

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Frecuencia de infección y enfermedad por citomegalovirus y factores de riesgo para su desarrollo en pacientes pediátricos

Frequency of infection and disease due to cytomegalovirus and risk of development in pediatric kidney transplant patients

María Antonia Julián Núñez,¹ María Guadalupe Miranda Novales,¹ Eric Moisés Flores Ruiz,¹ Ignacio Guerra Gallo,² Fortino Solórzano Santos,¹ José Guillermo Vázquez Rosales¹

RESUMEN

Introducción. Como complicaciones asociadas al trasplante, las infecciones representan una de las principales causas de muerte y pérdida del injerto. De ellas, las infecciones virales son la principal causa. El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de infección o enfermedad por citomegalovirus (CMV) y sus características clínicas en una cohorte de pacientes pediátricos con trasplante renal, así como los factores de riesgo asociados a su desarrollo.

Métodos. Se analizó una cohorte retrospectiva. Se revisaron los expedientes de pacientes en los que se realizaron trasplantes renales desde 2004 hasta 2006, y que tuvieron al menos seguimiento por 6 meses. Se consideró como infección activa la presencia de IgM para CMV posterior al trasplante o de seroconversión o de antigenemia pp65 positiva o determinación positiva de CMV-DNA por PCR. Se definieron como casos aquellos pacientes con infección activa o enfermedad por CMV, y controles aquellos pacientes sin infección o enfermedad. Los factores de riesgo fueron edad, sexo, estado serológico para CMV previo al trasplante, tipo de donador (cadáver o vivo relacionado), profilaxis farmacológica adecuada, año de trasplante y transfusiones sanguíneas.

Resultados. De 120 trasplantes totales realizados, 81 llenaron los criterios de inclusión; de estos, 53% fueron del sexo masculino, y la media de edad de 12 años. Durante el seguimiento, 4 pacientes presentaron sospecha de infección (4.9%), en 10 pacientes se diagnóstico infección (12.3%), 2 pacientes tuvieron la enfermedad (2.5%), 1 paciente presentó rechazo del injerto más infección (1.2%), 15 pacientes presentaron rechazo por otras causas (18%) y 49 pacientes (60.5%) no presentaron complicaciones. El factor de riesgo para el desarrollo de infección o enfermedad que resultó significativo fue la serología negativa previa para CMV en el receptor [RM 3.5 (IC95% 0.94-14.74) $p = 0.035$]. La frecuencia de infección fue mayor en el 2004 (12/17). La profilaxis fue administrada de forma correcta únicamente en 28.9% de los pacientes.

Conclusiones. La frecuencia de infección por CMV en pacientes pediátricos transplantados fue de 20%. En pacientes de alto riesgo fue de 34% y en los de bajo riesgo, 9%. El 60% se presentaron asintomáticos, 30% con síntomas generales y 10% con síntomas específicos de enfermedad por CMV, así como alteraciones en pruebas de laboratorio. El diagnóstico en 70% se basó en determinaciones serológicas con una respuesta inmune (IgM para CMV). El único factor de riesgo significativo fue la falta de respuesta inmune contra CMV previa al trasplante.

Palabras clave: citomegalovirus, trasplante renal, rechazo.

ABSTRACT

Background. In regard to transplant-associated complications, infections represent one of the principal causes of death and graft loss. Of these, viral infections are the principal cause. The aim of this study was to determine the frequency of infection and/or disease due to cytomegalovirus (CMV) and clinical presentation in a cohort of pediatric kidney transplant patients as well as to present the risk factors associated with its development.

Methods. We carried out a retrospective cohort study. Clinical files of patients who underwent kidney transplantation between 2004 and 2006 and with a minimum of 6 months of follow-up were reviewed. Active infection was considered if a positive IgM to CMV after transplant was detected or seroconversion or positive pp65 antigenemia or CMV-DNA positive PCR test. Cases represented patients with active infection or disease and controls were patients without infection and/or disease. Risk factors investigated were age, serological status previous to transplant, donor, drug prophylaxis, year of transplant and blood transfusions.

Results. Of 120 transplant patients, 81 fulfilled the inclusion criteria; 53% were male and 47% female with a median age of 12 years. During follow-up, four patients presented a probable infection (4.9%), ten patients had active infection (12.3%), two patients had CMV disease (2.5%), and one patient experienced rejection plus infection (1.2%). Fifteen patients presented rejection due to different causes (18%) and 49 patients (60.5%) did not develop complications. The only significant risk factor for development of infection or disease was a previous negative serological status for CMV (OR 3.58 95% CI 0.94-14.74, $p = 0.035$). Frequency of infection was higher in the year 2004 (12/17 patients). Prophylaxis was administered correctly in only 28.9% of the patients.

Conclusions. Frequency of CMV infection in pediatric kidney transplant patients was 20%. Among high-risk groups, frequency was 34% and decreased to 9% among low-risk groups. Most infected patients were asymptomatic, 30% presented general symptoms and 10% presented specific signs of CMV disease. Serological diagnosis was performed for most of the cases (IgM to CMV). The only significant risk factor for development of CMV infection was negative serological status for CMV previous to transplant.

Key words: cytomegalovirus, renal transplant, rejection of renal allograft.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal puede considerarse como el tratamiento substitutivo óptimo para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal terminal (IRT) y que tiene como objetivo restituir su capacidad de desarrollo físico, intelectual, emocional y reducir la mortalidad.¹ Como complicaciones asociadas al trasplante, las infecciones representan una de las principales causas de muerte y pérdida del injerto, sucediendo con mayor frecuencia durante el primer año posterior al mismo. De ellas, las infecciones virales son la principal causa de morbimortalidad,¹⁻³ siendo el citomegalovirus (CMV) responsable de 70% o más de los episodios febriles entre el primero y sexto mes postrasplante, coincidiendo con el período de máxima inmunosupresión.^{4,5}

En sujetos immunocompetentes, la mayoría de las infecciones primarias por CMV son asintomáticas, pero en pacientes trasplantados, la presentación de infección y enfermedad cambia de acuerdo al tipo y naturaleza del órgano transplantado, integridad de la respuesta celular y humoral, al tipo y duración de la terapia inmunosupresora, uso de preparados antilinfocitos, así como la utilización de hemoderivados de donantes positivos para CMV.⁶ En una revisión de 16 trabajos que incluyeron 1276 pacientes con trasplante de órganos sólidos, se encontró que el porcentaje de infección por CMV posterior al trasplante fue de 70%; sin embargo, en los pacientes con trasplante renal, este porcentaje se elevó hasta 84% en aquellos pacientes seropositivos.⁴

