad, labilidad emocional.²⁵

-Rechazo del aloinjerto: Es la ausencia de tolerancia al aloinjerto renal y que conlleva como riesgo la pérdida del mismo.²⁵

Los rechazos se clasifican como:

1) Hiperagudo : Que ocurre inmediatamente después de la colocación del injerto. Es el resultado de de la formación de antianticuerpos donante específicos contra HLA, ABO u otros antígenos. Ocurre una rápida destrucción irreversible del injerto e histológicamente se produce trombosis glomerular, necrosis fibrinoide e infiltración de leucocitos polimorfonucleares. El único tratamiento es la extirpación quirúrgica del aloinjerto.²⁵

2) Agudo acelerado: Ocurre dentro de la primera semana después de trasplante.¹⁹

3) Agudo: Ocurre generalmente dentro del primer año del trasplante y puede ser hasta en el 20% de los casos. Los principales factores de riesgo son la falta de tratamiento de inducción, la raza negra y la edad.^{25, 26}

El rechazo se sospecha cuando existe una disminución del flujo de salida de orina y un aumento del 30% de los niveles de creatinina sérica además puede ir acompañado de signos clínicos como fiebre y dolor del injerto. El diagnóstico

diferencial consiste en la obstrucción ureteral, estenosis vascular renal, fuga urinaria y un proceso infeccioso. Para establecer un diagnóstico definitivo de rechazo se requiere de una biopsia del injerto renal. Para la clasificación de las lesiones histológicas del rechazo se utiliza la Clasificación de Banff: ^{26, 30}

Tabla 2. Banff 97. Categorías de diagnóstico de la biopsia del injerto renal Banff '09 actualización*

1. Normal
2. Cambios mediados por anticuerpos (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6) Se basa en la demostración de anticuerpos antidonante circulantes, C4d ⁺ y patología del injerto
a) Depósitos de C4d sin evidencia morfológica de rechazo activo C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes, ausencia de signos de rechazo agudo o crónico celular o humoral (p. ej., g0, cg0, ptc0), no laminación ptc (<5 láminas en microscopio electrónico), no NTA-like con mínima inflamación. Casos con cambios <i>borderline</i> simultáneos se consideran indeterminados
b) Rechazo agudo mediado por anticuerpos^b C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular agudo, como (tipo/grado): I. NTA-like, mínima inflamación II. Inflamación en capilares peritubulares y/o glomerulares (ptc/g >0) y/o trombosis III. Arterial, v3
c) Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos^b C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular crónico, tales como dobles contornos en capilares glomerulares y/o multilaminación de membrana basal de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento fibrointimal en arterias
3. Cambios <i>borderline</i>: «sospecha» de rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6). Esta categoría se usa cuando no hay arteritis intimal, pero sí hay focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con leve infiltración intersticial (i0 o i1) o infiltración intersticial (i2, i3) con leve tubulitis (t1)
4. Rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)
a) Rechazo agudo mediado por células T (tipo/grado) IA. Casos con inflamación intersticial significativa (> 25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de moderada tubulitis (t2) IB. Casos con inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3) IIA. Casos con arteritis intimal leve-moderada (v1) IIB. Casos con arteritis intimal grave que afecta a >25% del área luminal (v2) II. Casos con arteritis «transmural» y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de células de capa media muscular con infiltrado inflamatorio linfocítico acompañante (v3)
b) Rechazo crónico activo mediado por células T «Vasculopatía crónica del injerto» (fibrosis de la íntima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en la fibrosis, formación de neointima)
5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica (puede incluir esclerosis vascular y glomerular no específicas, pero la gravedad se gradúa por los hallazgos tubulo-intersticiales) Grado I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular (<25% del área cortical) II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (25-50% del área cortical) III. Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular (>50% del área cortical)
6. Otros: cambios no considerados secundarios a rechazo agudo y/o crónico (pueden incluir lesiones aisladas g, cg, o cv y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5)

* Extraída de: Sis B, Mengal M, Haas M. Banff '09 Meeting Report. Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups. *Am J Transplant* 2010;10:464-71.

^b Sospechoso de rechazo mediado por anticuerpos si no se demuestran C4d (en presencia de anticuerpos) o anticuerpos (con C4d+) en presencia de evidencia morfológica de daño tisular.

TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

El tratamiento estándar de un episodio de rechazo agudo es metilprednisolona por vía intravenosa en una dosis única diaria de 10-25 mg / kg (dosis máxima: 0.5 - 1 g), para tres días consecutivos. La mayoría de Grado I y II rechazos responden a la terapia con esteroides.²⁵

Los episodios de rechazo corticorresistentes se tratan con Globulina policlonal antitimocito ó Timoglobulina que se administra en una dosis de 1-2 mg / Kg / dosis para un total de 10-14 días. Su administración puede estar acompañada por fiebre, escalofríos y edema pulmonar.²⁵

4) Agudo tardío: Ocurre después del primer año.²⁵

5) Crónico: Para el que la secuencia de tiempo es difícil de establecer, ya que puede ocurrir tan pronto como tres meses, pero generalmente se produce años más tarde en el curso de la evolución pos trasplante.²⁵

La evolución de un rechazo agudo a rechazo crónico es gradual; sin embargo muchas biopsias pueden presentar características de ambos, y algunos cambios característicos vasculares de rechazo crónico puede observarse tan pronto como 10 días después del trasplante.²⁶

El cuadro clínico cursa con disminución de la función renal paulatina junto con diversos grados de proteinuria e hipertensión.²⁶

El tratamiento sintomático es el único disponible en la actualidad y se consigue mediante el control de la hipertensión y la proteinuria con el uso de inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).²⁶

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El trasplante de órganos sólidos como el riñón, en los niños ha aumentado en frecuencia, exponiendo al receptor a factores de riesgo alto para los procesos infecciosos.

A consecuencia de la inmunosupresión las infecciones constituyen una de las principales complicaciones médicas, y el CMV es uno de los padecimientos más frecuentes aumentando su morbi-mortalidad. Se ha descrito que afecta a más del 70% de los receptores de trasplante en algún momento de su evolución.

En el paciente postrasplantado renal ocurre una disociación humoral y celular, lo cual puede condicionar el desarrollo de procesos infecciosos como es el caso de la enfermedad de Citomegalovirus y cuya sintomatología clínica va a ser tan variable abarcando desde cuadros de leucopenia, fiebre y disfunción renal hasta desórdenes específicos como neumonía, hepatitis, problemas gastrointestinales y retinitis.

Teniendo en cuenta que el paciente de trasplante renal recibe tratamientos prolongados a base de esteroide, inductores y esquemas de inmunosupresión posteriores además de la exposición a algunos otros factores como los episodios de rechazos, provocan un mayor riesgo de primoinfección, activación de la infección o superinfección por el CMV lo cual incrementa la morbimortalidad.

De todo esto surgió nuestra:

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV en niños postrasplantados de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS?

7. JUSTIFICACIÓN

- 1. Magnitud:** El trasplante es una práctica que se realiza cada vez con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad renal crónica destacando esto en niños en quienes constituye la mejor opción terapéutica.

El paciente inmunocomprometido tal es el caso del trasplantado es fácilmente susceptible a infecciones por CMV (con un riesgo hasta el 70%) principalmente en los primeros seis meses postrasplante, siendo esta enfermedad por sí misma un factor que contribuye en forma importante a la disfunción y/o pérdida del injerto, además de incrementar de la morbilidad y mortalidad del paciente.

- 2. Trascendencia:** Hasta un 70% de los trasplantados pueden presentar infección por CMV, siendo una casusa frecuente de disfunción de injerto y en algunas ocasiones se asocia a rechazo agudo lo que llevará a una disminución de la sobrevivencia del injerto a largo plazo, debido a esto se ha planteado la prescripción profiláctica con Valganciclovir que en un inicio fue por 3 meses (100 días) versus nuevas prescripciones de 200 días. La terapia con Valganciclovir conlleva un mayor costo a los programas de trasplantes y a efectos indeseables a nivel hematológico y neurológico. De ahí que se deba considerar el uso de profilaxis de acuerdo al riesgo donador-receptor.
- 3. Vulnerabilidad:** El receptor de un órgano tiene un mayor riesgo a los procesos infecciosos debido a su estado de inmunocompromiso y se incrementa aún más de acuerdo a la fuente de donación del órgano que norma la pauta para su tratamiento de inducción e inmunosupresión. Esto conlleva a una mayor posibilidad de enfermedad por CMV durante los primeros meses de postrasplante e incluso el primer año.
- 4. Factibilidad:** Fue factible realizar el presente estudio en los años 2007-2011 debido a que la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social se han realizado 310 trasplantes, de los cuales el 82.6% han sido de donador vivo relacionado y 17.4% de muerte encefálica. Estos pacientes se encuentran perfectamente registrados en la base de datos de la Unidad

de Trasplantes, con expediente electrónico y de papel, en donde podremos documentar la información necesaria.

- 5. Impacto de la investigación:** El objetivo fue conocer la prevalencia de la enfermedad por CMV y conocer los factores de riesgo asociados a la enfermedad por citomegalovirus en los niños postrasplantados en la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, que nos permita conocer el periodo de tiempo en el cual se presenta la enfermedad, asociado a la fuente de donación del órgano, así como el tratamiento de inducción e inmunosupresores postrasplante utilizados y/o la presencia de eventos de rechazo.
- 6. Originalidad:** A nivel internacional es un tema ampliamente conocido, sin embargo a nivel nacional y más particularmente a nivel local no se tiene hasta el momento el análisis de la prevalencia y evolución de los niños en la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Lo que nos podrá aportar información muy importante para la toma de determinaciones terapéuticas en la población pediátrica atendida en este en este hospital.

8. OBJETIVOS

8.1 Objetivo principal:

Se determinó la prevalencia de los factores de riesgo asociados a la enfermedad por CMV en los niños postrasplantados UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

8.2 Objetivos particulares:

6.2.1 Se determinó el riesgo de CMV por serología del binomio donador-receptor previo al trasplante.

6.2.2 Se definió el riesgo de transmisión de CMV de acuerdo la fuente de donación del injerto.

6.2.3 Se describió la terapia de inducción utilizada previa al trasplante renal por grupos de estudio.

6.2.4 Se definió el esquema de inmunosupresión recibido en el postrasplante.

6.2.5 Se determinó el uso de profilaxis, su dosis y tiempo en los casos de enfermedad.

6.2.6 Se estableció la presencia de fenómeno inmunológico ó rechazo previo a la activación del CMV.

6.2.7 Se identificó la presencia de síndrome viral o enfermedad invasiva en cada uno de los casos.

6.2.8 Se determinó la presentación clínica de la enfermedad por CMV.

9. HIPÓTESIS

Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV en pacientes pediátricos con trasplante renal en la UMAE del Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS son: la fuente de procedencia del injerto, presencia de riesgo intermedio ó alto donador/receptor, uso de terapia de inducción, esquema de inmunosupresión y presencia fenómenos inmunológicos (rechazo agudo).

10. MATERIAL Y MÉTODOS

10.1 Clasificación del estudio:

Casos y Controles.

10.2 Grupo de estudio:

Se incluyeron todos los pacientes postrasplantados renales en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS del 01 de enero del 2007 al 30 de diciembre del 2011.

Grupos:

Casos

- ▶ Se incluyeron todos los pacientes con IgM o PCR positiva para CMV postrasplantados renales en la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social del 01 de Enero del 2007 al 31 Diciembre del 2011.

Controles

- ▶ Todos los pacientes postrasplantados renales de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO sin presencia de IgM o PCR para CMV, en el periodo del 01 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2011 sin enfermedad por CMV.

10.3 Variables:

-Definición operacional de variables:

a) *Variable dependiente:* Enfermedad de CMV postrasplante con Serología positiva a CMV.

b) *Variables independientes:*

1. Fuente de donación del órgano.
2. Riesgo pretrasplante para CMV
3. Terapia de Inducción
4. Esquema de inmunosupresión
5. Profilaxis Valganciclovir
6. Eventos de Rechazo

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	RELACIÓN CAUSAL	MÉTODO ESTADÍSTICO
Edad	Años	Intervalo/razón	Descriptiva	Promedio Desviación estándar
Género	1.-Masculino 2.-Femenino	Nominal	Descriptiva	Frecuencia Proporción
Fuente de donación	1.-Donador vivo relacionado 2.-Donador vivo no relacionado 3.-Donador en muerte encefálica	Nominal	Descriptiva	Frecuencia Proporción

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	DE RELACIÓN CAUSAL	MÉTODO ESTADÍSTICO
Serología previa al trasplante	1.- IgG +	Nominal		Frecuencia
	2.-IgG -			Proporción
Serología previa al trasplante	1.- IgM +	Nominal		Frecuencia
	2.-IgM -			Proporción
Riesgo previo al trasplante D/R	1.-Bajo	Nominal		Frecuencia
	2.-Intermedio			Proporción
	3.-Alto			
Terapia de inducción	1.-Basiliximab	Nominal		Frecuencia
	2.-Daclizumab			Porcentaje
	3.-Timoglobulina			
	4.-Ninguna			
	5.-No documentada			

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	DE RELACIÓN CAUSAL	MÉTODO ESTADÍSTICO
Esquema de inmunosupresión utilizado	1.-Tacro-MMF-PDN 2.-Tacro-AZA-PDN 3.-CsA-MMF-PDN 4.-CsA-AZA-PDN 5.-Sirolimus-MMF-PDN 6.-Sirolimus-AZA-PDN	Nominal		Descriptiva Frecuencia Porcentaje
Serología de CMV, Seroconversión	1.-IgG +, IgM+. 2.-IgG -, IgM+.	Nominal		Descriptiva Frecuencia Proporción
PCR CMV al diagnóstico	1.-Negativo (<600 réplicas de CMV) 2.-Positivo (>600 réplicas de CMV) 3.-No realizado	Nominal		Descriptiva Frecuencia Proporción

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	DE RELACIÓN CAUSAL	MÉTODO ESTADÍSTICO
Rechazo agudo	1.-Presente	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-Ausente			Porcentaje
	3.-No consignado			
Tratamiento para el episodio de rechazo	1.-Esteroides	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-Esteroides-Timoglobulina			Proporción
	3.-Esteroides-Plasmaféresis-Imunoglobulina-Rituximab			
Biopsia renal del episodio del rechazo	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No.			Porcentaje
	3.-No consignado			
Hallazgos histológicos	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No.			Porcentaje
	3.-No consignado			

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	RELACIÓN CAUSAL	MÉTODO ESTADÍSTICO
Resultado histológico	1.-Rechazo celular	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-Rechazo humoral			Proporción
	3.-Nefropatía crónica			
Uso de profilaxis	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			
DX. CLINICO DE INFECCIÓN POR CMV				
Astenia/Adinamia	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			
Fiebre	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			
Mialgias	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			

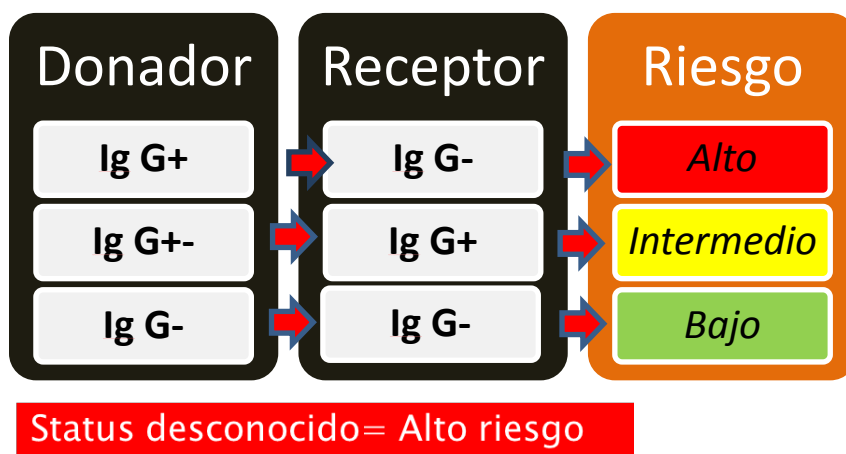
VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	DE RELACIÓN CAUSAL	MÉTODO ESTADÍSTICO
Cefalea	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			
Faringitis	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			
Adenomegalias	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			
Tos	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			
Esplenomegalia	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No se documenta			

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	DE RELACIÓN CAUSAL	MÉTODO ESTADÍSTICO
Hepatomegalia	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No documenta			se
Nauseas	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No documenta			se
Rash	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No documenta			se
Artralgias	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No documenta			se
Polineuritis	1.-Si	Nominal	Descriptiva	Frecuencia
	2.-No			Proporción
	3.-No documenta			se
Retinitis	1.-Si			
	2.-No			
	3.-No documenta			se

c) *Definición conceptual de variables:*

Para la realización de ésta investigación se utilizaron las siguientes definiciones:

1. Edad: Número de años cumplidos.
2. Género: Biológicamente se refiere a las características fenotípicas y cromosómicas que diferencia a un hombre de una mujer.
3. Fuente de donación: Se refiere al tipo de donador de donde proviene el riñón se considera: el donador vivo relacionado (familiar del receptor de trasplante), donador vivo no relacionado (con relación emocional más no familiar con el receptor de trasplante) y donador en muerte encefálica.
4. Serología previa al trasplante: Determinación de IgG e IgM en el binomio donador receptor antes del evento de trasplante.
5. Riesgo previo al trasplante: Determinación de IgG e IgM en el binomio donador receptor y la asociación de estos para determinar factibilidad de la presentación de infección activa en el paciente receptor en el postrasplante y es clasificada en:



6. Terapia de inducción: Tratamiento inmunosupresor iniciado previo a la realización de trasplante cuya finalidad es prevenir la activación de células T, a través de la eliminación de los anticuerpos mono/policonales o inhibiendo de forma específica la acción de citocinas ó IL-2.
7. Medicamentos inmunosupresores: Fármacos que inhiben el fenómeno de rechazo por bloqueo de diversos mecanismos de señalización celular produciendo una reducción general de la respuesta inmune.