La infección asintomática es la replicación viral en ausencia de síntomas y la enfermedad por CMV es definida como la presencia de síntomas en asociación con esta

misma replicación viral.^{7,8} En los pacientes trasplantados la enfermedad por CMV no solo se presenta en un órgano en particular, sino de forma generalizada, lo que se denomina como síndrome por CMV, el cual se define como la presencia de fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) por lo menos en dos días en un período de 4 días, mialgias, neutropenia o trombocitopenia, elevación de las transaminasas e incremento de los títulos del antígeno de CMV.^{4,6,7} La enfermedad invasiva se presenta en sujetos con grave estado de inmunocompromiso, ocasionando diseminación de la enfermedad y provocando neumonitis, hepatitis o afección gastrointestinal.

El estado serológico hacia el CMV de los donadores (D) y receptores (R) previo al trasplante determina la incidencia y severidad de la enfermedad.^{2,9} Así, en individuos seronegativos que reciben células con infección latente de donadores seropositivos (D+R-), la infección primaria por CMV se presenta principalmente con una diseminación sistémica y 50 a 65% manifiestan la enfermedad de forma grave.^{2,4} En individuos seropositivos antes del trasplante con donador seropositivo o seronegativo (D+R+ y D-R+), el virus endógeno se reactiva en cuanto la terapia inmunosupresora convencional es utilizada y aproximadamente del 10 a 15 % presentan directamente la infección.^{2,9}

Dado que la infección por CMV en la población es ubicua y puede adquirirse desde tempranas épocas de la vida, su diagnóstico se ve complicado y la sola determinación de la respuesta inmune no es suficiente. Es por eso que el aislamiento en cultivo, la determinación de ácidos nucleicos virales mediante PCR y la identificación de antígenos tempranos de CMV (pp65) mediante fluorescencia en leucocitos, han mejorado la sensibilidad del diagnóstico. Las dos últimas técnicas son capaces de detectar la presencia del virus inclusive dos semanas antes de la aparición de síntomas clínicos y por lo tanto ser adecuadas para el inicio de terapia anticipada en infección asintomática por CMV.^{6,9-11}

En pacientes trasplantados han surgido dos estrategias de tratamiento: el tratamiento profiláctico y el anticipado, siendo el objetivo del primero la prevención de infección por CMV y la enfermedad sintomática y del segundo solo

¹ Servicio de Infectología

² Servicio de Trasplantes

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
México D.F., México

Fecha de recepción: 24-05-12

Fecha de aceptación: 05-09-12

la prevención de la enfermedad, disminuyendo además ambos, la incidencia de rechazo agudo, la pérdida del injerto y la muerte.^{8,12,13}

El abordaje profiláctico involucra administración sistemática de medicamentos antivirales a todos los pacientes con alto riesgo de infección por CMV, iniciando inmediatamente después del trasplante y con una duración de 21 a 100 días.^{12,14} En la revisión del Cochrane Renal Group, que incluyó estudios sobre la administración de aciclovir y ganciclovir en comparación con placebo, se encontró una disminución de 40% en el riesgo relativo para el desarrollo de infección por CMV y 50% para el desarrollo de enfermedad en los pacientes que reciben tratamiento antiviral, con mejores resultados para ganciclovir.¹⁵ En un metaanálisis reciente, se demostró un efecto de protección para enfermedad (reducción de 80%) con la administración de profilaxis antiviral.¹² Por otra parte, la terapia anticipada es la administración de un fármaco específico al detectarse viremia en forma oportuna antes del desarrollo de síntomas clínicos.^{12,13,16} Aunque su duración es variable, la mayoría de los autores lo administran por 14 a 21 días o hasta la resolución de la viremia.¹⁷ Su uso es recomendado en base a una menor probabilidad de toxicidad, desarrollo de resistencia y menores costos, ya que se realiza una selección de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad. Hasta el momento se ha reportado una efectividad en la preventión de enfermedad por CMV del 72%.¹² Sin embargo, un estudio reciente no comparativo, utilizando valganciclovir en pacientes adultos con trasplante de órganos sólidos, mostró una eficacia del 100%.¹⁷ Así mismo, se ha reportado una reducción gradual del nivel de antigenemia de CMV, durante las primeras semanas de terapia anticipada.¹⁸ Estudios comparativos en sujetos adultos con terapia anticipada y de profilaxis mostraron moderada diferencia en la reducción del riesgo para desarrollar enfermedad.¹³ En general, los argumentos estadísticos favorecen la terapia anticipada en lugar del tratamiento profiláctico. Sin embargo, es necesario el uso de un método sensible y confiable para determinar la infección activa en forma temprana y establecer un tratamiento temprano cuando se está utilizando la primera modalidad terapéutica.^{12,13,15}

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de infección y enfermedad por CMV en una cohorte de pacientes pediátricos con trasplante renal, sus características clínicas y determinar los factores de riesgo asociados a su desarrollo.

MÉTODOS

Se estudió una cohorte retrospectiva de pacientes con IRT, sometidos a trasplante renal durante los años 2004-2006 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, el cual es un hospital de tercer nivel de atención que atiende a pacientes proveniente del sur de la ciudad de México y del sureste del país. Se seleccionaron pacientes de 1 a 16 años, que contaran con expediente completo y con al menos 6 meses de seguimiento postrasplante. Se tomaron los datos correspondientes de edad, sexo, causa de IRT, tipo de donador (cadáverico o vivo relacionado), estado serológico para CMV del donador y del receptor (D+/R+, D-/R+, D?/R+, D+/R-, D-/R-), terapia inmuno-supresora utilizada, profilaxis farmacológica para CMV utilizada, la cual se calificó según el fármaco administrado, la dosis, tiempo de administración y tipo de donador (Cuadro 1). Además, se capturó el tratamiento para infección asintomática o sintomática por CMV, calificándose como adecuado o inadecuado: asintomática; administración de valganciclovir a 15mg/kg/dosis cada 12 h durante 21 días o ganciclovir IV a dosis de 5 mg/kg/día cada 12 h por 21 días. Sintomática, ganciclovir a dosis de 5 mg/kg/dosis dos veces al día intravenoso por 21 días.

Las variables de desenlace fueron las siguientes: a) sospecha de infección por CMV, definida como la probabilidad de infección basada en datos clínicos o laboratorio sin prueba confirmatoria (antigenemia pp65 o PCR o serología); b) infección activa por CMV, paciente asintomático, con determinación positiva de antigenemia pp65, PCR en tiempo real, seroconversión o presencia de IgM específica; c) enfermedad por CMV, con presencia de signos, síntomas y alteraciones de laboratorio sugestivas de infección sintomática que puede ser de dos tipos: 1) síndrome viral: fiebre mayor de 38°C sin otro foco infeccioso evidente, PCR o antigenemia positiva para CMV y uno de los siguientes hallazgos: I) Leucocitos \leq 4000/mm³, II) Linfocitos atípicos \geq 3%, III) plaquetas \leq 100 mil/mm³; o 2) enfermedad con invasión a tejidos con focalización de la infección por CMV a algún órgano o tejido demostrado por histopatología; d) rechazo del órgano transplantado debido a infección por CMV; presencia del CMV en órgano transplantado detectado por histología o PCR; e) rechazo por otra causa como rechazo del órgano transplantado sin identificarse infección por CMV; f) mortalidad asociada al

Cuadro 1. Calificación de tratamiento profiláctico contra citomegalovirus en pacientes con trasplante renal

Calificación de profilaxis para CMV	Definición
Adecuada	Profilaxis con valganciclovir a 15 mg/kg/dosis por 90 días después del trasplante
Insuficiente	Profilaxis indicada (adecuada o equivalente) administrada a dosis menores pero con tiempo suficiente
Incompleta	Profilaxis indicada (adecuada o equivalente) administrada a dosis adecuada pero en tiempo menor al recomendado
Incompleta e insuficiente	Profilaxis indicada pero en tiempo y dosis menores a lo recomendado
Inferior	Profilaxis indicada con aciclovir vía oral a 60 mg/kg/día
Equivalente	Profilaxis administrada con ganciclovir IV (5 mg/kg/dosis cada 12 h) por 7 días seguida de administración oral (50 mg/kg/dosis cada 6 h) hasta completar 100 días
Omitida	Profilaxis indicada pero sin llevarse a cabo
No recomendada	Profilaxis administrada a pacientes de bajo riesgo
Sin requerimiento de profilaxis	Profilaxis no indicada por bajo riesgo

CMV, con muerte dentro de las 6 semanas del diagnóstico de la enfermedad por CMV determinada por técnicas de biología molecular, biopsia o por autopsia.

Los factores de riesgo analizados para infección o enfermedad por CMV fueron: edad menor de 11 años, receptor de alto riesgo (D+R-), injerto de donador cadáverico, transfusión de paquete globular durante el trasplante, recomendación de profilaxis farmacológica inadecuada contra CMV (profilaxis omitida o inferior o incompleta o insuficiente o incompleta e insuficiente) y trasplante realizado durante el 2004.

Análisis

Se utilizó estadística descriptiva para establecer la prevalencia de los fenómenos observados en la población y prueba de χ^2 para establecer las diferencias de proporciones de una variable predictora entre los pacientes que desarrollaron y no desarrollaron infección o enfermedad. Mediante análisis bivariado se calculó la razón de momios e intervalos de confianza de 95% para evaluar el riesgo de desarrollar infección o enfermedad, realizándose posteriormente análisis multivariado utilizando regresión logística en modelo saturado.

Aspectos éticos

Por tratarse de revisión de expedientes, se clasificó como un estudio sin riesgo, mínimo, de acuerdo a la Ley de Salud artículo 17. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación. Toda la información que se obtuvo de los expedientes se manejó en forma confidencial.

RESULTADOS

Descripción de la cohorte

Durante el periodo comprendido de enero del 2004 a diciembre del 2006 se realizaron 115 trasplantes renales en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI: 39 en el 2004, 41 en el 2005 y 35 en el 2006. De estos, 39 no cumplieron los criterios de inclusión, principalmente por falta del expediente clínico, quedando 81 trasplantes que correspondieron a 80 pacientes (uno de ellos transplantado en dos ocasiones). El 53% de los pacientes transplantados fue de sexo masculino, el rango de edad fue de 3 a 17 años (mediana 12 años). El grupo etario donde se concentró el mayor número de pacientes (43%) fue en el grupo de adolescentes de 12 a 14 años de edad (Cuadro 1). La principal causa de insuficiencia renal crónica fue glomerulonefritis en 68.5% (crónica 50%, focal y segmentaria 10%, membrano proliferativa 8.5%). Por otra parte, las causas hereditarias (nefritis familiar) y riñones poliquísticos ocuparon en conjunto el 5%. Sesenta y cinco pacientes (80%) recibieron injertos provenientes de donadores vivos relacionados y 16 de donadores cadávericos (20%).

Estado serológico contra CMV

Se contó con el estado serológico de 81 receptores. Sin embargo, solamente se encontraron 55 pares completos (donador/ receptor) de anticuerpos de tipo IgG contra CMV previo al trasplante renal. Veinte pares (25%) correspondieron al grupo de alto riesgo (D+R-); 33 pares

(41%) presentaron patrón D+R+ y 1 par, patrón D-R+ (1.3%), ambos del grupo de riesgo habitual. Un par (1.3%) presentó un patrón de bajo riesgo (D-R-). En los 26 pares incompletos se desconocía la serología del donador, en 15 (18.5%) el receptor fue positivo (R+) y en 11 (13.5%) el receptor fue negativo (R-). Este último grupo se calificó como de alto riesgo y se sumó al grupo de D+R-.

Terapia inmunosupresora

El 97.5% (79/81) de los pacientes recibieron algún tipo de terapia inmunosupresora, dos no recibieron inmunosupresión por presentar rechazo hiperagudo posterior al trasplante. La más comúnmente administrada fue cicloporina (66%) combinada con rapamicina, micofenolato y azatioprina, otras combinaciones incluyeron micofenolato y rapamicina (23%). Se administraron anticuerpos polyclonales (ATGAM) a 20/81 pacientes considerados de alto riesgo a presentar rechazo inmediato al trasplante, de los cuales 15/16 pertenecieron a los pacientes con trasplante de donador cadáverico y 5/65 de donador vivo relacionado.