8. Serología de citomegalovirus al momento de reactivación: Determinación de IgG e IgM para CMV en el receptor al momento de presentar datos sugerentes de infección por CMV.
9. PCR CMV al diagnóstico: Determinación en plasma por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para determinar la carga viral >600 copias para CMV.
10. Rechazo agudo: Presencia de incremento de la creatinina sérica por más del 30% por encima de la creatinina basal.
11. Tratamiento para el episodio de rechazo: Esquema inmunosupresor utilizado para el bloqueo de diversos mecanismos de señalización celular produciendo una reducción general de la respuesta inmune posterior a la presentación de un episodio de rechazo. Profilaxis: Administración de un fármaco antiviral para prevenir el desarrollo de infección y/o enfermedad por CMV en ausencia de sospecha clínica y datos serológicos de infección.
12. Biopsia renal del episodio de rechazo: Es la extracción de un pequeño fragmento de tejido del riñón con fines de estudio.
13. Hallazgos histológicos: Existencia ó no de reporte histológico de la biopsia realizada.
14. Resultado histológico: Reporte emitido por el departamento de histología tras el análisis del fragmento renal enviado para estudio.
15. Uso de profilaxis: Consiste en dar tratamiento antiviral a todos los pacientes en riesgo después del trasplante inmediato por un período de tiempo definido.
16. Astenia: Sensación generalizada de cansancio, fatiga y debilidad física y psíquica.
17. Adinamia: Es la ausencia de movimiento o reacción, lo que puede llevar a un estado de postración. Las causas pueden ser físicas o psicológicas. Se manifiesta por falta de fuerza, debilidad, ausencia de iniciativa física y emocional como consecuencia de un estado patológico.
18. Fiebre: Es un aumento en la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal, por encima de 38 grados.
19. Mialgias: Consisten en dolores musculares que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo y pueden estar producidos por causas muy

- diversas. Estos dolores musculares pueden acompañarse en ocasiones de debilidad o pérdida de la fuerza y dolor a la palpación. También se asocia en ocasiones con calambres y contracturas de los músculos afectados.
20. Cefalea: Dolor y molestia localizadas en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello.
 21. Faringitis: Inflamación de la mucosa que reviste la faringe.
 22. Adenomegalias: Tumefacción, aumento de volumen o inflamación de los ganglios linfáticos.
 23. Tos: Contracción espasmódica repentina y a veces repetitiva de la cavidad torácica que da como resultado una liberación violenta del aire de los pulmones, lo que produce un sonido característico.
 24. Esplenomegalia: Crecimiento patológico del bazo o estructura esplénica más allá de sus dimensiones normales (11cm).
 25. Hepatomegalia: Crecimiento patológico del hígado por debajo del reborde costal.
 26. Nauseas: Situación de malestar en el estómago, asociada a la sensación de tener necesidad de vomitar.
 27. Rash: Erupción que se manifiesta con cambios en el color o la textura de la piel.
 28. Artralgias: Dolor en las articulaciones.
 29. Polineuritis: Inflamación que afecta de forma simultánea a varios nervios periféricos y produce alteraciones sensitivomotoras.
 30. Retinitis: Existencia de una inflamación que afecta a la retina.

10.4 Cálculo del tamaño de la muestra:

Por tratarse de un muestreo no probabilístico, no requirió calcular un tamaño de muestra. El número de casos estuvo sujeto al cumplimiento de los criterios de inclusión.

Los controles fueron todos los pacientes trasplantados sin enfermedad activa en el periodo de tiempo referido.

10.5 Criterios:

10.5.1 Criterios de inclusión para los casos:

- Pacientes postrasplantados con Ig M o PCR positiva para CMV adscritos al servicio de nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo del 01 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2011.
- Que contaron con expediente de papel y electrónico completo.

10.5.2 Criterios de inclusión para los controles:

- Pacientes postrasplantados IgM o PCR negativa para CMV, adscritos al servicio de nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo del 01 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2011.
- Que contaron con expediente de papel y electrónico completo.

10.5.3 Criterios de no inclusión:

- Pacientes egresados a otra unidad hospitalaria.
- Pacientes fallecidos durante el periodo de seguimiento.

10.5.4 Criterios de eliminación:

- Pacientes que no contaron con expediente completo.
- Pacientes con determinaciones clínicas o analíticas incompletas.

10.6 Lugar donde se realizará el proyecto:

Departamento de Nefrología, Urología y Trasplante.

UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

10.7 Método de muestreo:

Se obtuvieron del registro electrónico de la unidad de trasplantes los 310 pacientes trasplantados de la UMAE Hospital de Pediatría del 01 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre 2011. Los casos correspondieron a los que presentaron la enfermedad activa en el postrasplante y los controles fueron todos los pacientes trasplantados sin enfermedad en ese período de tiempo.

10.8 Recolección de datos:

Se realizó en el *Anexo No. 1.*, Base de datos *Excel® Microsoft®*.

11. ANÁLISIS DE LOS DATOS

- Estadística descriptiva: En el caso de variables cuantitativas se mostraron como promedio \pm DE o mediana (mínimo-máximo) de acuerdo a la distribución paramétrica o no paramétrica de los datos respectivamente.
- En el caso de variables nominales se mostraron como frecuencia y porcentajes.
- Estadística inferencial: Si algunas de las variables de intervención resultaron significativas al inicio del estudio se realizó un sub análisis estratificado.
- Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$.
- Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS versión 17.0.
- Para comparar medias se utilizó t de student y en caso de curva no simétrica se comparó medianas con U de Mann Whitney.
- Las proporciones se compararon con chi cuadrada.
- Para determinar asociación de los posibles factores de riesgo se utilizó razón de momios (OR).

12. RECURSOS

Recursos humanos:

- Residente de nefrología pediátrica.
- Asesor de Tesis
- Médicos Adjuntos del servicio de nefrología pediátrica.

Recursos materiales:

- Expedientes clínicos.
- Formatos de llenado de colección de datos.
- Lapiceros, lápices.
- Computadora para recolección y análisis de la información.

13. FINANCIAMIENTO

Esta investigación no requirió de financiamiento externo, se realizó con recursos del investigador apoyado en la evidencia documental electrónica y de papel del propio instituto.

14. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al artículo 17, fracción I del Reglamento de la LGS en Materia de Investigación para la Salud. Este estudio es catalogado como investigación sin riesgo ya que se emplearon técnicas y métodos documentales retrospectivos y en el que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos. No se trataron aspectos sensitivos de su conducta y los datos fueron obtenidos de los expedientes electrónico IMSS Vista, SICEH y del expediente en papel de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO IMSS.

15. RESULTADOS

Del total de pacientes trasplantados desde el inicio del programa de trasplante en de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional De Occidente, Instituto Mexicano Del Seguro Social que asciende a un total de 1106, se valoró a los 310 pacientes trasplantados renales en el periodo del 01 de enero del 2007 al 30 de diciembre del 2011.

FLUJOGRAMA

Descripción general del estudio del factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por Citomegalovirus en el postrasplante renal de niños (**Fig 1**).

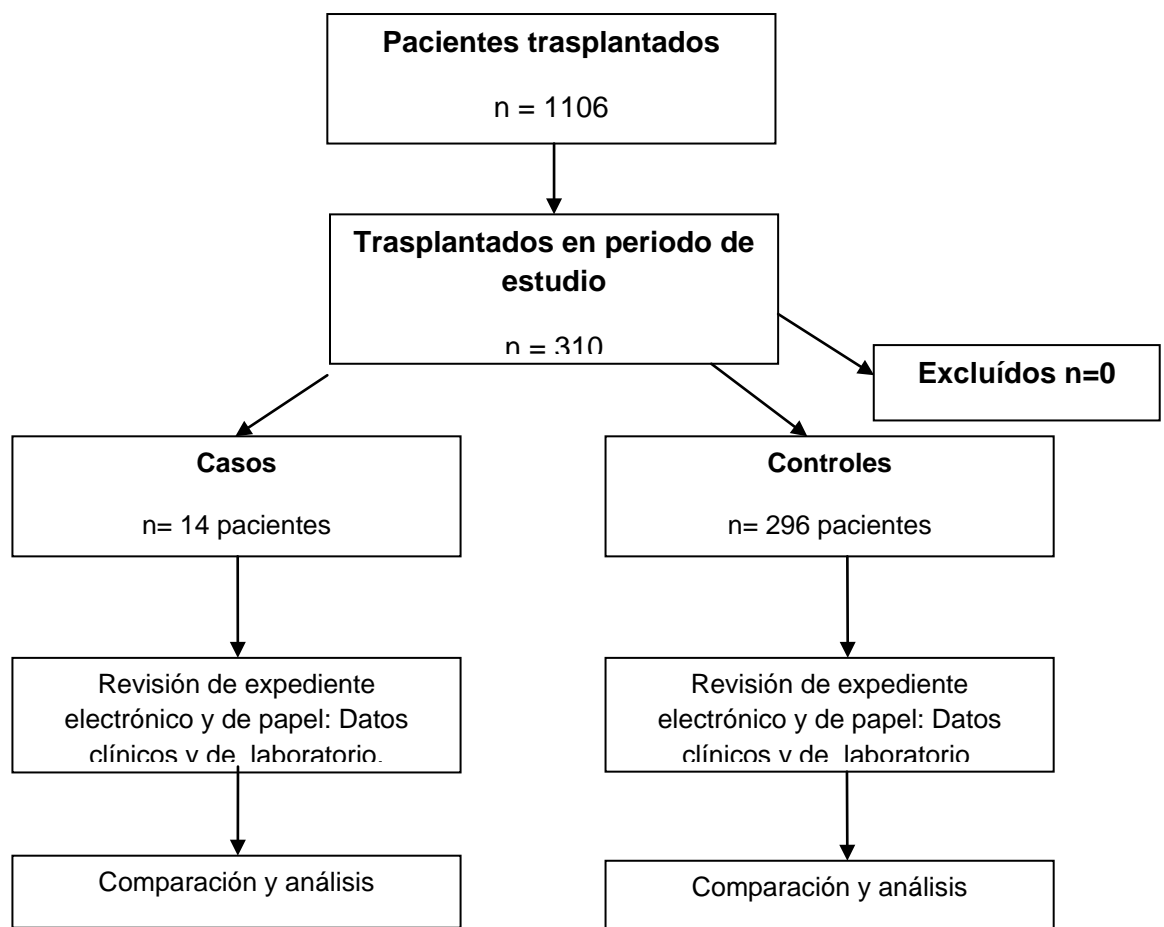


Fig. 1 Flujograma

Se observó que la distribución de los pacientes fue de 296 en el grupo de los controles (pacientes que no cursaron con enfermedad por CMV) que representó el 95.5% de la población y 14 en el grupo de casos (pacientes que cursaron con enfermedad por CMV) y esto constituyó el 4.5% de la población. (Fig 2).

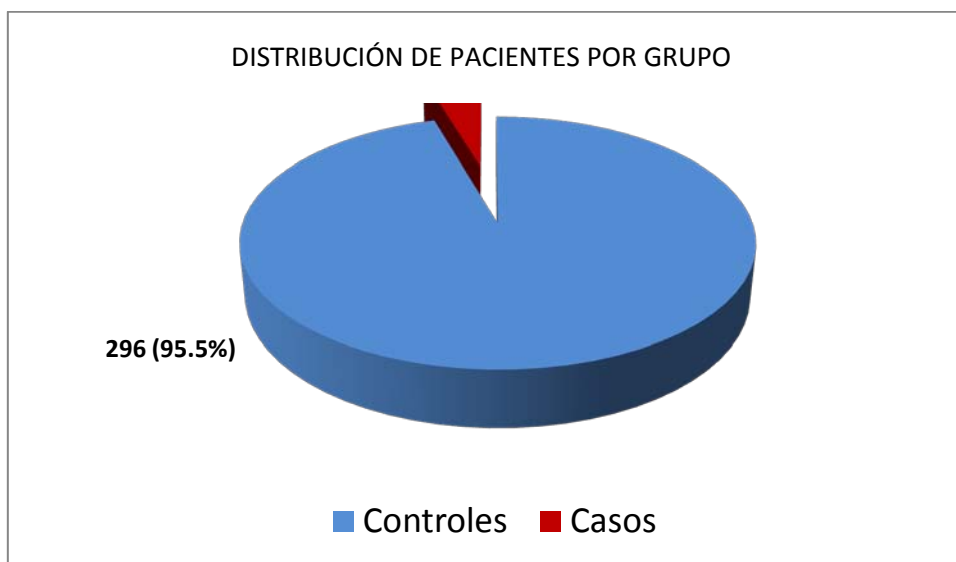


Fig. 2 Distribución de pacientes trasplantados de riñón por grupo de estudio.

La información se obtuvo de los expedientes clínicos, registrándose los datos sociodemográficos, la fuente de donación, fármacos inductores e inmunosupresores utilizados y la presencia de fenómenos inmunológicos (rechazo). La sospecha de enfermedad por Citomegalovirus fue en base a manifestaciones a nivel clínico por medio de signos y síntomas y/o datos de disfunción de injerto y esto fue corroborado por medio de la detección de IgM + para CMV y/o PCR para CMV en sangre. No se requirió de consentimiento informado debido a que se trata de una investigación sin riesgo ya que se emplean técnicas y métodos documentales retrospectivos y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Tras la comparación de los datos sociodemográficos de los pacientes entre ambos grupos de casos y controles se encontró (**Tabla 1**):

Tabla 1. Datos sociodemográficos de pacientes trasplantados distribuidos por grupo de estudio.

	GRUPO CASOS N = 14	GRUPO CONTROL N = 296	P
Género			0.375
Masculino n (%)	7 (50%)	183 (61.8%)	
Femenino n (%)	7 (50%)	113 (38.2%)	
Edad en años Md (rango)	14 (2-16)	13 (1-16)	
Grupo etario en años			0.269
0-4 años	1 (7.1%)	13 (4.4%)	
5-8 años	2 (14.3%)	18 (6.0%)	
9-12 años	1 (7.1%)	82 (28%)	
13-16 años	10 (71.5)	183 (61.6%)	

Chi cuadrada para calcular diferencia de proporciones. U de Mann-Witney para diferencia de medianas.

n: número, %: Porcentaje, Md Mediana.

Distribución por género

La distribución por género de los controles fue de 113 (38.2%) del sexo femenino y 183 (61.8%) del sexo masculino, la distribución de los casos fue homogénea, en número de 7 de cada género y no se encontró significancia estadística (p= 0.375). (**Fig 3**).

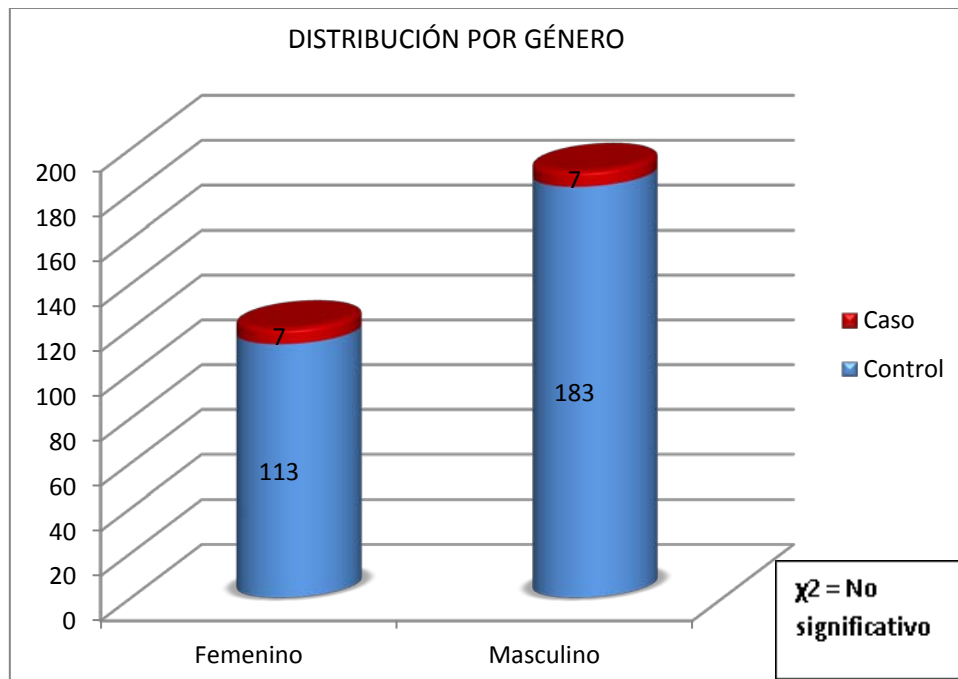


Fig. 3 Distribución por género

No se encontró una diferencia significativa al evaluarse por género femenino y masculino de forma independiente, (OR: 1.61, IC:0.55-4.73 vs OR:0.61, IC:0.21-1.8).

Distribución por grupo etario

La clasificación por grupo etario fue como sigue: **(Tabla 2)**

Tabla 2. Clasificación de los pacientes por grupos etarios.

Grupo etario	Rango	Número de casos	Número de controles	%
1	1-4 años	1	13	7.1
2	5-8 años	2	18	10.0
3	9-12 años	1	82	1.2
4	13-16 años	10	183	5.2

Los dos grupos presentaron una distribución similar en cuanto a la edad en años, estimándose una mediana de 14 (rango:2-16) en el grupo de casos y una mediana de 13 (rango:1-16) en el grupo de controles (**Fig 4**).

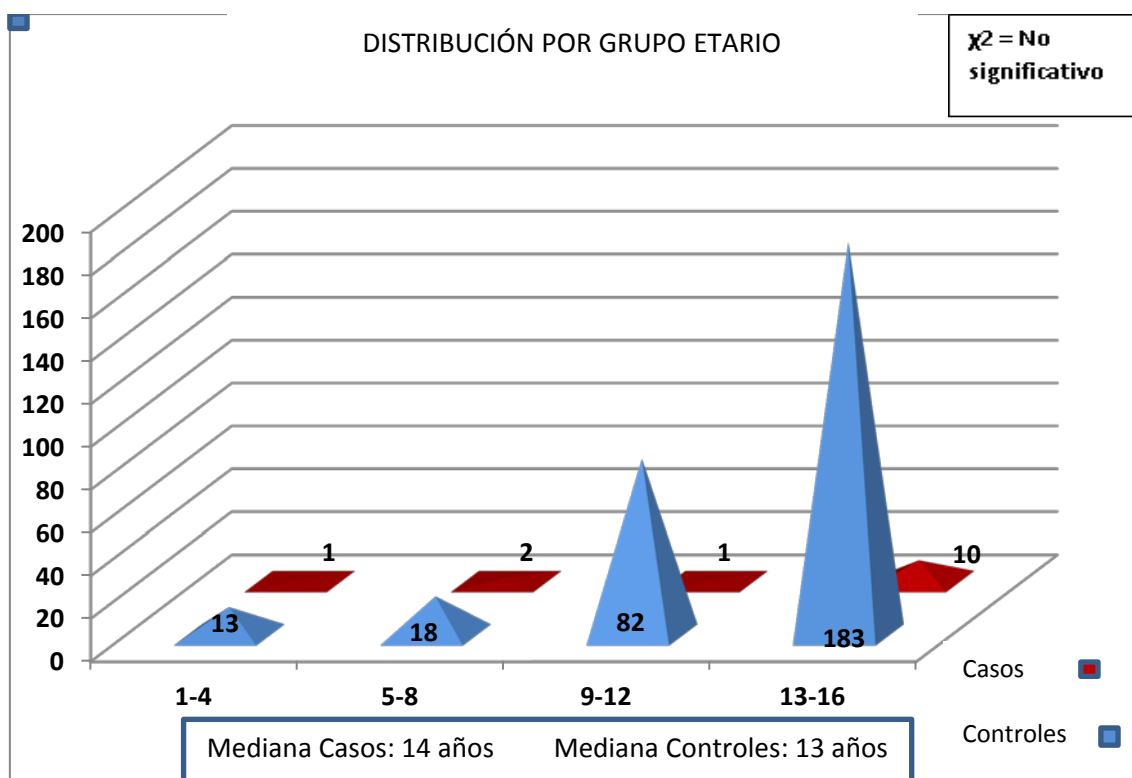


Fig. 4 Distribución por grupo etario

Es importante que la mayor distribución de casos por grupo etario correspondió a los grupos de niños más pequeños entre los 5-8 años y en segundo lugar entre los 1-4 años, correspondiendo al 10 y 7.1% de la población total respectivamente. (**Tabla 2**).

En cuanto a los controles cabe mencionar que la distribución principalmente es entre el grupo de los 13-16 años y el segundo lugar corresponde al grupo de los 9-12 años correspondiendo a el 59 y 26.4% de la población total respectivamente.

Tras realizar una χ^2 para la asociación de los grupos etarios con los grupos de casos y controles no se encontró significancia estadística ($p=0.269$) (**Tabla 8**).

FACTORES DE RIESGO

Los dos grupos fueron comparados para determinar la asociación para desarrollar enfermedad por CMV con respecto a los diversos factores de riesgo.

Fuente de donación

De acuerdo a la distribución de las diversas fuentes de donación en relación a cada uno de los grupos se obtiene la siguiente tabla: **(Tabla 3)**

Tabla 3. Fuente de donación para los pacientes trasplantados distribuida por grupo de estudio.

	GRUPO CASOS n = 14	GRUPO CONTROL n = 296	Valor P
Fuente de donación n (%)			0.144
Madre n (%)	7 (50%)	127 (43%)	
Padre n (%)	1 (7.1%)	81 (27.3%)	
Hermanos n (%)	0	20 (6.7%)	
Tío n (%)	0	7 (2.3%)	
Primo n (%)	0	2 (0.7%)	
DVNR n (%)	0	11 (3.7%)	
DME n (%)	6 (42.9%)	48 (16.3%)	

Chi cuadrada para calcular diferencia de proporciones

n: número, %: Porcentaje, DVNR: Donador vivo no relacionado, DME: Donador muerte encefálica.

En cuanto a la procedencia del injerto se encontró que de los 310 casos, 256 correspondían a donador vivo (82.5%), mientras que 54 procedían de donador con muerte encefálica (17.5%) **(Fig 5)**.

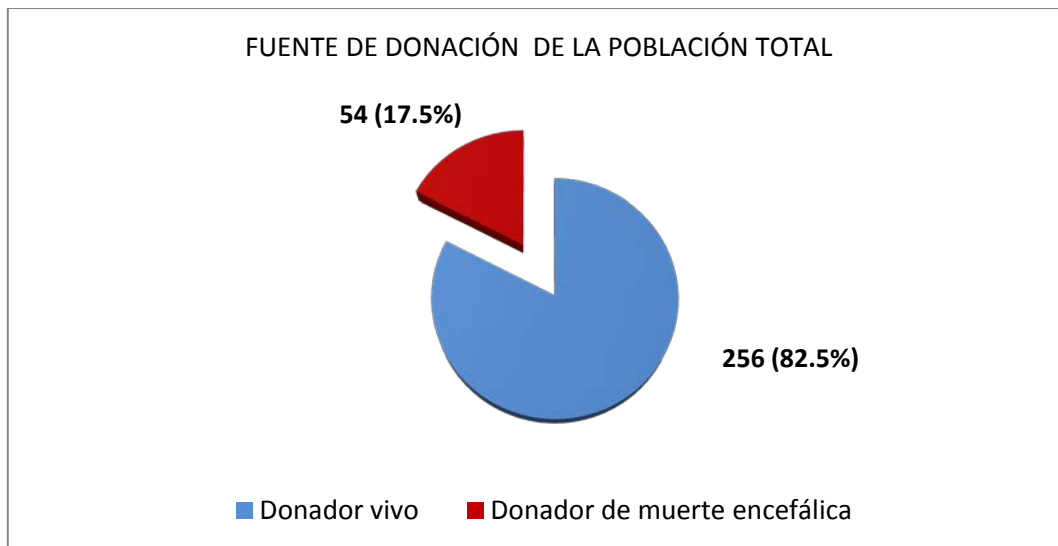


Fig. 5 Distribución por fuente de donación de la población total

Dentro del grupo de casos (n=14) se encontró que 8 de los donadores fueron vivos (57.1%) y 6 de donador en muerte encefálica (42.9%). Dentro del grupo de controles (n=296) se encontró que 248 donadores fueron vivos (83.8%) y 48 de donador en muerte encefálica (16.2%) **(Fig 6)**.

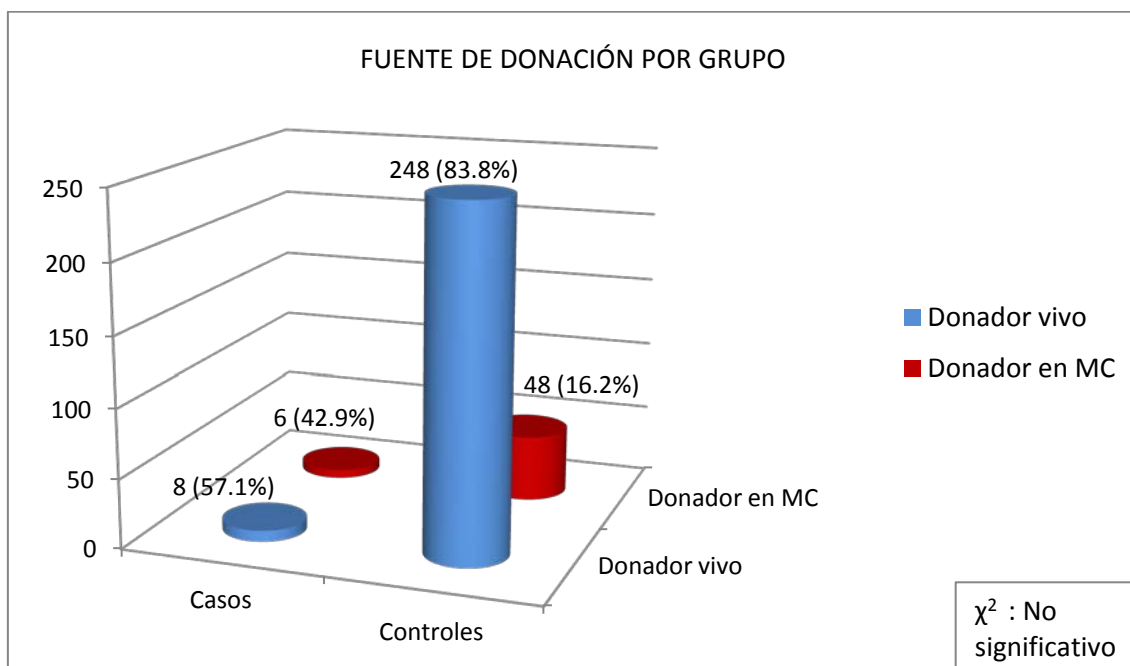


Fig. 6 Distribución por fuente de donación por grupo.

Se encontró una diferencia significativa para la fuente de donación, porque el ser pacientes receptores de trasplante de donador vivo se demostró como un factor protector al disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV

comparado con el grupo de pacientes que recibieron trasplante de donador con muerte encefálica, además este se consideró como factor de riesgo (OR:0.19, IC:0.06-0.54 vs OR:3.87, IC: 1.28-11.6). Se realizó una comparación entre las diferentes fuentes de donación y los esquemas de inmunosupresión encontrando lo siguiente: **(Tabla 4)**

Tabla 4. Comparación de fuente de donador vs esquema de inmunosupresor.

<i>FUENTE DE DONACIÓN</i>	<i>TACRO/MMF/PDN</i>	<i>TACRO/AZ A/PDN</i>	<i>CSA/MMF/PDN</i>	<i>CSA/AZA/PDN</i>	<i>SRL/MMF/PDN</i>	<i>SRL/AZA/PDN</i>	<i>MMF/PDN</i>	<i>P</i>
Casos								0.770
Madre	86 (29%)	16 (5.4%)	9 (3%)	12 (4%)	1 (0.33%)	2 (0.67%)	1 (0.33%)	
Padre	54 (18.2%)	9 (3%)	1 (0.33%)	12 (4%)	1 (0.33%)	1 (0.33%)	3 (1%)	
Hermanos	12 (4%)	5 (1.68%)	0	1 (0.33%)	0	1 (0.33%)	1 (0.33%)	
Tío	6 (2%)	0	0	1 (0.33%)	0	0	0	
Primo	1 (0.33%)	1 (0.33%)	0	0	0	0	0	
DVNR	7 (2.3%)	3 (1%)	0	1 (0.33%)	0	0	0	
DME	25 (8.4%)	11 (3.7%)	2 (0.67%)	4 (1.35%)	1 (0.33%)	1 (0.33%)	4 (1.35%)	
Controles								
Madre	4 (28.5%)	0	1 (7.1%)	2 (14.3%)	0	0	0	
Padre	1 (7.1%)	0	0	0	0	0	0	
DME	3 (1%)	0	4 (28.5%)	2 (14.3%)	0	0	0	

n: número, %: Porcentaje, DVNR: Donador vivo no relacionado, DME: Donador Muerte Encefálica

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar la fuente de donación para el esquema de inmunosupresión, fueran estos de donador vivo ó de donador con muerte encefálica.

Riesgo pretrasplante para CMV

Al analizar la variable de riesgo para CMV previo a la realización del trasplante por grupo de estudio se captan los siguientes datos: (Tabla 5)

Tabla 5. Riesgo para adquirir enfermedad por Citomegalovirus (D/R) previo al trasplante distribuido por grupo de estudio.