Tratamiento profiláctico para CMV

De los 81 pacientes estudiados, 38 requirieron tratamiento profiláctico (21 por serología negativa, 10 por serología y donador cadáverico, 6 por donador cadáverico y 1 por tratamiento con ATGAM). Dos pacientes recibieron profilaxis sin requerirla, ya que eran de bajo riesgo. En 11 de 38 (29%) pacientes la profilaxis fue adecuada, en 5 (13%) fue insuficiente, en 2 (5%) incompleta, en 11 (29%) insuficiente e incompleta, en 4 de 38 (11%) fue inferior y en 5 pacientes (13 %) se omitió la profilaxis (Cuadro 2).

Al dividir las indicaciones y la calificación de las profilaxis por año de trasplante, se encontró que el año en que se administró con mayor frecuencia profilaxis adecuada fue 2005 (25.9%), y el de menor frecuencia fue 2004.

Frecuencia de infección y enfermedad por CMV

En los tres años de estudio el 20% (17/81) de los pacientes analizados presentó sospecha o infección comprobada por CMV durante los primeros 6 meses postrasplante renal. No hubo predominio por algún sexo y el rango de edad fue de 10 a 16 años, con mediana de 12. Durante el año 2004 se presentó el mayor número de eventos de infección comprobada y de sospecha, abarcando en conjunto el 70% de los casos encontrados durante los tres años. De los 17 pacientes descritos, 4 pacientes (23.5%) presentaron

Cuadro 2. Calificación de la profilaxis administrada por grupo de riesgo en 38 pacientes pediátricos con trasplante renal

Calificación de la Profilaxis	Riesgo por serología (D+R-)	Riesgo por serología + donador cadáverico (ATGAM)	Donador cadáverico (ATGAM)	Sin riesgo por serología y donador vivo relacionado + (ATGAM)	Total
Adecuada	4	0	6	1	11
Insuficiente	4	1	0	0	5
Incompleta	1	1	0	0	2
Insuficiente e incompleta	6	5	0	0	11
Inferior	2	2	0	0	4
Omitida	4	1	0	0	5
Total	21	10	6	1	38

sospecha de infección, 10 (58.8%) infección asintomática, 2 (12%) enfermedad y 1 (6%) infección más rechazo del injerto (Cuadro 3).

Descripción clínica

Sospecha

Tres casos con sospecha de infección por CMV pertenecieron al grupo de riesgo habitual (D+R+) con injerto proveniente de donador vivo relacionado y un paciente perteneció al grupo de alto riesgo, con donador cadáverico (D? R-). Los tres primeros se encontraron sin manifestaciones clínicas pero con alteraciones en la biometría hemática como linfocitosis, así como alteraciones en las pruebas de función hepática con elevación de transaminasas. Ninguno de los casos tuvo confirmación de infección por CMV mediante la determinación de IgM o seroconversión. En estos pacientes no se realizó determinación de antigenemia pp65. Estos eventos se presentaron del primero al sexto mes postrasplante y solo uno de ellos recibió tratamiento con aciclovir. Los tres pacientes continúan con su injer-

Cuadro 3. Frecuencia de infección y enfermedad por citomegalovirus por año de trasplante en 17 pacientes

Año de trasplante	Sospecha	Infección asintomática	Enfermedad	Infección + rechazo	Total
2004	3 (17.6)	8(47)	1(5.9)	0(0)	12(70.5)
2005	1(5.9)	2 (11.7)	0(0)	0(0)	3(17.6)
2006	0(0)	0(0)	1(5.9)	1(5.9)	2(11.8)
Total	4 (23.5)	10(58.7)	2(11.8)	1(5.9)	17(100)

to funcional. El paciente de alto riesgo presentó en el primer mes postrasplante, síntomas generales, fiebre, hipertensión, oliguria, astenia, adinamia e hiporexia, así como elevación de creatinina, linfopenia, plaquetopenia y anemia. Había recibido profilaxis incompleta con ganciclovir IV. El paciente perdió el injerto y se encuentra en hemodiálisis (Cuadro 4).

Infección asintomática

Ocurrieron 10 casos de infección asintomática, 80% de ellos en el año 2004, 60% durante los primeros 6 meses postrasplante. El 90% de los pacientes perteneció al grupo de alto riesgo, de los cuales 7 fueron D+R- y 2 D? R-. El paciente restante perteneció al grupo de riesgo habitual D+R+. El 80% de los injertos fue de donador vivo relacionado y el 20% de donador cadavérico. En el 30% de los 10 pacientes se omitió la profilaxis, el 50% recibió profilaxis inadecuada. En dos pacientes el diagnóstico de infección estuvo basado en seroconversión, IgM positiva y antigenemia pp65 positiva; en un paciente se obtuvo seroconversión y antigenemia positiva; en 4 pacientes seroconversión e IgM positiva y en los 3 pacientes restantes solamente IgM positiva. Se encontraron en su mayoría asintomáticos, sin embargo tres pacientes presentaron fiebre de corta duración, uno de ellos presentó además astenia y adinamia y otro diarrea y dolor en el sitio del injerto. Dos pacientes presentaron linfopenia menor de 2000 cel/mm³. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes el porcentaje de linfocitos en sangre periférica se encontró entre 50 y 60%. Todos los pacientes recuperaron la función renal posterior al trasplante, pero tres presentaron incremento en la creatinina sérica en el momento de la infección por CMV. El 70% recibió tratamiento adecuado con ganciclovir endovenoso seguido de ganciclovir o valganciclovir vía oral, el 20% recibió tratamiento inadecuado con aciclovir y un paciente no recibió tratamiento. Ningún paciente desarrolló enfermedad (Cuadro 4).

Enfermedad

Los dos casos de enfermedad por CMV se presentaron en pacientes de alto riesgo, uno de donador vivo y otro de donador cadavérico, ambos con serología negativa. Los dos recibieron profilaxis inadecuada. El primer caso presentó a los seis meses postrasplante, datos clínicos de neumonitis manifestado por tos productiva, polipnea, disnea e hipoxemia así como hipertensión arterial con

incremento en la creatinina a 1.9 mg/dL, con alteraciones en la biometría hemática como linfocitosis, anemia y alteración en las transaminasas, confirmándose enfermedad por CMV con base a determinación positiva de IgM, seroconversión y determinación de antigenemia pp65 positiva con 54 células positivas/200,000 leucocitos. Recibió tratamiento con ganciclovir IV a 10 mg/kg/día por 21 días y posteriormente ganciclovir VO 30 mg/kg/día por 90 días, presentando curación.