	GRUPO	GRUPO	P
	CASOS	CONTROL	
	n = 14	n = 296	
Riesgo para enfermedad por CMV			0.000
Bajo n (%)	0	20 (6.8%)	
Intermedio n (%)	3 (21.4%)	195 (65.8%)	
Alto n (%)	11 (78.6%)	77 (26%)	
No documentado n (%)	0	4 (1.4%)	

Chi cuadrada para calcular diferencia de proporciones

n: número, %: Porcentaje, DVNR: Donador vivo no relacionado, DME: Donador muerte encefálica, CMV: Citomegalovirus.

Encontrándose que el mayor número de pacientes en el grupo de casos son los considerados de alto riesgo para enfermedad por CMV siendo de 11 de los 14 pacientes (78.6%), y en el grupo de controles los pacientes considerados de riesgo intermedio con un número de 195 de los 296 pacientes (65.8%).

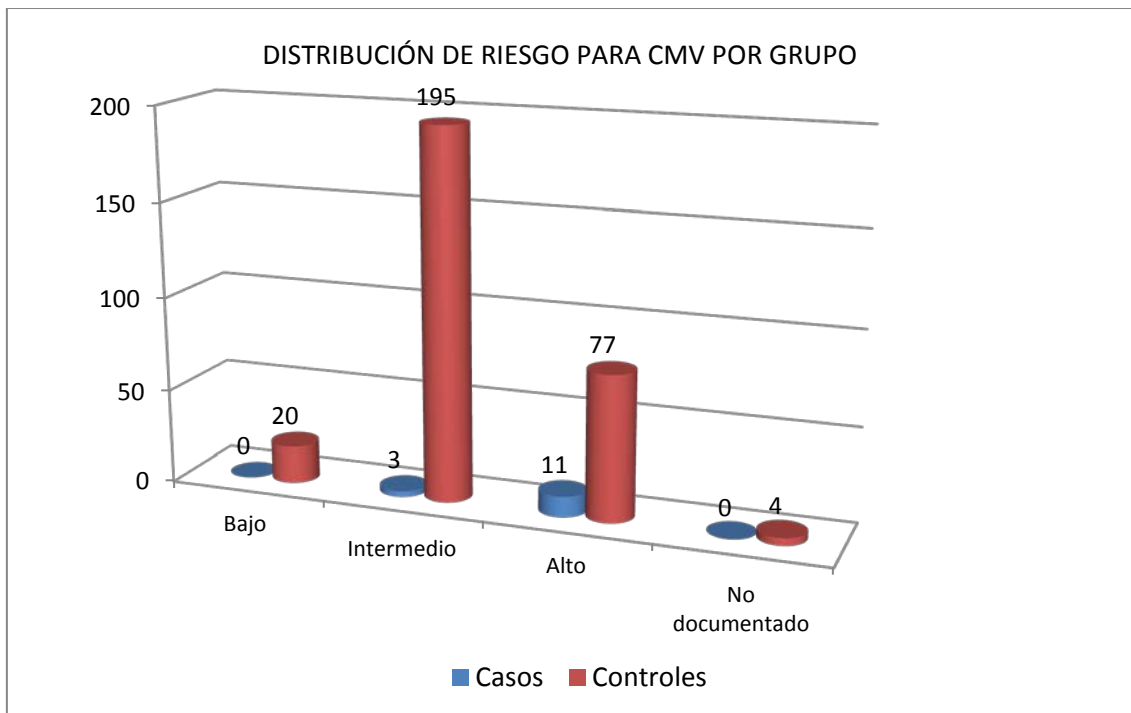


Fig. 7 Distribución de riesgo pretrasplante para CMV por grupo

Se encontró una diferencia significativa en cuanto al riesgo para CMV pretrasplante, porque el ser pacientes con riesgo intermedio se demostró como un factor protector al disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV comparado con el grupo de pacientes del grupo de alto riesgo que se considera como un factor asociado (OR:0.14, IC:0.03-0.51 vs OR:10.43, IC: 2.85-38.37, $p=0.000$).

Terapia de inducción

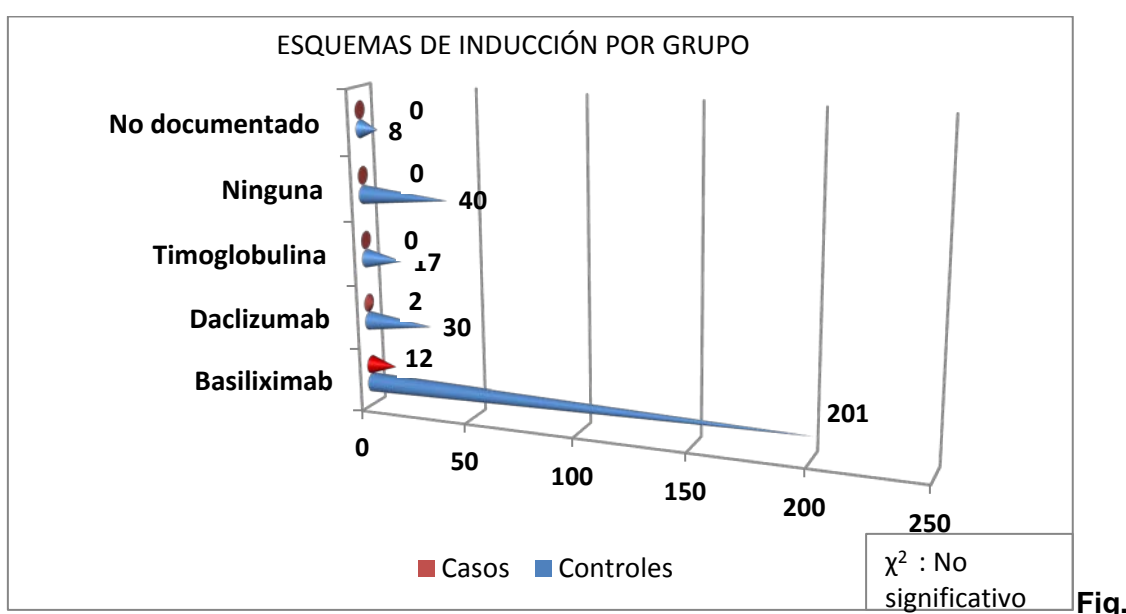
Al analizar la variable de inducción previa a la realización del trasplante por grupo de estudio se captan los siguientes datos: **(Tabla 6)**

Tabla 6. Fármacos utilizados como terapia de inducción en los pacientes trasplantados distribuidos por grupo de estudio.

	GRUPO	GRUPO	P
	CASOS	CONTROL	
	n = 14	n = 296	
Terapia de inducción			0.418
Basiliximab n (%)	12 (85.7%)	201 (68%)	
Daclizumab n (%)	2 (14.3%)	30 (10.1%)	
Timoglobulina n (%)	0	17 (5.7%)	
Ninguna n (%)	0	40 (13.5%)	
No documentado n (%)	0	8 (2.7%)	

Chi cuadrada para calcular diferencia de proporciones CMV: Citomegalovirus, n: número, %: Porcentaje.

En cuanto a la distribución del inductor se considera en primer lugar el uso de Basiliximab en ambos grupos, en los casos con 12 pacientes (85.7%) y en los controles con 201 pacientes (68%) en cuanto al uso de Daclizumab correspondió en los casos a 2 pacientes (14.3%) y en los controles con 30 pacientes (10.1%) (**Fig 8**).



8 Distribución de los esquemas de inducción por grupo

Tras realizar una χ^2 para la asociación del uso de inducción con los grupos de casos y controles no se encontró significancia estadística ($p=0.418$).

Terapia de inmunosupresión

Al analizar la variable del uso de esquema inmunosupresor por grupo de estudio se obtienen los siguientes datos: **(Tabla 7)**

Tabla 7. Fármacos utilizados como terapia inmunosupresora en los pacientes trasplantados distribuidos por grupo de estudio.

	GRUPO	GRUPO	P
	CASOS	CONTROL	
	n = 14	n = 296	
Esquema de inmunosupresión			0.005
TAC / MMF / PDN n (%)	8 (57%)	191 (64.6%)	
TAC / AZA / PDN n (%)	0	45 (15.3%)	
CSA / MMF / PDN n (%)	4 (28.5%)	12 (4.0%)	
CSA / AZA / PDN n (%)	2 (14.5%)	31 (10.4%)	
SRL / MMF / PDN n (%)	0	3 (1.0%)	
SRL / AZA / PDN n (%)	0	5 (1.7%)	
MMF / PDN	0	9 (3.0%)	

Chi cuadrada para calcular diferencia de proporciones

n: número, %: Porcentaje, TAC: Tacrolimus, MMF: Micofenolato de Mofetilo, PDN: Prednisona, CSA: Ciclosporina, SRL: Sirolimus.

El esquema inmunosupresor más utilizado fue el de Tacro/MMF/PDN, en 199 de los 310 pacientes (64%), el segundo esquema utilizado correspondió al uso de Tacro/AZA/PDN en 45 de los 309 pacientes (14.6%), el tercer esquema utilizado fue el de CsA/AZA/PDN en 33 de los 310 pacientes (10.6%), el cuarto esquema utilizado fue el de CsA/MMF/PDN en 16 de los 310 pacientes (5.1%),

el quinto esquema utilizado fue el de MMF/PDN en 9 de los 310 pacientes (3%) el sexto esquema utilizado fue el de SRL/AZA/PDN en 5 de los 310 pacientes (1.7%), y el séptimo esquema utilizado fue el de SRL/MMF/PDN en 3 de los 310 pacientes (1.0%) (**Fig 9**).

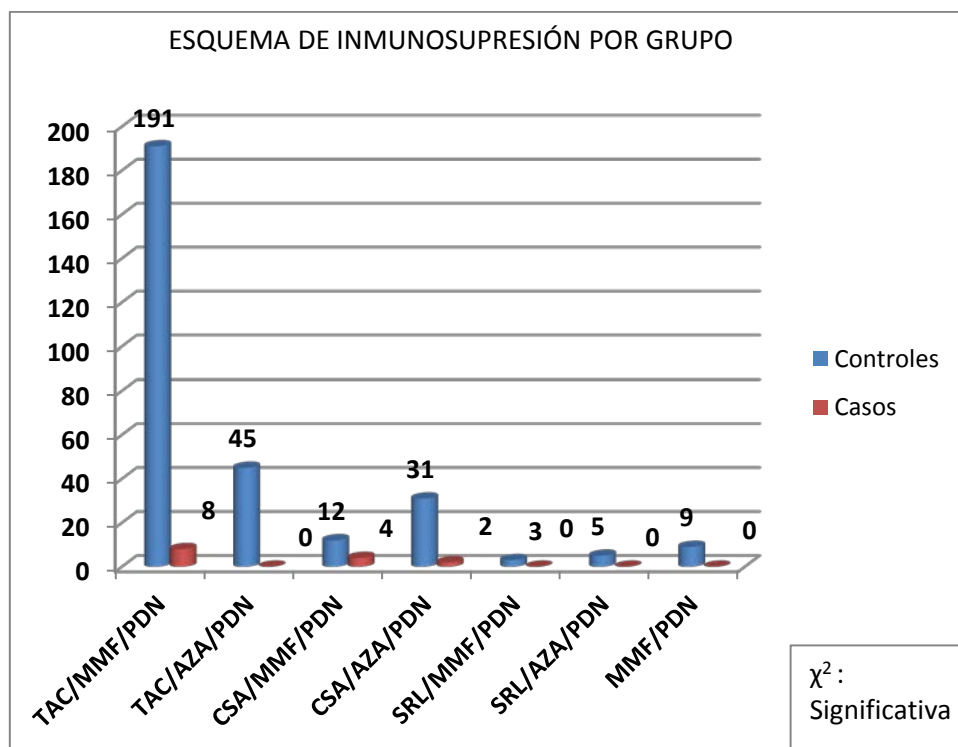


Fig. 9 Distribución de los esquemas de inmunosupresión por grupo

Se encontró una diferencia significativa para el esquema de inmunosupresión respecto a los grupos de casos y controles al encontrarse una $p=0.005$ (Fig 9).

Existió una alta diferencia significativa tras la comparación del esquema de inmunosupresión a base de TAC/MMF/PDN vs CSA/MMF/PDN, porque el haber recibido tratamiento con el esquema inmunosupresor a base de TAC/MMF/PDN se considera un factor protector al disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV comparado con el grupo de pacientes que recibieron CSA/MMF/PDN (OR:0.12, IC:0.03-0.47, $p=0.000$).

Tabla 8. Cálculo de OR.

<i>VARIABLES</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>
Donador vivo	0.19	0.06-0.54
Donador MC	3.87	1.28-11.6
Donador madre	1.13	0.45-3.88
Donador padre	0.20	0.02-1.58
Grupo etario 0-4 años	1.67	0.20-13.79
Grupo etario 5-8 años	2.57	0.53-12.38
Grupo etario 9-12 años	0.20	0.02-1.55
Grupo etario 13-16 años	1.54	0.47-5.03
Grupo 0-8 años	2.33	0.61-8.81
Grupo 9-16 años	0.42	0.11-1.62
Grupo 0-8 vs 9-16 años	2.33	0.61-8.81
Género femenino	1.61	0.55-4.73
Género masculino	0.61	0.21-1.80
Riesgo intermedio	0.14	0.03-0.51
Riesgo alto	10.43	2.85-38.37
Basiliximab	2.83	0.62-12.92
Daclizumab	1.47	0.31-6.91
Basiliximab vs Daclizumab	0.89	0.19-4.19
Esquema inmunosupresor 1: TAC/MMF/PDN	0.73	0.24-2.16
Esquema inmunosupresor 3: CSA/MMF/PDN	9.46	2.59-34.58
Esquema inmunosupresor 4:CSA/AZA/PDN	1.42	0.30-6.66
Esquema 1 vs 3	0.12	0.03-0.47
Esquema 1 vs 4	0.64	0.13-3.2
Esquema 3 vs 4	5.16	0.83-32

Resultado de la PCR

El análisis de los resultados de la PCR se distribuyó de la siguiente manera: **(Tabla 9)**

Tabla 9. Resultado de PCR en el grupo de casos

	GRUPO
	CASOS
	n = 14
PCR	
Negativo <600 copias n(%)	4 (28.5%)
Positivo >600 copias n (%)	9 (64.3%)
No realizado n (%)	1 (7.2%)

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, n: número, %: Porcentaje.

Observándose que en 9 (64.3%) de los casos se encontró un resultado positivo, en 4 (28.5%) fue negativa y en un caso no se realizó (7.2%) **(Fig 10)**.

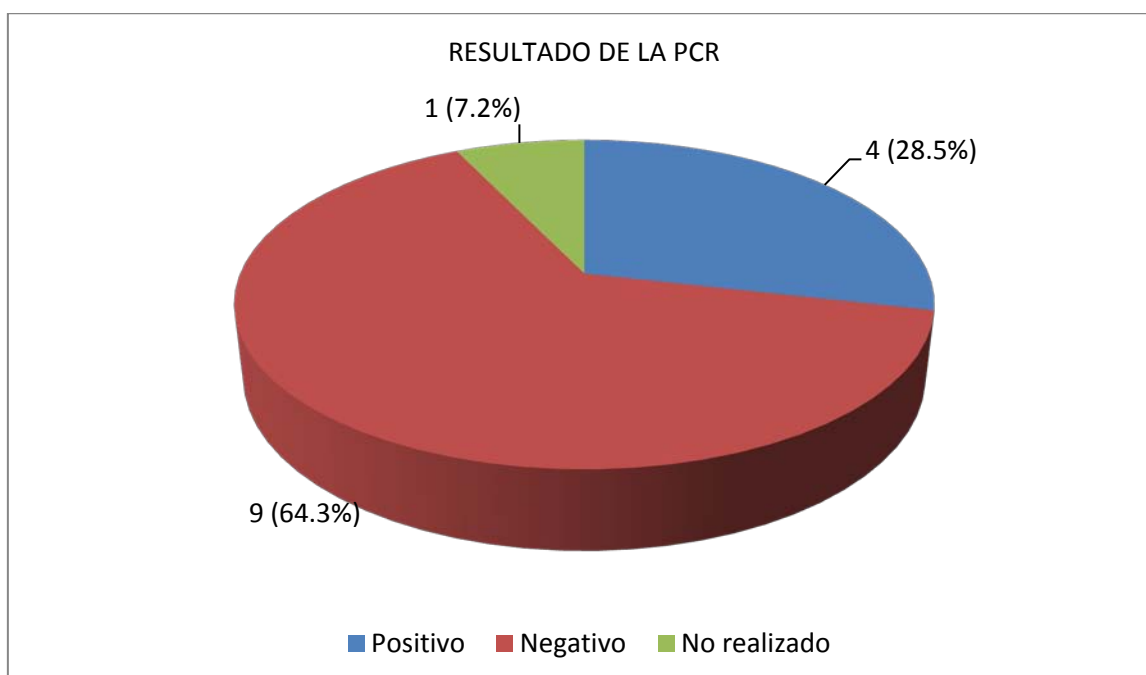


Fig. 10 Distribución del resultado de la PCR en los casos

Uso de profilaxis

El análisis de los resultados el uso de profilaxis se distribuyó de la siguiente manera: **(Tabla 10)**

Tabla 10. Profilaxis con Valganciclovir en el grupo de pacientes que cursaron con enfermedad por Citomegalovirus (casos).

	GRUPO
	CASOS
	n = 14
Profilaxis	
Si n (%)	12 (85.7%)
No n (%)	2 (14.3%)

n: número, %: Porcentaje,

Observándose que en 12 (85.7%) de los casos recibieron profilaxis y solo 2 no recibieron constituyendo un 14% **(Fig 11)**.

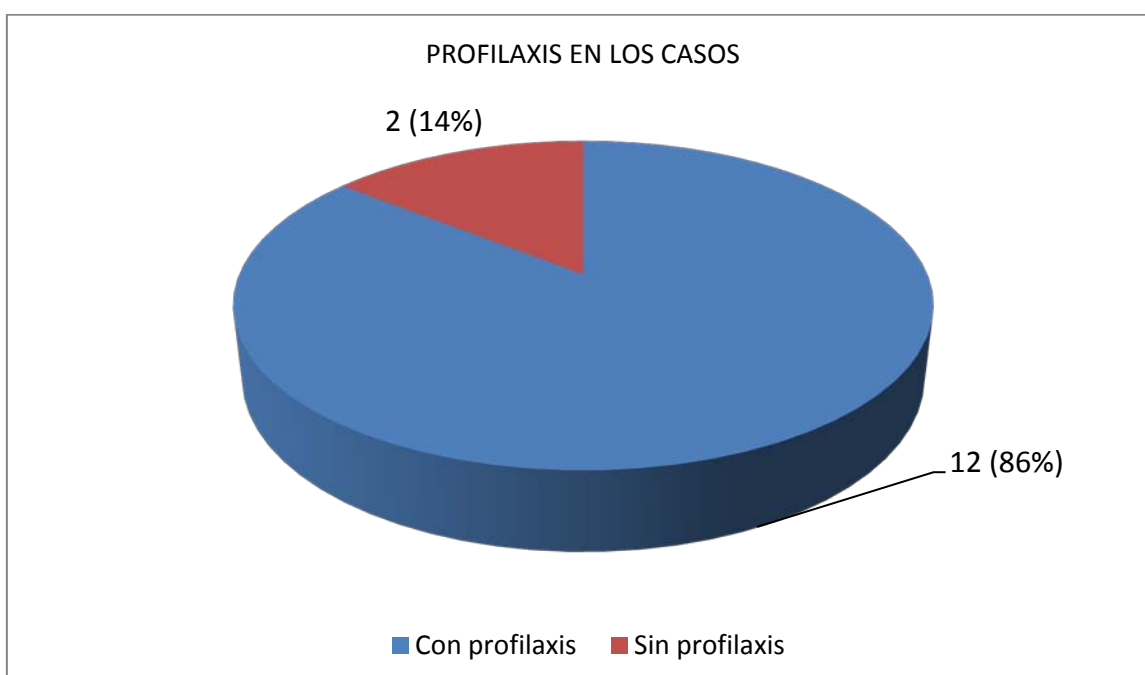


Fig. 11 Distribución del uso de la profilaxis en los casos

Seroconversión

La seroconversión de los pacientes posterior al trasplante se distribuyó de la siguiente manera: **(Tabla 11)**

Tabla 11. Seroconversión de los pacientes del grupo de casos al diagnóstico de enfermedad por CMV.

	GRUPO
	CASOS
	n = 14
Seroconversión	
IgG+, IgM + n (%)	9 (64.3%)
IgG-, IgM + n (%)	2 (14.3%)
IgG-, IgM- n (%)	2 (14.3%)
IgG dudoso, IgM + n (%)	0
No realizado	1 (7.1%)
No documentado	0

n: número, %: Porcentaje, PCR: Reacción en cadena de polimerasa.

La distribución de la seroconversión se agrupo de la siguiente manera: El primer lugar lo ubico el grupo de IgG+, IgM+ con un total de 9 pacientes (64.3%), el segundo lugar fue distribuido de la misma manera entre los grupos de IgG -, IgM + e IgG-, IgM- ambos con 2 pacientes cada uno (14.3%) y el último lugar lo comprende el grupo de no realizado con un paciente (7.1%) **(Fig 12)**.

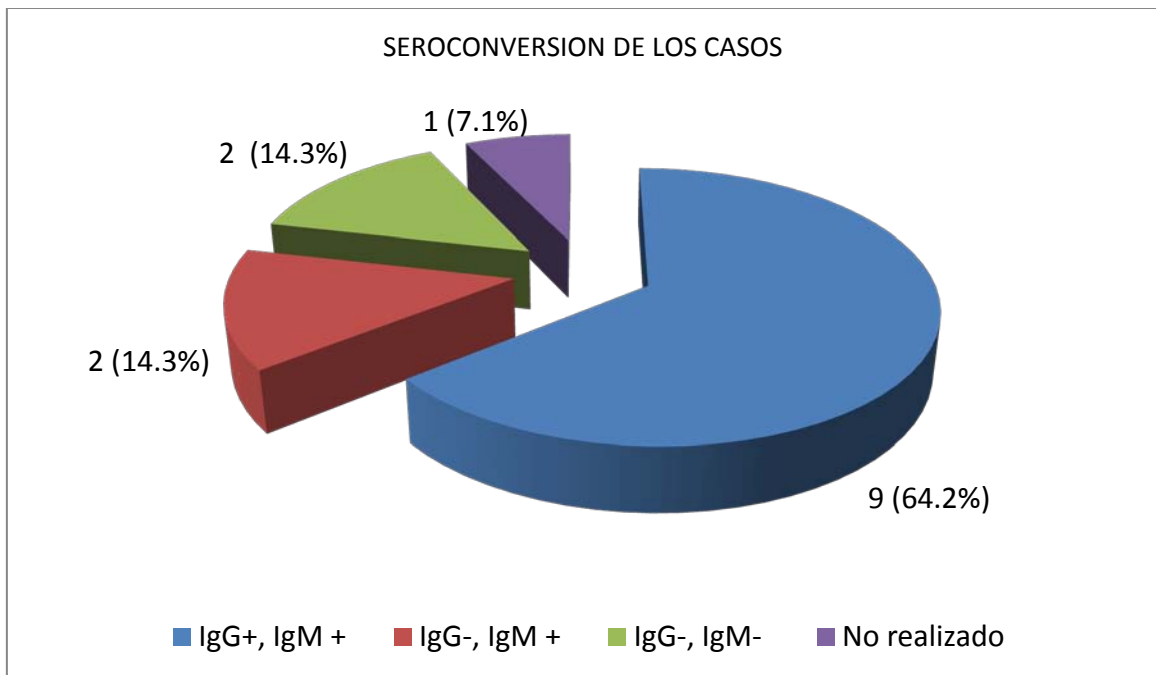


Fig. 12 Seroconversión de los casos

Disfunción del injerto

La disfunción del injerto de los pacientes tras la presencia de enfermedad por CMV se distribuyó de la siguiente manera: **(Tabla 12)**

Tabla 12. Disfunción del injerto en los pacientes con enfermedad por CMV.

GRUPO CASOS n = 14	
Disfunción de injerto	
Presente n (%)	10 (71.4%)
Ausente n (%)	4 (28.6%)
No documentada n (%)	0
Tratamiento para el episodio de rechazo agudo	
Esteroides n (%)	2 (14.3%)
Esteroides/Timoglobulina n (%)	1 (7.2%)
Esteroides/Plasma/Inmuno/Rtx n (%)	0
Otro n (%)	0
No n (%)	11 (78.5%)
Biopsia renal del episodio de rechazo	
Si n (%)	4 (28.6%)
No n (%)	0
No documentado n (%)	10 (71.4%)
Hallazgos histológicos	
Si n (%)	4 (28.6%)
No n (%)	0
No documentado m (%)	10 (71.4%)
Resultado histológico	
Rechazo celular	4 (28.6%)
Rechazo humoral	0
Nefropatía crónica	0
Toxicidad por ICN	0
NTA	0
No documentado	10 (74.1%)

n: número, %: Porcentaje, Plasma: Plasmaféresis, Inmuno: Inmunoglobulina, Rtx: Rituximab, ICN: Inhibidores de Calcineurinas, NTA: Necrosis tubular aguda.

Se encontró que en 10 de los casos (71.4%) se presentó un episodio de rechazo agudo/disfunción de injerto, mientras que en 4 casos (28.6%) no existió (**Fig 13**).

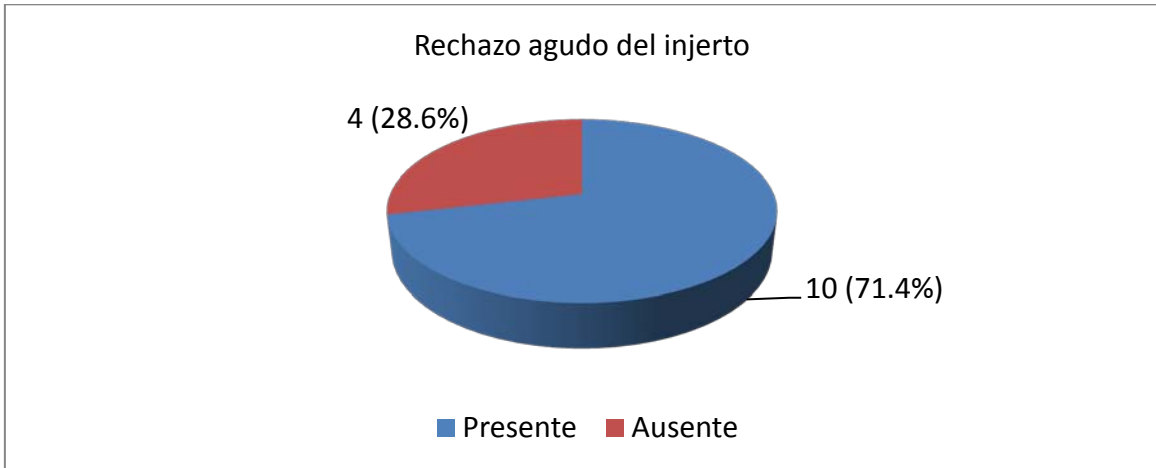


Fig. 13 Rechazo agudo del injerto en el grupo de casos

Sin embargo del grupo de 10 pacientes que presentaron Rechazo agudo/disfunción de injerto solo 3 pacientes (21.5%) recibieron tratamiento sea con Esteroide (1 caso) o Esteroide/Timoglobulina (2 casos) (**Fig 14**).

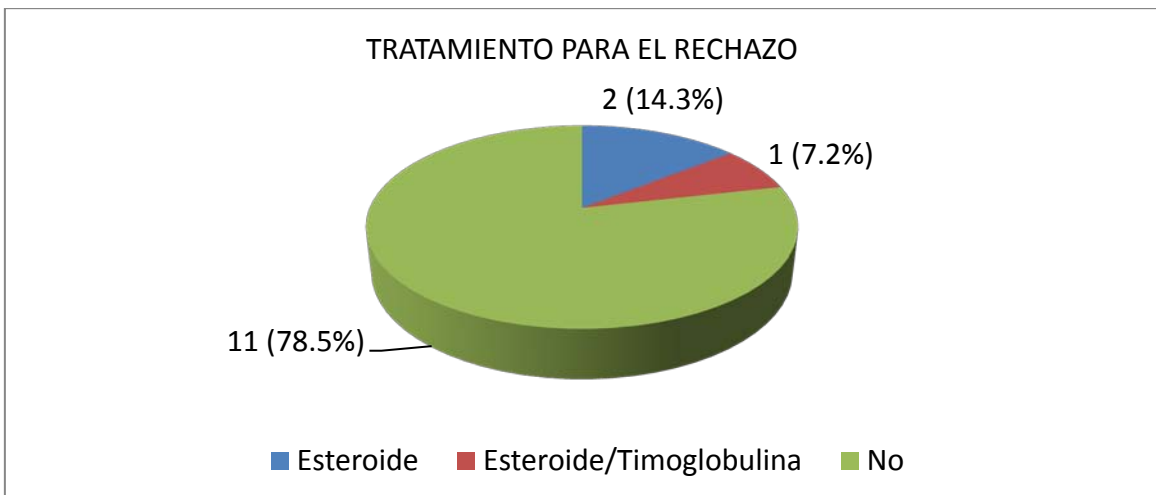


Fig. 14 Distribución del tratamiento para el rechazo agudo en el grupo de casos

Se observó que en 10 de los casos (71.4%) con rechazo agudo del injerto/disfunción del injerto no se realizó biopsia renal, mientras que solo en 4 casos (28.6%) se realizó (**Fig 15**).

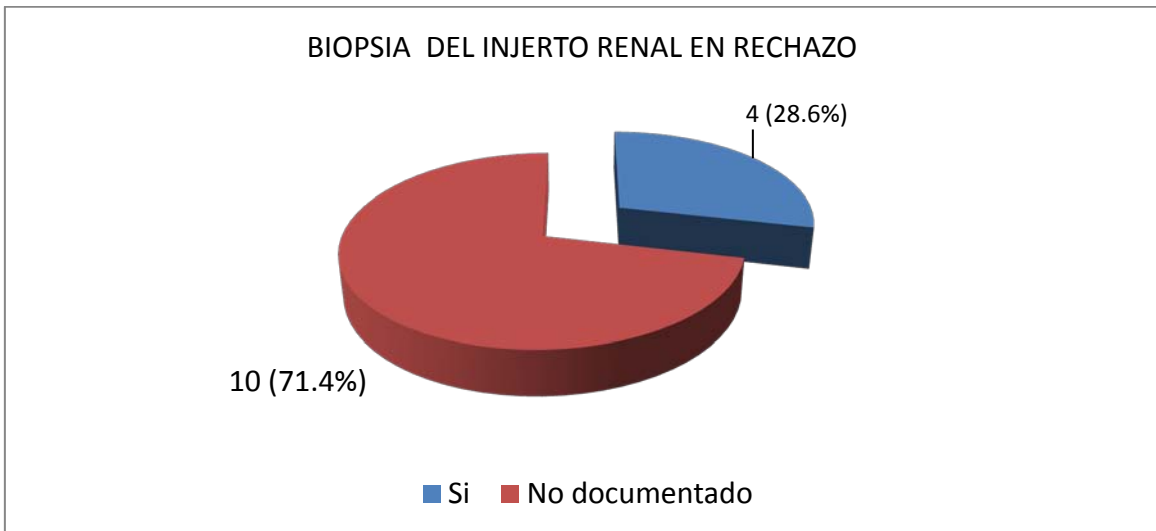


Fig. 15 Toma de biopsia del injerto renal ante rechazo agudo en el grupo de casos

Los resultados de las cuatro biopsias realizadas correspondieron con rechazos celulares (**Fig 17**).