El segundo caso se presentó en el año 2006 en preescolar femenino de 5 años que recibió órgano de donador cadavérico. Se administró terapia inmunosupresora posterior al trasplante con ATGAM. La profilaxis fue insuficiente e incompleta con ganciclovir intravenoso 5 mg/kg/día por 21 días, seguido de aciclovir VO. Al sexto mes posterior al trasplante presentó síntomas clínicos inespecíficos correspondiendo a síndrome viral por CMV con presencia de mal estado general, fiebre de 39°C, astenia, adinamia, mialgias y dolor abdominal. A nivel renal oliguria, con elevación de creatinina a 1.3 mg/dL, y alteraciones en la biometría hemática con presencia de linfocitosis, neutropenia y anemia. El diagnóstico etiológico se realizó en base a seroconversión, así como la determinación positiva de IgM. Recibió tratamiento con ganciclovir IV a 10mg/kg/día por 21 días, seguido de valganciclovir VO 30 mg/kg/día desconociéndose el tiempo de administración (Cuadro 4).

Infección por CMV y rechazo del injerto

Se presentó en el año 2006, en adolescente femenina de 16 años de edad con alto riesgo (D?R-), que recibió órgano de donador cadavérico. Se administró terapia inmunosupresora con ATGAM posterior al trasplante, la profilaxis para CMV fue incompleta, inicialmente con ganciclovir IV seguido de valganciclovir VO. Al séptimo mes posttrasplante presentó oliguria, astenia, adinamia, vómito e hiporexia, con elevación de los azoados y anemia leve, atribuyéndose éstos datos a infección por CMV por presentar IgM positiva y seroconversión. Recibió tratamiento con ganciclovir a 3 mg/kg/dosis por 16 días; sin embargo, presentó pérdida del injerto. En la biopsia renal se reportó rechazo crónico del injerto (Cuadro 4).

Factores de riesgo asociados con el desarrollo de infección o enfermedad por CMV

Se tomaron como casos a los 13 pacientes que tuvieron como diagnóstico definitivo el de infección o enfermedad

Cuadro 4. Descripción clínica y estado actual de los 17 pacientes pediátricos que desarrollaron sospecha, infección y enfermedad por citomegalovirus posterior al trasplante renal (Continúa en la siguiente página)

	Año de Transplante	Edad	Sexo	Donador	Riesgo	Transfusión	Profilaxis	Inmunosupresión	Diagnóstico	Mes Dx pos-transplante	Datos clínicos	Laboratorio	Tratamiento	Estado Actual
1	2004	4	F	Vivo relacionado	D+R+	No	Sin requerir	Ciclosporina + Rapamicina	Sospecha	1	Asintomático	Linfocitosis	Aciclovir 10mg/Kg./día x 90 días	Injerto funcional
2	2004	16	M	Vivo relacionado	D+R+	No	Sin requerir	Ciclosporina + Micofenolato	Sospecha	6	Asintomático	↑ALT	Sin tratamiento	Injerto funcional
3	2004	14	M	Cadáverico	D?R-	Si	Incompleta	Micofenolato + Rapamicina + ATGAM	Sospecha	1	Fiebre, TA↑, oliguria, astenia,	Linfopenia plaquetopenia anemia, creatinina↑	Sin tratamiento	Hemo dialisis
4	2004	13	F	Vivo relacionado	D+R+	Si	Sin requerir	Ciclosporina + Rapamicina	Sospecha	5	Asintomático	Linfocitosis, Sin tratamiento creatinina↑	Ganciclovir IV 10mg/Kg/d x 21 días	Injerto funcional
5	2004	10	F	Vivo relacionado	D+R-	No	Insuficiente	Micofenolato + Rapamicina	Infección	5	Asintomático	Linfopenia IgM CMV, Antig pp65	Ganciclovir VO 12mg/Kg/d x 90 días	Injerto funcional
6	2004	14	M	Vivo relacionado	D+R-	No	Omitida	Micofenolato + Rapamicina	Infección	11	Asintomático	Linfocitosis IgM CMV Antig pp65	Ganciclovir IV 10mg/Kg/día x 21 días Valganciclovir 15mg/Kg/d x 90 d	Injerto funcional
7	2004	10	M	Vivo relacionado	D+R+	Si	Sin requerir	Ciclosporina + Rapamicina	Infección	1	Fiebre dolor en injerto y diarrea	Linfopenia Anemia crea-5mg/Kg/d x 14 días tinina↑ IgM CMV	Ganciclovir IV 8mg/Kg/d x 90 d	Injerto funcional
8	2004	3	M	Vivo relacionado	D+R-	No	Insuficiente	Ciclosporina + Micofenolato	Infección	2	Fiebre	Linfocitosis Anemia	Ganciclovir IV 12mg/Kg/d x 21d Ganciclovir VO 60mg/Kg/d x 70d	Injerto funcional
9	2004	12	M	Vivo Relacionado	D+R-	No	Insuficiente	Ciclosporina + Micofenolato	Infección	8	Asintomático	Linfocitosis IgM CMV	Valganciclovir VO 7mg/Kg/d x 120 d	Injerto funcional

Cuadro 4. Descripción clínica y estado actual de los 17 pacientes pediátricos que desarrollaron sospecha, infección y enfermedad por citomegalovirus posterior al trasplante renal (Continuación)