Fig. 17 Resultado de biopsia renal ante rechazo agudo en el grupo de casos

Tabla 13. Comparación de disfunción de injerto vs esquema de inmunosupresor.

	TACRO/MMF/ PDN	CSA/MMF/ PDN	CSA/AZA/ PDN	P
Disfunción de injerto				0.769
Presente	6	3	1	
Ausente	2	1	1	

En 10 de los casos se presentó disfunción del injerto, encontrándose que el inmunosupresor más utilizado en dicho grupo fue TACRO/MMF/PDN, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa

Cuadro clínico de enfermedad por CMV

La presentación de datos clínicos de la enfermedad por CMV se registró desde el primer mes del postrasplante hasta tan tardíamente como 56 meses posteriores al trasplante (**Fig 18**).

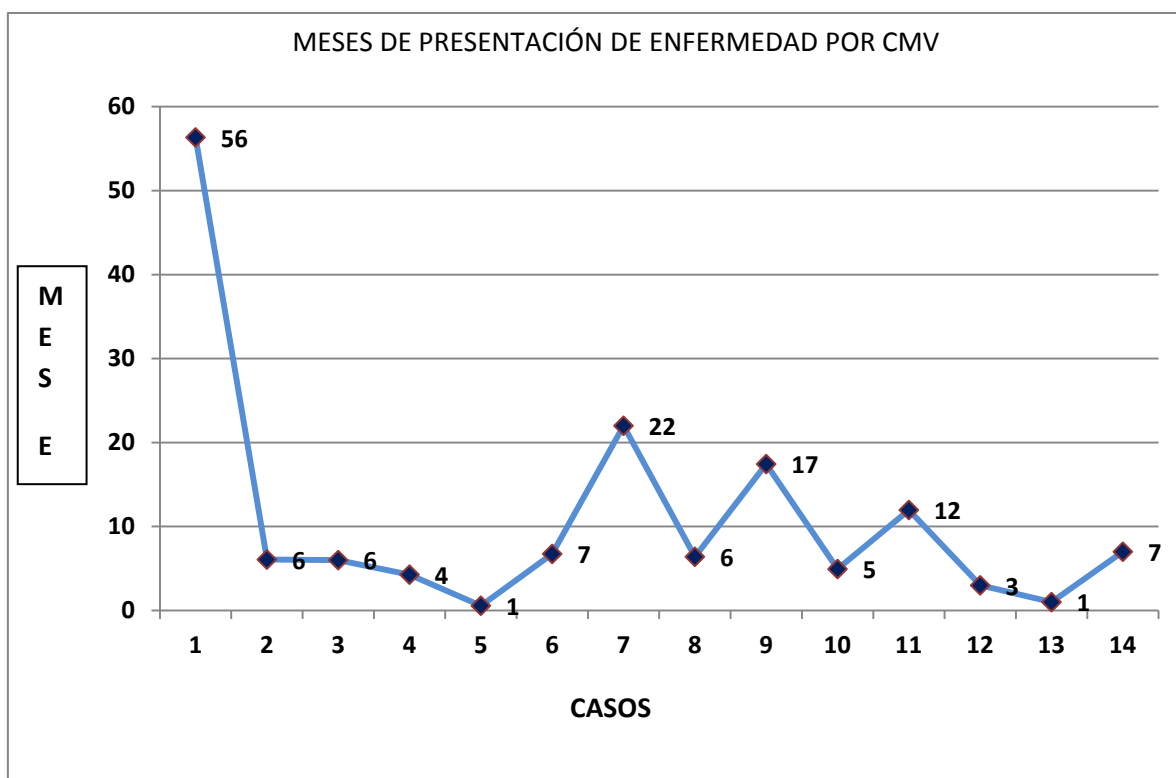


Fig. 18 Presentación de datos clínicos de enfermedad por CMV.

Los datos clínicos (signos y síntomas) que presentaron los pacientes que cursaron con cuadro de enfermedad activa se muestran en la siguiente tabla: **(Tabla 14)**

Tabla 14. Cuadro clínico en la enfermedad por CMV

	GRUPO
	CASOS
	n = 14
Signos y síntomas	
Fiebre n (%)	4 (28.6%)
Faringitis n (%)	1 (7.2%)
Adenomegalias n (%)	1 (7.2%)
Tos n (%)	1 (7.2%)
Esplenomegalia n (%)	1 (7.2%)
Nauseas (%)	1 (7.2%)
Retinitis n (%)	1 (7.2%)
Diarrea n (%)	2 (14.3%)
Dolor abdominal n (%)	3 (21.4%)

n: número, %: Porcentaje,

Demostrando que los signos y síntomas cardinales son en primer lugar fiebre con 4 casos (28.6%), en segundo lugar dolor abdominal con 3 casos (21.4%), en tercer lugar diarrea (14.3%), y el grupo de faringitis, adenomegalias, tos, esplenomegalia, náuseas y retinitis con un caso cada uno (7.2%) **(Fig 19)**.

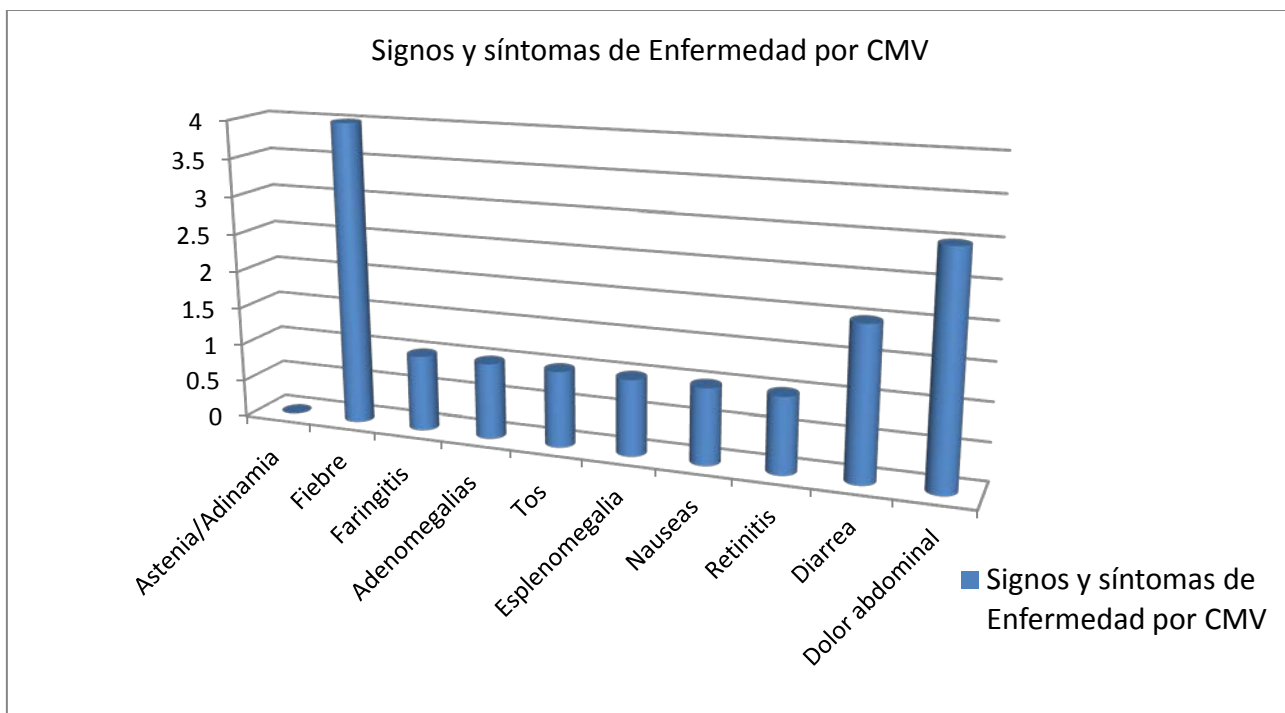


Fig. 19 Signos y síntomas en pacientes con enfermedad por CMV

Resultados de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio que presentaron los pacientes que cursaron con cuadro de enfermedad activa son los siguientes: **(Tablas 15)**

Tabla 15. Resultados de laboratorio al diagnóstico de enfermedad por Citomegalovirus.

VARIABLES	GRUPO CASOS
	<i>n</i> = 14
Creatinina basal Md (rango)	0.75 (0.3-1.4)
Creatinina al Dx de CMV Md (rango)	1.0 (0.5-2.3)
TGO ui/L Md (rango)	32.5 (16-102)
TGP ui/L Md (rango)	31 (18-141)

. Md: Mediana, Dx: Diagnóstico, CMV: Citomegalovirus, TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética, TGP: Alanina aminotransferasa

Documentándose que la mediana de los niveles de Creatinina basal fue de 0.75 mg/dL (0.3-1.4), la Creatinina al diagnóstico de enfermedad por CMV presentó una mediana de 1 mg/dL (0.5-2.3), la TGO al diagnóstico de enfermedad por CMV tuvo una mediana de 32.5 ui/L (16-102) y la TGP al diagnóstico de enfermedad por CMV presentó una mediana de 31 ui/L (18-141).

Se realizó una comparación entre los niveles de Creatinina basales y al momento del diagnóstico por CMV de cada paciente registrando la siguiente curva: **(Fig 20)**

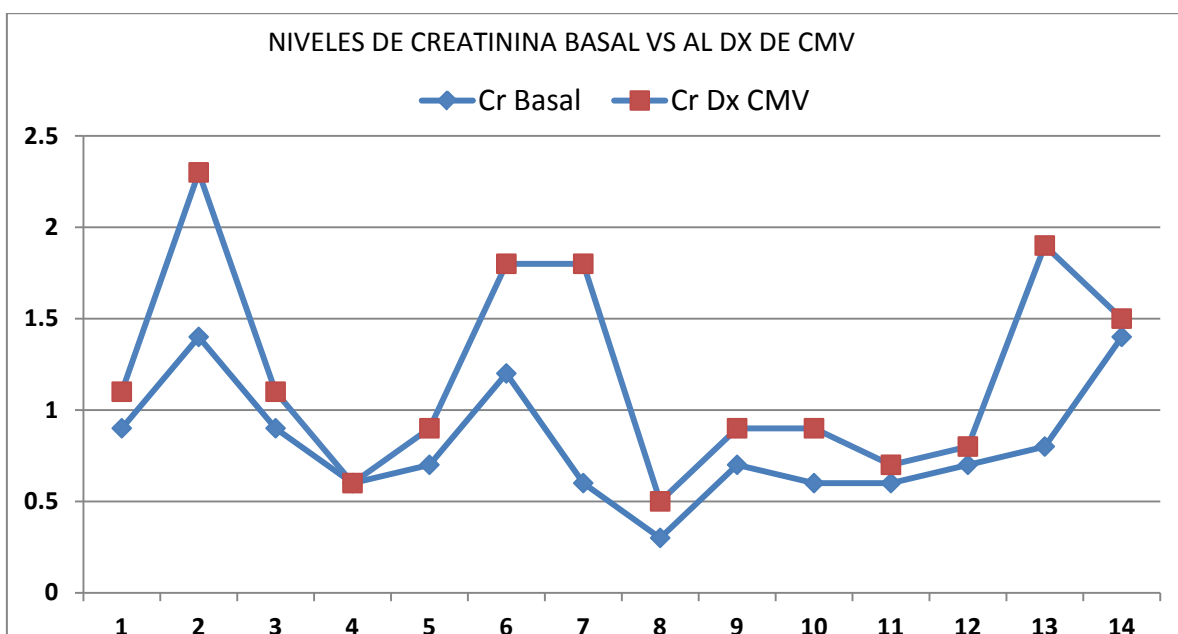


Fig. 20 Niveles de Creatinina basal vs Creatinina al momento del diagnóstico de enfermedad por CMV en el grupo de casos

Los niveles de Creatinina al momento del diagnóstico se observaron por encima de las cifras de la Creatinina basal.

Los niveles de leucocitos que presentaron los pacientes que cursaron con cuadro de enfermedad activa fueron los siguientes: **(Tabla 16)**

Tabla 16. Distribución de niveles de Leucocitos en el grupo de casos al diagnóstico de enfermedad por Citomegalovirus.

GRUPO CASOS n = 14	
VARIABLES	
Leucocitos 10³/mm³ n (%)	
<4000	0
4001-7000	7 (50%)
7001-10000	2 (14.3%)
>10000	3 (21.4%)
No documentado	2 (14.3%)

n: número, %: Porcentaje,

Observándose que la principal distribución corresponde a niveles de Leucocitos entre 4001-7000, en 7 de los 14 casos (50%), de >10000 en 3 casos (21.4%) y de 7001-10000 en 2 casos (14.3%) **(Fig 21)**.

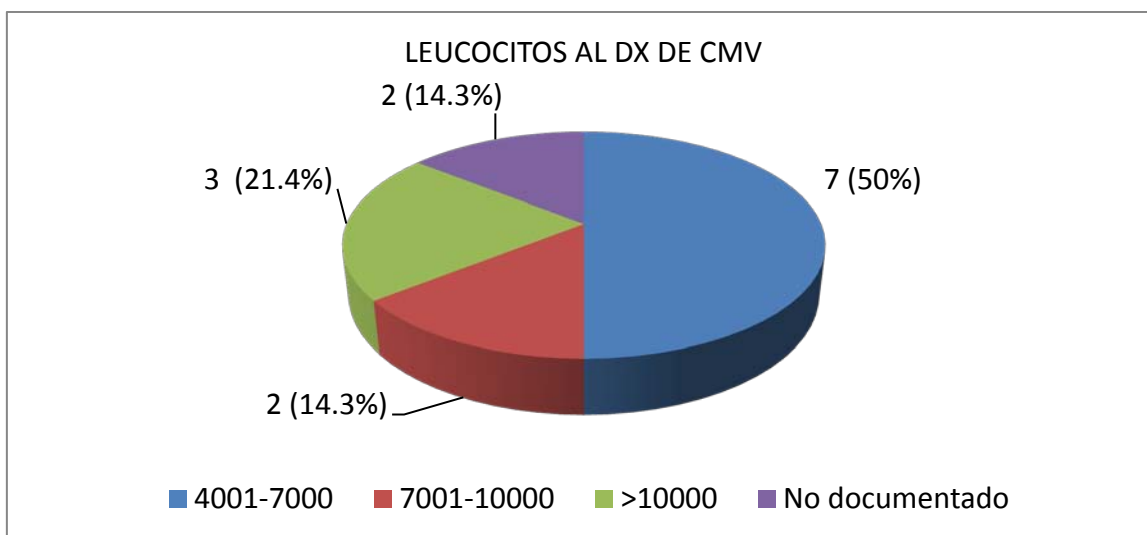


Fig. 21 Distribución de niveles de Leucocitos al Dx de CMV en el grupo de casos

Los niveles de neutrófilos que presentaron los pacientes que cursaron con cuadro de enfermedad activa fueron los siguientes: **(Tabla 17)**

Tabla 17. Distribución de niveles de Neutrófilos en el grupo de casos al diagnóstico de enfermedad por Citomegalovirus.

VARIABLES	<i>GRUPO</i> CASOS <i>n = 14</i>
Neutrófilos 103/mm3 n (%)	
<30%	1 (7.1%)
31-75%	9 (64.3%)
>76%	2(14.3%)
No documentado	2 (14.3%)

n: número, %: Porcentaje,

Observándose que la principal distribución corresponde a niveles de Neutrófilos entre 31-75%, en 9 de los 14 casos (64.3%), de >76% en 2 casos (14.3%) y de <30% en 1 casos (7.1%) **(Fig 22)**.

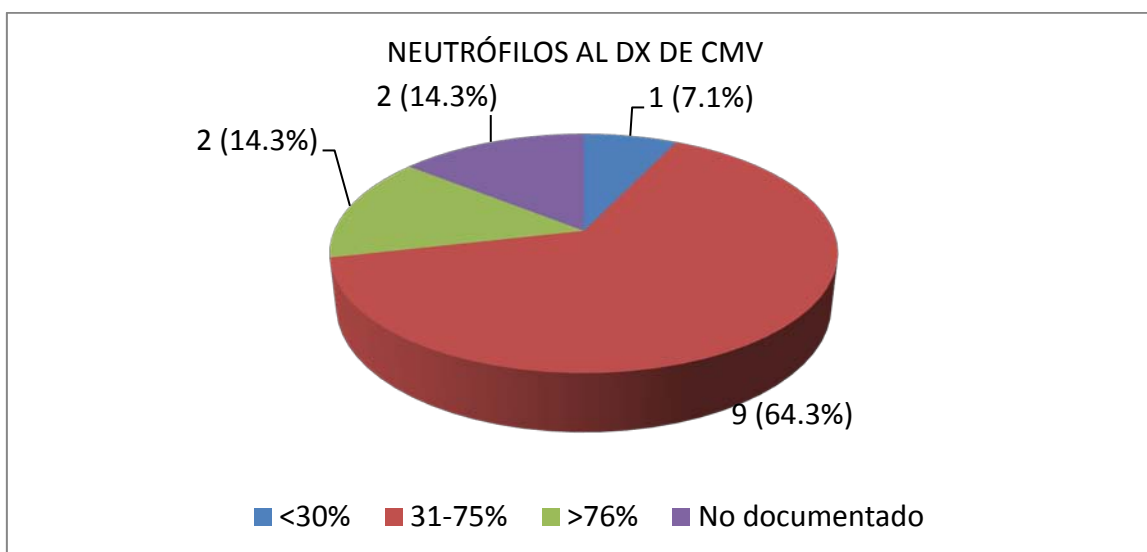


Fig. 22 Distribución de niveles de Neutrófilos al Dx de CMV en el grupo de casos

En cuanto a los niveles de linfocitos que presentaron los pacientes que cursaron con cuadro de enfermedad activa fueron los siguientes: **(Tabla 18)**

Tabla 18. Distribución de niveles de Linfocitos en el grupo de casos al diagnóstico de enfermedad por Citomegalovirus.

VARIABLES	<i>GRUPO</i> CASOS <i>n = 14</i>
Linfocitos 103/mm3 n (%)	
<15% n (%)	2 (14.3)
16-55% n (%)	5 (35.7%)
>56% n (%)	2 (14.3%)
No documentado	5 (35.7%)

n: número, %: Porcentaje,

Observándose que la principal distribución corresponde a niveles de Linfocitos entre 16-55%, en 5 de los 14 casos (35.7%), y una distribución similar entre los grupos de <15% y >56% con 2 casos cada uno (14.3%) **(Fig 23)**.

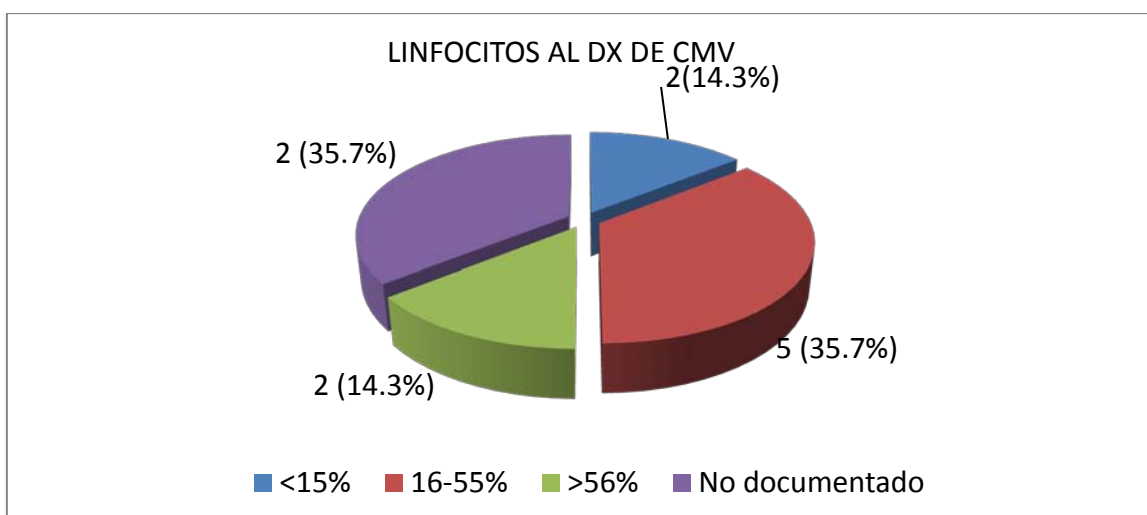


Fig. 23 Distribución de niveles de Linfocitos al Dx de CMV en el grupo de casos

Los niveles de monocitos que presentaron los pacientes que cursaron con cuadro de enfermedad activa fueron los siguientes: **(Tabla 19)**

Tabla 19. Distribución de niveles de Monocitos en el grupo de casos al diagnóstico de enfermedad por Citomegalovirus.

VARIABLES	GRUPO CASOS <i>n</i> = 14
Monocitos 103/mm3 n (%)	
<2% n (%)	0
3-11% n (%)	3 (21.5%)
>12% n (%)	0
No documentado	11 (78.5)

n: número, %: Porcentaje,

Observándose que los niveles de Monocitos solo se registraron en 3 pacientes y oscilaron entre 3-11%. **(Fig 24).**

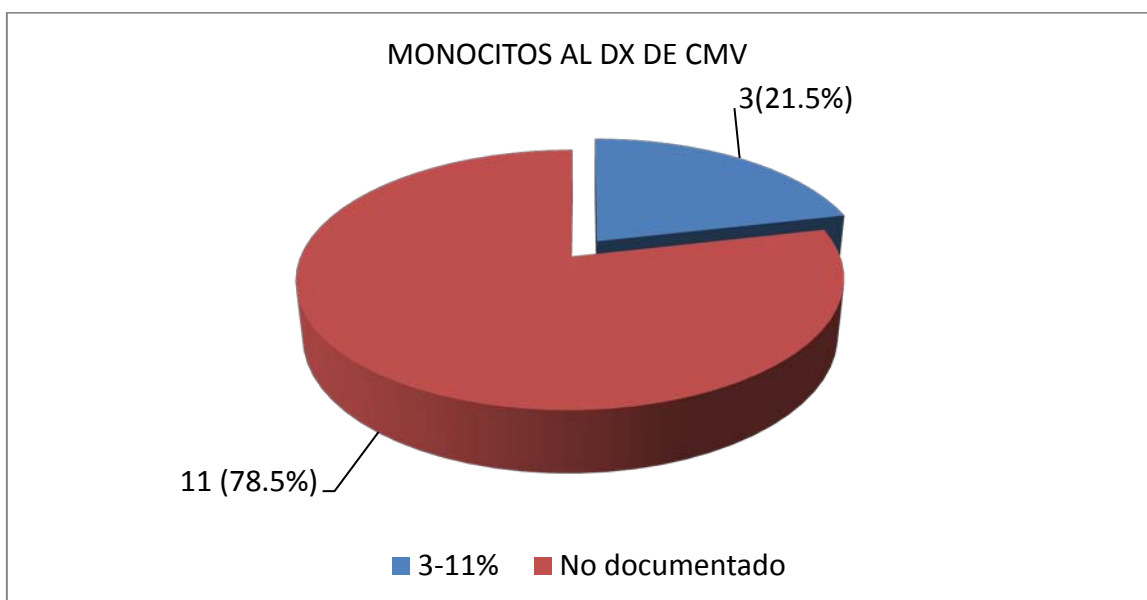


Fig. 24 Distribución de niveles de Monocitos al Dx de CMV en el grupo de casos

16. DISCUSIÓN

En las últimas décadas ha existido un desarrollo muy importante en cuanto a la terapia de trasplante se refiere. Esto conlleva un mayor conocimiento de todo lo que rodea al proceso de trasplante: involucrado en ello se encuentra el interés por el uso de fármacos en la inducción previa hasta la terapia de inmunosupresión para el mantenimiento, y el estudio de las complicaciones con las que el paciente trasplantado puede cursar tal es el caso de los procesos infecciosos ó bien de los eventos de rechazo en cualquier momento del postrasplante. El principal objetivo de este estudio fue establecer cuáles son los factores de riesgo asociados a citomegalovirus que afectan a nuestra población y elevan las cifras de morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes trasplantados renales.

Dentro de los procesos infecciosos se debe remarcar principalmente el desarrollo de enfermedad por CMV la cual ha sido documentada hasta en el 30-75% de los pacientes trasplantados y cuya prevalencia oscila entre el 8 y el 35%. En este estudio se logró determinar que la prevalencia de Enfermedad por CMV en la UMAE HP, CMNO es de 4.5% mucho menor a lo reportado en la literatura con referencia a otros centros.^{6, 7}

En cuanto a los datos sociodemográficos respecto a la distribución por género, en la literatura se encontró que el grupo predominante es el masculino siendo las estadísticas referidas en pacientes pediátricos entre un 57 y un 58%, mientras que en nuestra población la distribución fue simétrica en un 50% para ambos géneros.^{3, 31}

En nuestro estudio se encontró que la mayor distribución de pacientes en cuanto a grupo etario correspondió a niños mayores entre los 13-16 años, 10/14 pacientes en el grupo de casos (71.5%) y 183/296 en el grupo de controles, con unas medianas de 14 y 13 años respectivamente, sin embargo esto puede estar asociado a que en nuestro centro la edad promedio al trasplante ha sido de 12 años. Cabe mencionar que el grupo de los casos hubo un mayor número de pacientes entre los 5-8 años (14.3% de los casos) con desarrollo de la enfermedad respecto a la población de control ubicada en el

mismo grupo etario, esto puede estar en relación a la menor exposición a agentes infecciosos en los primeros años de vida, ya que a menores edades, mayor es el porcentaje de pacientes con serología negativa para el virus y existiría mayor riesgo de infección. Dentro de la literatura en el estudio realizado por Salazar et al se encontró que la edad promedio de presentación de los pacientes fue de 5.6 años, cifra que se observa pues la población trasplantada en ese centro oscilo principalmente entre los 2 y 5 años, difiriendo de las edades de nuestra población. Mientras que en el estudio realizado por Bock et al señalan que las edades por grupo etario fueron de 0-5 años en el 18% de los pacientes, de 6-12 años en el 35% de los pacientes y de 13-10 años en el 46% de los pacientes, estadística similar a la observada en nuestra población debido a que en este centro la población principalmente trasplantada la comprendieron adolescentes y adultos jóvenes, mucho más cercana a nuestros hallazgos estadísticos.^{13, 31}

En cuanto a la fuente de donación en nuestro estudio se encontró que la mayor procedencia de injertos son de donador vivo, principalmente maternos en ambos grupos (50% en el grupo de casos y 43% en el grupo de controles). En nuestro país la fuente de donación cadavérica es muy baja tenemos 3.2 donantes pmp a diferencia de otros países con casi 40 pmp como lo es España y Argentina que ha logrado casi 18 pmp, por lo que se realiza el trasplante con un donador vivo relacionado y en el caso de los niños se limita aún más debido a que sus hermanos generalmente son menores de 18 años, y los padres son los que frecuentemente inician su protocolo y se convierten en donadores. Le siguen algunos otros como tíos, primos o incluso algunos donadores vivos emocionalmente relacionados como es el caso de los padres no biológicos. Esto en relación al importante programa de promoción de donación de paciente vivo relacionado en nuestra institución. Sin embargo en segundo lugar en el grupo de controles se encuentran las donaciones paternas mientras que en el grupo de casos el segundo lugar corresponde a las donaciones de pacientes con muerte encefálica las cuales en este grupo constituyen una cifra de 6 pacientes que son el 42.9% de las donaciones.

De suma importancia resultó que al realizar el análisis estadístico se encontró que los pacientes que eran receptores de donación de vivo tenían un factor

protector para la aparición de la enfermedad, mientras que el ser receptor de una donación de muerte encefálica era un factor de riesgo de 3 veces mayor para el desarrollo de la enfermedad.

En la literatura encontramos en un estudio realizado por Salazar et al que del total de los pacientes trasplantados que cursaron con enfermedad por CMV el 93% procedían de donante cadavérico ya que en dicho centro la principal fuente de obtención de órganos la constituyen los donadores con muerte encefálica.¹³

En otro estudio realizado por Cordero et al señalan que hubo una mayor presentación de enfermedad en los pacientes trasplantados receptores de donador vivo relacionado con un 5.7% de la población total vs los de fuente de donador de muerte encefálica con un 4.7% de la población total.¹⁰

No encontrando similitud de nuestro estudio con los hallazgos de otros centros en cuanto a la fuente de donación y el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV todo ello debido a la diferente promoción para los programas de trasplante ya sea de muerte encefálica ó de vivo.

Respecto del riesgo pretrasplante para el desarrollo de CMV se ha descrito la presencia de receptores seronegativos quienes reciben un órgano de donador seropositivo pueden desarrollar enfermedad por CMV activa hasta en el 60%.³²

En nuestro estudio se encontró que del total de la población trasplantada los 310 pacientes incluidos en el periodo de tiempo señalado un 28.3% correspondía a población de alto riesgo. Dentro del grupo de casos la estadística se modifica ya que 11 de los 14 pacientes fueron de alto riesgo constituyendo un 78.6%. Además se encontró que la sola presencia de ser paciente de alto riesgo era un factor asociado a la presencia de la enfermedad, mientras que un riesgo intermedio era un factor protector contra el desarrollo de la enfermedad por CMV. Esto se ha asociado a que el CMV tiene un efecto inmunosupresor y es en sí un factor de riesgo para el desarrollo de otras infecciones por gérmenes oportunistas y de disfunción del injerto.³²

Observamos que ningún paciente de bajo riesgo desarrollo enfermedad por CMV.

En cuanto a la terapia de inducción cabe mencionar que existen antecedentes de la asociación de su utilización y la aparición de enfermedad activa por Citomegalovirus. Esto ya fue descrito ya por Hastings et al tras el uso de Timoglobulina y fue corroborado por Bock et al, aunque el resto de los inductores (anticuerpos policlonales, monoclonales) se asocian al igual con la aparición de procesos infecciosos, sin embargo Bock et al no encontraron que hubiera mayor riesgo de infección por CMV por el uso de anticuerpos monoclonales en comparación con agentes policlonales.^{27, 31}

En nuestro estudio el 100% de los casos recibió inducción con terapia con Anticuerpos monoclonales. El principal inductor ambos grupos fue el Basiliximab, en segundo lugar se encontró el uso de Daclizumab en el grupo de casos y Timoglobulina en el grupo de controles. Sin embargo con el uso de dichos inductores no se encontró diferencia con el uso de alguno de ellos y con la aparición de enfermedad por CMV.

En cuanto al uso de terapia inmunosupresora la variedad de efectos adversos tales como la supresión medular y la inhibición de la proliferación clonal de Linfocitos T pueden contribuir con la mayor presencia de procesos infecciosos como sucede con el desarrollo de enfermedad por CMV.²⁶

En la literatura lo descrito por Cordero et al ha sido que el esquema más asociado a la presencia de enfermedad por CMV fue el de Ciclosporina-Micofenolato de Mofetilo-Prednisona constituyendo la terapia en el 47% de los pacientes que cursaron con enfermedad por CMV y en segundo lugar el esquema de Tacrolimus-Micofenolato de Mofetilo-Prednisona en 34% de los casos con presencia de la enfermedad.¹⁰

Nosotros encontramos una similitud en cuanto al uso de los inhibidores de calcineurinas con Tacrolimus-Micofenolato de Mofetilo-Prednisona (57% de los casos) y en segundo lugar el de Ciclosporina-Micofenolato de Mofetilo-Prednisona (28.5% de los casos).

Dentro del análisis estadístico se observó que la utilización del esquema de Tacrolimus-Micofenolato de Mofetilo-Prednisona se comportaba como un factor protector al disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV al

compararlo con los pacientes que recibieron Ciclosporina-Micofenolato de Mofetilo-Prednisona.