	Año de Transplante	Edad	Sexo	Donador	Riesgo	Transfusión	Profilaxis	Inmunosupresión	Diagnóstico	Mes Dx pos-transplante	Datos clínicos	Laboratorio	Tratamiento	Estado Actual
10	2004	13	F	Cadáverico	D?R-	Si	Insuficiente	Ciclosporina+ Rapamicina + ATGAM	Infección	10	Asintomático	Linfocitosis IgM CMV	Valganciclovir 10mg/Kg./d x 90 días	Injerto funcional
11	2004	10	F	Cadáverico	D+R-	No	Omitida	Micofenolato + Rapamicina	Infección	2	Asintomático	Linfocitosis Anemia IgM CMV	Aciclovir VO 46mg/Kg./d x 60 días	Injerto funcional
12	2004	5	M	Vivo relacionado	D?R-	No	Omitida	Ciclosporina+ Micofenolato	Infección	2	Asintomático	Linfocitosis Anemia IgM CMV	Ganciclovir IV 10mg/Kg./día x21d Aciclovir VO x 90días	Injerto funcional
13	2005	13	M	Vivo relacionado	D+R-	No	Inferior	Ciclofosfamida + Azatioprina	Infección	5	Fiebre Astenia Adinamia	Linfopenia Creat↑ Ane- mia IgM+ CMV	Ganciclovir IV 8mg/Kg./dx21d Funcional Valganciclovir VO 15mg/Kg./ dx103 d	Injerto funcional
14	2005	13	M	Vivo relacionado	D+R-	No	Adecuada	Ciclosporina +Azatoprina	Infección	12	Asintomático	Linfocitosis IgM* CMV	Sin tratamiento	Injerto funcional
15	2004	15	F	Vivo Relacionado	D+R-	Si	Incompleta Insuficiente	Micofenolato+ Rapamicina	Enfermedad Neumonitis x CMV	6	HAS, disnea, hipoxemia, tos, neumonitis por CMV	Linfocitosis, anemia, creatinina↑, AST↑ y ALT↑, IgMCMV ,Antigpp65	Ganciclovir IV 10mg/Kg./d x 21 d ganciclovir VO a 30mg/ Kg./d x 90d	Injerto funcional
16	2006	5	F	Cadáverico	D?R-	No	Insuficiente e Incompleta	Ciclosporina +Micofenolato ATGAM	Enfermedad Sx viral	6	Fiebre, Oliguria,dolor, astenia, adinamia, hiporexia mialgias	Linfocitosis, Anemia, creatinina↑, IgM+ CMV	Ganciclovir IV 10mg/Kg./d x 21 días, val- ganciclovir VO 30mg/Kg./d se desconoce tiempo	Injerto funcional
17	2005	16	F	Cadáverico	D?R-	No	Insuficiente e incompleta	Ciclosporina + Rapamicina + ATGAM	Infección + Rechazo	7	Astenia, adinamia, hiporexia Oliguria vómito	Linfopenia, Creatinina ↑, leve anemia, IgM +CMV	Ganciclovir 3mg/Kg./dia x 16 días	Pérdida Hemo-dialisis

María Antonia Julián Núñez, María Guadalupe Miranda Novales, Eric Moisés Flores Ruiz, Ignacio Guerra Gallo, Fortino Solórzano Santos, José Guillermo Vázquez Rosales,

o infección mas rechazo por CMV y como controles a los 53 pacientes que no desarrollaron infección o enfermedad durante el seguimiento. No se incluyeron en el análisis los 4 pacientes con diagnóstico de sospecha de infección por CMV ni a 11 pacientes que presentaron rechazo durante el primer mes poitransplante dado que el tiempo para desarrollar infección por CMV fue muy corto. En base a la menor probabilidad de haber padecido una infección previa por CMV se decidió tomar como factor de riesgo a aquellos pacientes menores a la media de edad. Dado la mayor frecuencia de profilaxis inadecuadas (44%) durante el año 2004 se tomó como factor de riesgo el haber sido trasplantado en el año señalado. En la mayoría de los donadores cadávericos se desconoce el estado serológico para CMV y los receptores reciben inmunosupresión aditiva con ATGAM, por lo que fue tomado como factor de riesgo. Está descrito la posibilidad de transmisión de CMV por medio de los derivados sanguíneos por lo que la transfusión de paquete fue tomado como factor de riesgo. En el Cuadro 5 se observan los resultados obtenidos en el análisis bivariado: el estado seronegativo para CMV del receptor, el trasplantarse en el año 2004 y profilaxis inadecuada para CMV fueron los únicos factores de riesgo en los que se obtuvo significancia estadística.

El análisis multivariado se realizó con análisis de regresión logística en modelo saturado, incluyéndose a todas las variables independientes descritas en el análisis bivariado. Las únicas variables que se encontraron independientemente asociadas al desarrollo de infección fueron el estado seronegativo para CMV del receptor antes del trasplante, así como la realización del trasplante durante el año 2004.

Sin embargo, este último factor es solamente del ámbito local por las características del nuestro hospital. Por lo tanto, en un segundo análisis multivariado, excluyendo esta última variable (año de trasplante) se obtuvo únicamente al estado serológico como factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de infección o enfermedad como significativo con una RM de 41.0 (IC95% 4.82-348.135, $p = 0.001$) (Cuadro 6).

DISCUSIÓN

La infección por CMV representa una de las causas más importantes de infección o enfermedad dentro del primero al sexto mes poitransplante renal, con una incidencia estimada del 30 a 78%. Este porcentaje de infección varía de acuerdo a la seroprevalencia para CMV en los diferentes países, reportándose desde 40 a 80% de seropositividad en la población general.⁹ Esta seroprevalencia tiene una estrecha relación con el riesgo serológico previo al trasplante renal en un grupo de pacientes. En sujetos adultos en nuestro medio se ha reportado una seroprevalencia del 90%.^{19,20} Sin embargo, en nuestro estudio se encontró que solo 60% de los receptores habían estado en contacto con CMV. Es probable que esta inmunidad previa haya prestado protección a algunos de los sujetos estudiados, resultando así, una frecuencia de infección o enfermedad de 20% y de solo 2.5% de enfermedad, lo cual es menor a lo reportado con estudios previos.^{4,17} Además, aunque en los niños seronegativos esta frecuencia de infección se incrementó al doble (40%), continúa siendo menor a lo reportado mundialmente para individuos con esta ca-

Cuadro 5. Factores de riesgo para desarrollar infección o enfermedad en 13 casos y 53 controles

Factor de riesgo	Casos (n=13)	Controles (n=53)	RM	IC95%	<i>p</i>
Receptor CMV negativo	12(92.3%)	12 (22.6%)	41	4.82-348.13	<0.005*
Profilaxis inadecuada	11(84.6%)	9(16.98%)	26.88	5.06-142	<0.005*
Año 2004	9(69.2%)	12(22.6%)	7.68	2.00-29.4	0.004*
Donador cadáverico	4(30.8%)	5(9.4%)	4.26	0.95-19.03	0.122*
Edad < 11 años	6(46.15%)	17(32%)	0.55	0.16-1.89	0.39*
Sexo masculino	7(53.8%)	26(49%)	1.21	0.35-4.08	1*
Transfusión de paquete globular	3(23%)	19(35.8%)	0.54	0.13-2.19	0.58*
Administración de ATGAM	3 (23%)	7(13.2%)	1.97	0.43-8.97	0.65*

* χ^2 de Mantel-Haenszel

Cuadro 6. Factores de riesgo con valor estadísticamente significativo para desarrollar infección o enfermedad por citomegalovirus en pacientes trasplantados

Factor de riesgo	RM	IC 95%	p
Receptor CMV negativo	109.86	6.96-1733.89	0.001*
Año 2004	25.44	2.52-256.17	0.006*

* χ^2 de Mantel-Haenszel

racterística.¹⁷ Esto puede indicar la participación de otras condiciones que en la cohorte actual disminuyeron dicha frecuencia de infección. En nuestro estudio, 75% de los pacientes con sospecha o infección o enfermedad fueron individuos sin inmunidad previa y la cuantificación del riesgo de tener tal condición fue de casi 40 veces más que los individuos sin infección o enfermedad, siendo, por lo tanto, el factor de riesgo más importante en nuestro estudio.

En algunos publicaciones se ha demostrado que uno de los factores postrasplante que modifica la frecuencia de infección es la administración de terapia inmunosupresora a la que será sometido el paciente inmediatamente después del trasplante, con el propósito de evitar el rechazo agudo de tipo inmunológico interfiriendo con las defensas del huésped e incrementando el riesgo de cualquier tipo de infección oportunista.²² En nuestro estudio no se pudo determinar el riesgo de presentar infección por CMV de acuerdo con el tipo de esquema inmunosupresor, por no contar con datos acerca de las dosis, los cambios de la terapia inmunosupresora en los eventos de rechazo y el tiempo administrado durante su seguimiento. Será interesante que en estudios futuros se analicen estos datos, con el propósito de establecer los riesgos asociados a la combinación de terapias inmunosupresoras y el riesgo para presentar infección por CMV en pacientes postrasplantados.

Se sabe que, al agregar anticuerpos policlonales a la terapia inmunosupresora, se ocasiona una linfopenia prolongada y supresión de CD4 durante varios meses a años, debido a que son anticuerpos citotóxicos dirigidos contra una gran variedad de marcadores de células T, además de que la misma respuesta inflamatoria después del trasplante lleva a una liberación de citocinas proinflamatorias que pueden activar a la infección latente por CMV del órgano trasplantado e incrementar la frecuencia de dicha infección.²³ Sin embargo, en nuestro estudio solo 20% de los pacientes que recibieron ATGAM desarrollaron infección, quizás debido a que 60% de estos pacientes tenían anticuer-

pos protectores contra CMV previo al trasplante que de alguna manera protegieron a los pacientes que recibieron dicho compuesto biológico.

Aun no se ha demostrado en la literatura si el solo hecho de recibir injerto de donador cadavérico puede incrementar el riesgo de presentar infección o enfermedad por CMV. Solo se ha demostrado que estos pacientes requieren de una terapia inmunosupresora de mayor grado, incrementándose el riesgo de desarrollar infección o enfermedad por CMV por el estado de inmunosupresión mayor al que se somete al paciente.²⁴ En un estudio de 72 pacientes pediátricos con trasplante renal, no se encontró alguna relación entre la infección por CMV y el recibir injerto de cadáver. En nuestro estudio, esta característica tuvo un valor marginal para el desarrollo de infección por CMV (0.96-16). Sin embargo, no fue significativo ($p = 0.169$), en parte debido a la adecuada administración de profilaxis o a un temprano rechazo del injerto por causas diferentes a la infección por CMV.

Es posible que la suma de los diversos factores de riesgo encontrados en algunos pacientes incremente el riesgo para desarrollar infección o enfermedad por CMV. En nuestro estudio, cinco de diecisiete pacientes infectados (30%) contaban con tres o más factores de riesgo: eran seronegativos para CMV, tenían injerto de cadáver y 4 de ellos recibieron ATGAM; además, en todos ellos pudo documentarse una inadecuada administración de profilaxis farmacológica.

Por otra parte, se ha demostrado que los rechazos de trasplante renal de tipo inmunológico son más frecuentes en la población masculina, únicamente por frecuencia. Sin embargo, en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sexos, así como tampoco por la edad o las transfusiones administradas.

La condición clínica a que dio lugar la infección por CMV en el grupo de pacientes estudiado es muy variable. La infección asintomática se presentó en la mayor parte y solo 10% de los sujetos infectados presentaron datos clínicos con enfermedad. Esto concuerda con las experiencias publicadas por Smith y colaboradores, quienes mencionan que el curso clínico de una infección primaria no difiere de la reactivación o superinfección, siendo en la mayoría de las ocasiones la presentación clínica asintomática, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio.²⁵

La enfermedad por CMV se refiere a la infección aguda sintomática o con invasión tisular por CMV siendo

inicialmente una infección asintomática que evoluciona a síndrome por CMV (fiebre leucopenia e incremento en los títulos de antígeno CMV) y enfermedad invasiva por CMV (neumonitis, hepatitis y alteración gastrointestinal) o bien, en algunos estudios histopatológicos se muestra que la enfermedad asociada a CMV inicialmente se localiza en el órgano transplantado y posteriormente se disemina a nivel sistémico, causando neumonitis, enteritis y hepatitis. Sin embargo, se menciona en la literatura una reducción de 0 a 5% de enfermedad diseminada por CMV al administrar terapia profiláctica adecuada posterior al trasplante renal.²⁶ Sin embargo, no se puede establecer esta reducción en nuestro estudio, inicialmente por el diseño del estudio realizado y porque la recomendación de administración de profilaxis en los pacientes de alto riesgo en su mayoría fue administrada de forma inadecuada 27/38 (71%), por lo que no se logró establecer de forma clara ese factor de protección.

En la actualidad el diagnóstico de infección por CMV está basado en la determinación del material genético viral o bien en la identificación en leucocitos de los antígenos virales de producción temprana durante la infección. El presente trabajo tiene la limitación, además de su naturaleza retrospectiva, de que el diagnóstico estuvo basado principalmente en determinaciones serológicas de una respuesta inmune (76.4%), y en pocos casos se realizó la identificación de los antígenos virales mencionados (17.6%).