En la literatura se ha observado que la profilaxis es más eficaz en aquellos pacientes con alto riesgo y en los que fueron tratados con sueros antilinfocíticos.¹⁶ Encontramos que el 78.6% de nuestros pacientes fueron de alto riesgo y el 100% recibieron inductor.

Sin embargo solo el 86% de nuestros pacientes que cursaron con enfermedad por CMV recibieron terapia profiláctica con Valganciclovir por 90 días, aún cuando el 100% tenían indicación de ello, esto pudiera haber contribuido a incrementar el riesgo de enfermedad por CMV en los pacientes que fueron de alto riesgo y/o recibieron inductor y no tuvieron profilaxis.

Al momento valdría la pena incluso reconsiderar la duración de la terapia profiláctica ya que se ha descrito por Humar et al. la comparación entre el uso de terapia profiláctica por 100 días vs 200 días concluyendo en su estudio que hubo reducción en el riesgo absoluto y relativo de la presencia de enfermedad por CMV, observándose en el grupo de 100 días una reducción del 21% mientras que en el grupo de 200 días una reducción de hasta 56%.²⁰

Cabe mencionar que la aparición de la enfermedad ha sido descrita entre el día 30 y hasta los 180 días, con una máxima incidencia entre el segundo y el tercer mes postrasplante, sin embargo en nuestro estudio la media de aparición surgió tan tempranamente como el primer mes y tan tardíamente como a los 56 meses (1680 días) postrasplante con un promedio de 11 meses.^{9,10}

El 93% de los pacientes seroconvirtieron a Ig M positiva durante el episodio de la enfermedad.

Dentro del diagnóstico se considera la PCR como el método ideal en algunos centros por su valor predictivo positivo de 90% y valor predictivo negativo del 95% pero su alto costo pudiera ser una limitante y el no tenerse de primera intención. Sin embargo de acuerdo a Girado et al se ha descrito que hasta el 47% de los pacientes que reciben profilaxis pueden presentar alguna determinación positiva, pero solo el 4.5% desarrollan enfermedad por CMV y lo hacen al terminar la profilaxis.^{13, 33}

Sin embargo en la actualidad existen otros métodos diagnósticos tal es el caso de la antigenemia pp65 y del RNAm-pp67 los cuales superan la detección de la PCR ambas con una sensibilidad de hasta el 100% y un valor predictivo negativo del 100%, sin embargo son pruebas de alto costo, y que requieren un monitoreo continuo que en algunos centros se lleva en forma semanal y con las que no contamos en nuestro centro para la detección de CMV.³⁴

En nuestra institución la prueba confirmatoria es la PCR y en este estudio fue detectada como positiva (>600 copias) en 64.3% de los casos, aunque solo dos de ellos cursaban con datos de enfermedad activa por CMV, considerándose una prueba altamente eficaz en el diagnóstico de esta patología.

En cuanto a la forma de presentación 10 de los 14 casos (71.4%) cursaron con disfunción del injerto (alteración de la función renal, independientemente de cuál sea la expresión histológica que la produce) siendo esta una de las formas de manifestación del proceso infeccioso.^{6, 33}

Algunos autores han descrito el cuadro de disfunción del injerto hasta en el 29% de los pacientes que cursan con enfermedad por CMV.¹³

En 33% de los casos hubo un fenómeno inmunológico de rechazo agudo al momento de presentar la enfermedad activa por CMV, esto corroborado por biopsia donde se documentó Rechazo Celular de acuerdo a la Clasificación de Banff en todos los casos.

De acuerdo al estudio realizado por Cordero et al y en comparación con nuestro centro se refiere el cuadro clínico y alteraciones de los exámenes de laboratorio que acompañan a la enfermedad por CMV en la siguiente tabla para que permita al lector un análisis de ambos grupos.¹⁰

Cuadro Clínico y de laboratorio			
Cordero et al n=85	%	UMAE H. Pediatría CMNO n=14	%
Fiebre	54	Fiebre	28.6
Malestar general	21	Dolor abdominal	21.4
Tos	14	Diarrea	14.3
Diarrea	14	Faringitis	7.2
Elevación de transaminasas	13	Adenomegalias	7.2

Leucopenia	12	Esplenomegalia	7.2
Dolor abdominal	7	Nauseas	7.2
Incremento de Cr	5	Retinitis	7.2
Disnea	3		
Odinofagia	2		
Anorexia	2		
Disfagia	1		
Bicitopenia	1		
Pancitopenia	1		
Dolor en extremidades	1		

Dentro de los exámenes de laboratorio se observó que la curva de Creatinina de los pacientes con enfermedad por CMV estaba incrementada con respecto a los niveles de Creatinina basal de los pacientes.

El 14.3% de los casos cursó con leucocitosis, neutropenia/neutrofilia y linfopenia/linfocitosis, lo cual difiere a lo ya mencionado en el estudio realizado por Cordero et al donde la tendencia era principalmente a las cuentas celulares bajas.¹⁰

17. CONCLUSIONES

- La infección por CMV sigue siendo una amenaza “grave” para algunos receptores de trasplante de un órgano sólido.
- En nuestra población a pesar de presentar una baja prevalencia (4.5%) de enfermedad por CMV continúa siendo una complicación importante para el paciente inmunosuprimido.
- Se observó que el hecho de ser receptor de donador vivo se consideró como un factor protector mientras que el receptor de donador de muerte encefálica en si es un factor de riesgo de 3.8 veces más para el desarrollo enfermedad por CMV por lo que se requiere una vigilancia más estrecha de estos pacientes e incluso se pudiera llegar a considerar el uso de terapia anticipada ó bien del monitoreo constante mediante PCR en los casos considerados además de alto riesgo.
- Se encontró que los pacientes del grupo de riesgo intermedio tenían en sí un factor protector al disminuir en ellos el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV comparado con el grupo de pacientes del grupo de alto riesgo en los cuales esto constituía un factor asociado.
- No existió mayor presentación de enfermedad por CMV con alguno de los agentes monoclonales en particular de la terapia de inducción, ya que no se observó asociación de ningún caso con el uso de Timoglobulina.
- El esquema a base de TAC/MMF/PDN constituyó un factor protector para el desarrollo de enfermedad por CMV, comparado con el uso de CSA/MMF/PDN.
- Se deberá valorar la terapia de profilaxis de 100 vs 200 días debido a que se ha observado un descenso importante de la presentación de enfermedad por CMV en el uso de terapias más largas, sin embargo se debe valorar riesgo-beneficio en cada caso en particular por los efectos indeseables del uso de Valganciclovir como terapia donde cabe señalar la presencia de neutropenia, leucopenia, trombocitopenia o bien pancitopenia, el mayor riesgo de otros procesos infecciosos bacterianos, virales ó fúngicos y la necesidad de ajustar de acuerdo a la función

renal, entre otros y además el importante costo que generaría el uso de una terapia de tal duración.

- Dentro de los episodios de enfermedad por CMV, se asociaron además cuadros de disfunción del injerto en hasta el 71.4% de los casos, y el 28.6% de los casos correspondieron con rechazos celulares de la clasificación de Banff.
- Los cuadros clínicos de los pacientes fueron menos floridos que los descritos en otras series sin embargo compartieron como característica principal la presencia de un síndrome febril.
- A pesar de los avances, existen aún dificultades para el diagnóstico de esta enfermedad sobretodo en relación a cual es la mejor estrategia y a los costos de estas.
- El diagnóstico ante una sospecha suele establecerse por PCR y en algunos casos se ha descrito en otros centros el uso de otros métodos como antígenoemia pp65 ó de RNA-mpp67 que nos permiten un monitoreo más estrecho sobretodo en los pacientes de alto riesgo.
- Se requieren de estudios prospectivos que nos permitan medir la antígenoemia que aunque costosa y que requiere monitoreo semanal puede prever con anticipación la presencia del cuadro de enfermedad por CMV.
- La enfermedad por CMV constituye una causa importante de disfunción de injerto y puede cursar acompañada de fenómenos inmunológicos (rechazo agudo del injerto) y/ó en otras enmascarar tan sólo un fenómeno inmunológico.
- Se debe considerar el uso de tratamiento oportuno ya que se ha descrito en estudios de pacientes trasplantados renales con signos de enfermedad por CMV, que recibieron valganciclovir oral hasta la resolución de la antígenoemia una evolución satisfactoria y no hubo recidiva.
- El alto costo y la toxicidad de los antivirales disponibles hace que deban ser administrados solamente en presencia de un diagnóstico de certeza.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borroto G. et al. Infecciones en el trasplante renal. Rev Cubana Med 2002; 41 (3):162-6.
2. Cukuranovic J. et al. Viral Infection in Renal Transplant Recipients. The Scientific World Journal (2012), 1-18.
3. Witzke O, et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients:1-Year Results of a Randomized Clinical Trial. Transplantation 93 (1), January 15, 2012.
4. Johnson R, et al. CMV Mismatch Does Not Affect Patient and Graft Survival in UK Renal Transplant Recipients. Transplantation.88 (1), July 15, 77-82, 2009.
5. Emery V, et al. Importance of the cytomegalovirus seropositive recipient as a contributor to disease burden after solid organ transplantation. Journal of Clinical Virology 54 (2012) 125– 129.
6. Hibberd P. et al. Prevention of cytomegalovirus infection in the pediatric renal transplant recipient. Pediatr Nephrol (1991) 5; 112-117.
7. Aguado J, et al. Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante renal. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29 (Supl 6): 38-41.
8. Rutger M, et al. Latent cytomegalovirus infection is an independent risk factor for late graft failure in renal transplant recipients. Med Sci Monit, 2011; 17(11): 609-617.
9. J. R.Yuste, et al. The most common infections in the transplanted patient. An. Sist. Sanit. Navar. 2006 Vol. 29, Suplemento 2; 175-205.
10. Cordero A, et al. Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients: Incidence, Clinical Profile, and Risk Factors. Transplantation Proceedings, 44, 694–700 (2012).
11. Smith J, et al. Subclinical Viremia Increases Risk for Chronic Allograft Injury in Pediatric Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol 21: 1579–1586, 2010.
12. Boeckh M, et al. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. J Clin Invest 2011; 121 (5): 1673-1680.

13. Salazar M, et al. Infección y enfermedad por citomegalovirus en niños sometidos a trasplante de órgano sólido. Experiencia en un centro de referencia chileno. *Rev Chil Infect*, 2009; 26(4):311-317.
14. Murray P, et al. *Microbiología médica*. Harcourt Brace, segunda edición 587-592 (1999).
15. Dzabic M, et al. Intragraft Cytomegalovirus Protein Expression Is Associated With Reduced Renal Allograft Survival. *CID* 2011;53 (15 November) 969-976.
16. Torre-Cisneros J, et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(7):424-37.
17. Kute V, et al. Post-Renal Transplant Cytomegalovirus Infection: Study of Risk Factors. *Transplantation Proceedings*, 44, 706–709 (2012).
18. Rahal E, et al. The impact of prophylactic antiviral agents and statin administration on graft longevity in kidney allograft recipients. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2012; 1–5.
19. Rafailidis P, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal* 2008; 5:47-53.
20. Humar A, et al. The efficacy and safety of 200 days Valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 1228-1237.
21. N. Small, et al. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(7); 869–880.
22. Gane E, et al. Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group. *Lancet*. *Lancet*. 1998; 351-454.
23. Salazar M, et al. Infección y enfermedad por citomegalovirus en niños sometidos a trasplante de órgano sólido. Experiencia en un centro de referencia chileno. *Rev Chil Infect*, 2009; 26(4):311-317.

24. Hu J, et al. Opportunistic Posttransplantation Virus Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 43, 3715–3719 (2011).
25. Avner, et al. *Pediatric Nephrology*. Sixth edition. Edit. Springer, 2009, 1867-1939.
26. Valdez R. Trasplante renal. *Medigraphic Vol. III Número 3-2008*: 97-103.
27. Abou-Ayache R, et al. CMV infections after two doses of daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil, steroids and delayed cyclosporine A. *Nephrol Dial Trasplant* (2008) 23; 2024-2032.
28. Baron P, et al. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in paediatric kidney transplant recipients: A retrospective study. *Pediatr Transplantation*, 2008; 12:32-39.
29. Mocarquer A, et al. Basiliximab: Efficacy and tolerability in adults and children. *Transplantation Proceedings*, 35, 2003; 2518-2519.
30. Racusen L, et al. The Banff 97 Working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.
31. Bock G, et al. Cytomegalovirus infections following renal transplantation effects of antiviral prophylaxis: a report of the North American Pediatric Renal Trasplant Cooperative Study.
32. Pascual J et al. Disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales. *Nefrología* 2012;32(2):1-28.
33. Martín-Dávila et al. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal: ¿Cuál es la mejor forma de prevenirla? *Nefrología* (2008) 3, 253-256.
34. Degré M, et al. Detection of human Cytomegalovirus (HCMV) pp67-mRNA and pp65 antigenemia in relation to development of clinical HCMV disease in renal transplant recipients. *CMI* (2001) 7, 254-260.

19. ANEXOS

ANEXO 12.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: **No. Consecutivo:** _____

Nombre del paciente: _____ **No SS:** _____

Fecha de nacimiento: _____ **Género:** 1) Masculino. 2) Femenino.

Fecha de ingreso al Servicio: _____ **Fecha de Dx de IRC:** _____

Etiología de la Insuficiencia Renal: Glomerular _____ Uropatía _____ Desconocido _____

Fecha Trasplante: _____ **Fuente de donación:** 1.-DVR ____ 2.-DVNR ____ 3.-DMC _____

Serología de CMV pretrasplante:

Receptor Ig G Positiva ____ Negativa ____ IgM Positiva ____ IgM Negativa ____

Donador Ig G Positiva ____ Negativa ____ IgM Positiva ____ IgM Negativa ____

Riesgo: 1)Bajo 2) Intermedio 3) Alto

Esquema de

Inmunosupresores:

ESQUEMA DE INDUCCIÓN
1. Basiliximab
2. Daclizumab
3. Timoglobulina
4. Ninguna
5. No documentada

CLAVE	ESQUEMA DE MEDICAMENTO INMUNOSUPRESOR
1	Tacro-MMF-PDN
2	Tacro-AZA-PDN
3	CsA-MMF-PDN
4	CsA-AZA-PDN
5	Sirolimus-MMF-PDN
6	Sirolimus-AZA-PDN

Presencia de rechazo agudo del injerto: 1) Si 2) No 3) No consignado

Fecha Diagnóstico _____

Observaciones:

VARIABLE			
Serología CMV al diagnóstico	IgM positiva		
PCR CMV al diagnóstico >600 copias	1.-Negativo	2.-Positivo	3.-No realizado
Rechazo agudo	1.-Presente	2.-Ausente	3.-No consignado
Biopsia renal del episodio del rechazo	1.-Si	2.-No	3.No consignado
Hallazgos histológicos	1.-Si	2.-No	3.No consignado
Resultado histológico	1.-Rechazo celular 2.-Rechazo humoral 3.-Nefropatía crónica	Nominal	Descriptiva
Tratamiento para el episodio de rechazo	1.-Esteroides	2.-Esteroides-Timoglobulina	3.-Esteroides-Plasmaféresis-Inmunoglobulina-Rituximab
Profilaxis	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
CUADRO CLINICO INFECCIÓN POR CMV			
Astenia	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Fiebre	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Mialgia	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Cefalea	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Faringitis	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Adenomegalias	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Tos	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Esplenomegalia	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Hepatomegalia	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Nauseas	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Rash	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Artralgia	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta
Polineuritis	1.-Si	2.-No	3.-No se documenta

ANEXO 12.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	M	E	S	E	S				2012 - 2013
	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
<i>Elaboración del protocolo</i>									
<i>Recolección de datos</i>									
<i>Análisis estadístico</i>									
<i>Elaboración de resultados y conclusiones</i>									
<i>Revisión del trabajo final</i>									
<i>Presentación de tesis</i>									