En nuestro hospital, antes de 2006, no se llevaba un seguimiento sistematizado de la infección por CMV. Además, tampoco se disponía de un fármaco con adecuada actividad contra CMV y biodisponibilidad, que permitiera un seguimiento ambulatorio de los pacientes transplantados. En este estudio, la mayor parte de las infecciones se desarrollaron durante el 2004. Se observó que la frecuencia de administración de profilaxis adecuada fue muy baja, y aunque mejoró en años posteriores, al analizar si existía diferencia no resultó estadísticamente significativa. Si bien todos los pacientes que fueron diagnosticados con infección aguda eran de alto riesgo, no hay una explicación de por qué 15 de los 25 pacientes restantes en este grupo, que no recibieron profilaxis adecuada, no se infectaron.

La principal limitante del estudio es la naturaleza retrospectiva del mismo. No se encontró en los expedientes el seguimiento en detalle, los fundamentos para descartar la infección en pacientes con sospecha, la prueba confirmatoria en los pacientes con serología positiva ni el total de las

dosis de antiviral administradas (en algunas infecciones). Es posible que la terapia inmunosupresora administrada en año 2004 condicionara mayor inmunosupresión en los pacientes, o bien que se sobreestimara la frecuencia verdadera de infección. A partir del 2005, aparentemente disminuyeron los pacientes con infección, pero también es posible que el diagnóstico haya mejorado y se hayan solicitado pruebas confirmatorias antes del inicio de tratamiento en pacientes asintomáticos.

En el momento actual aún se debate sobre el manejo óptimo de un paciente con trasplante renal. La mayoría de las publicaciones parecen favorecer la administración de profilaxis en pacientes de alto riesgo y de una terapia anticipada en aquellos de bajo riesgo. Los datos aquí analizados muestran que la omisión de la profilaxis o la administración de fármacos inapropiados, o por tiempo o dosis insuficiente, incrementan el riesgo de infección, sobre todo si esto sucede en sujetos de alto riesgo. Finalmente, el seguimiento estandarizado para todos los pacientes, con pruebas virológicas sensibles y específicas a intervalos determinados y el inicio de tratamiento antiviral en forma oportuna, permitirá disminuir la frecuencia de enfermedad por CMV en este tipo de pacientes.

Solamente un estudio prospectivo podrá responder estas interrogantes y establecerá la frecuencia real de infección por CMV en pacientes con trasplante renal.

Autor de correspondencia: Dr. José Guillermo Vázquez Rosales

Correo electrónico: guillermo.vazquezr@imss.gob.mx

REFERENCIAS

1. Tejani A, Harmor WE. Pediatric renal transplantation. En: Owen W, Pereira B, Sayegh M, eds. *Dialysis and Transplantation*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. pp. 629-652.
2. Tolkkoff-Rubin N, Rubin R. Infection in the renal transplant recipient. En: Owen W, Pereira B, Sayegh M, eds. *Dialysis and Transplantation*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. pp. 584-594.
3. Snydman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(suppl 1):S5-S8.
4. Crumpacker CD. Cytomegaloviurs. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolir R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001. pp. 1586-1598.
5. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph S, Hall-dorson J, Healey P, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2006;81:1645-1652.

6. Rowshani AT, Bemelman FJ, Van Leeuwen EM, van Lier RA, Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:381-386.
7. Ljungmann P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-1097.
8. Green M, Michaels M. Preemptive therapy of cytomegalovirus disease in pediatric transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:875-877.
9. Gandhi M, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004;4:725-738.
10. Schaade L, Kockelkorn P, Ritter K, Kleines M. Detection of cytomegalovirus DNA in human specimens by light-cycler PCR. *J Clin Microbiol* 2000;38:4006-4009.
11. Hernando S, Folgueira L, Lumbreras C, San Juan R, Maldonado S, Prieto C, et al. Comparison of cytomegalovirus viral load measure by real-time PCR with pp65 antigenemia for the diagnosis of cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients. *Transplant Proc* 2005;37:4094-4096.
12. Kalil AC, Levitsky JL, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005;143:870-880.
13. Strippoli GF, Hodson E, Jones C, Craig JC. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:139-145.
14. Snydman D. Counterpoint: prevention of cytomegalovirus (CMV) infection and CMV disease in recipients of solid organ transplants: the case for prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2005;40:709-712.
15. Couchoud-Heyer C. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation. Cochrane Renal Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001320.
16. Humar A, Siegal D, Moussa G, Kumar D. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J Infect Dis* 2005;192:1154-1157.
17. Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, Del Valle P, San Juan R, Hernando S, Folgueira D, et al. Efficacy and safety of valganciclovir as preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:3766-3767.
18. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Gayowski T, Wagener M, Caciarelli T. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: impact of viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation* 2005;79:85-90.
19. Echániz-Aviles G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdés A, Rangel-Flores H, Hernández-Nevárez P, Gatica-Marquina R, et al. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. *Salud Pública Mex* 1993;35:20-26.
20. Polanco-Marín G, Puerto-Manzano FI, Puerto-Solís M, González-Losa M, Albertos-Alpuche NE, Baeza-Becab MA. Prevalencia e incidencia de infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas del estado de Yucatán, México. *Rev Biomed* 1996;7:127-131.
21. Bernard M. Complicaciones infecciosas del trasplante renal y su tratamiento. En: Danovitch GM, ed. *Trasplante Renal*. Los Angeles: Marban; 2002. pp. 221-262.
22. Khouri JA, Brennan DC. Infectious complications in kidney transplant recipients: review of the literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2005;16:453-497.
23. Martín-Dávila P, Abete-Fortún J. Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: what is the best way to prevent it? *Nefrologia* 2008;28:253-256.
24. Kanter J, Pallardo L, Gavela E, Escudero V, Beltrán S, Morales A, et al. Cytomegalovirus infection renal transplant recipients: risk factors and outcome. *Transplant Proc* 2009;41:2156-2158.
25. Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;37:659-676.
26. Bedel AN, Hemmelgarn TS, Kohli R. Retrospective review of the incidence of cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation in pediatric patients: comparison of prophylactic oral ganciclovir and oral valganciclovir. *Liver Transpl* 2012;18:347-354.