

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

**Inmunosupresión con esquema triple de
Micofenolato Mofetil combinado con
Ciclosporina y Prednisona, para el
tratamiento antirrechazo del trasplante
renal y su relación con la infección por
Citomegalovirus**

TESIS para obtener el Título de ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

AUTOR

EMILIA ROXANA RAMÍREZ ALVAREZ

LIMA - PERÚ 2003

INTRODUCCIÓN .	1
HIPÓTESIS .	3
OBJETIVOS ..	5
MARCO TEÓRICO ..	7
MÉTODO .	13
RESULTADOS ..	15
DISCUSIÓN .	17
CONCLUSIONES ..	19
APORTE ..	21
GLOSARIO .	23
BIBLIOGRAFÍA .	25
ANEXOS .	27
ANEXO N° 1 .	27
TEXTO COMPLETO EPUB ..	33

INTRODUCCIÓN

Por los resultados y calidad de vida que proporciona, así como por su excelente relación costo-efectividad, el Transplante Renal es la mejor opción terapéutica para una parte significativa de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT).

Los resultados del transplante han mejorado de forma continuada gracias al conocimiento de los factores involucrados en la reacción de rechazo, al uso apropiado de inmunosupresoras para su prevención y tratamiento y al diseño de estrategias para la profilaxis y tratamiento de las infecciones.

El rechazo agudo es la principal causa de pérdida del injerto y la infección representa la complicación más frecuente y con mayor índice de mortalidad en los primeros meses del transplante. Por tanto, es fundamental conseguir un adecuado equilibrio entre el efecto inmunosupresor y mantener una respuesta inmunológica suficiente para proteger al huésped de las infecciones. Para valorar la eficacia y seguridad de un fármaco inmunosupresor, hay que considerar tres aspectos principales: potencia inmunosupresora, complicaciones relacionadas con la inmunodepresión y toxicidad de la droga.

La aparición de la Ciclosporina A (CsA) ha optimizado dramáticamente la supervivencia del injerto en el primer año del transplante renal, debido a la reducción de la incidencia de rechazo agudo. Sin embargo, la vida media del injerto al final del primer año, permanece invariable. Desde que el rechazo agudo fue considerado el más poderoso predictor de la nefropatía crónica del transplante, ha habido una aparente contradicción entre la eficacia de la CSA para prevenir el rechazo agudo y su fracaso en modificar la historia natural de

la nefropatía crónica del trasplante. La pregunta en torno a la CsA es si se responsabiliza por la nefropatía crónica del injerto, manteniendo el problema en discusión.

La prednisona es el corticoide más comúnmente utilizado en el trasplante renal, remontándose a los inicios del mismo. Constituyó la inmunosupresión convencional y actualmente se asocia a CsA. El Micofenolato Mofetil (MMF) es un nuevo agente inmunosupresor que ha demostrado una sustancial reducción de la incidencia del rechazo agudo después de un trasplante renal en casi un 50%.

En tres estudios multicéntricos recientes randomizados, la asociación de MMF con CsA y prednisona, ha demostrado reducir la incidencia del rechazo agudo después de un trasplante renal en casi un 50%. Los principales efectos colaterales son gastrointestinales, con un leve aumento en la incidencia de leucopenia y de infecciones, principalmente virales, encabezadas por el Citomegalovirus (CMV).

El CMV es el virus más importante que infecta a los enfermos transplantados. Puede producir diversos síndromes clínicos que van desde fiebre aislada hasta neumonías, gastroenteritis, hepatitis y coriorretinitis. Además la CMV produce un estado añadido de inmunosupresión en el receptor que favorece el desarrollo de infecciones por otros gérmenes oportunistas.

HIPÓTESIS

Hipótesis Asociativa sin relación de dependencia.

La incidencia de infección por Citomegalovirus en Trasplantados Renales tratados con Micofenolato Mofetil combinado con Ciclosporina A y Prednisona, es alta.

OBJETIVOS

1. Objetivo General :

- Identificar la incidencia de infección por Citomegalovirus en transplantados renales tratados con Micofenolato Mofetil combinado con Ciclosporina A y Prednisona.

2. Objetivos Específicos :

- a) Identificar al grupo etáreo más numeroso con PCR (+) para CMV
- b) Determinar el cuadro clínico más frecuente en pacientes infectados con CMV.
- c) Evaluar los pacientes con otras infecciones oportunistas, post ó comórbidas al CMV.
- d) Conocer el tiempo promedio de aparición de la infección en la población trasplantada renal.
- e) Conocer la sobrevida del injerto y del paciente con infección por CMU después del trasplante renal.

MARCO TEÓRICO

La técnica quirúrgica, los conocimientos inmunológicos y el tratamiento inmunosupresor han permitido que el alo-transplante de órganos sólidos sea una realidad clínica. Así, el transplante renal está considerado hoy en día el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica terminal (1,2). La introducción desde hace ya casi dos décadas de ciclosporina A, ha mejorado durante el primer año la supervivencia de los injertos renales; sin embargo, a partir de ese momento, la proporción de injertos fracasados, fundamentalmente por el llamado rechazo crónico, no es diferente a la de los pacientes tratados con otras drogas (1). Los inmunosupresores actuales carecen de especificidad; es decir, suprimen tanto la respuesta inmune frente a los antígenos del injerto como la que va dirigida hacia antígenos de microorganismos patógenos y tumores (1,2).

La introducción de Ciclosporina A(CsA), a principios de la década de los 80, ha mejorado claramente los resultados del transplante renal, situando la supervivencia al año de los injertos renales por encima del 80% (3).

Procede de un endecapéptido cíclico lipofílico extraído del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams (4).

Se une a un receptor intracelular (ciclofilina), formando un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de RNA para la síntesis de citoquinas (IL-2, IFN- γ , IL-4 y α -TNF). De esta forma inhibe la proliferación de células T, evitando la expansión clonal de las células T helper y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados (5).

La nefrotoxicidad es el principal efecto adverso de la CsA. La CsA disminuye el filtrado glomerular a través principalmente de la vasoconstricción de la arteriola aferente, aunque se ha descrito también un efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente (6). Este efecto vasoconstrictor es inicialmente reversible. En ocasiones, cuando la CsA se administra de manera prolongada (durante más de un año) se producen lesiones crónicas renales, como la hialinosis arteriolar, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular. (6, 7).

A causa de los efectos adversos de los esteroides y la gran capacidad inmunosupresora de ciclosporina, ésta se ha utilizado en forma de monoterapia en el trasplante renal (3).

Aunque los resultados en cuanto a supervivencia de injertos y pacientes son superiores a los de la inmunosupresión convencional, en las pautas de monoterapia se observó una alta incidencia de nefrotoxicidad por ciclosporina (3,7).

Un estudio multicéntrico realizado en España, comparó la ciclosporina en monoterapia, ciclosporina y esteroides y ciclosporina OKT3 como tratamiento para la prevención del rechazo agudo en pacientes mayores de 50 años (1,2). En este estudio, la monoterapia se asoció con una incidencia de rechazo agudo del 70%, muy superior al 38% observado con ciclosporina y prednisona. Podemos considerar, pues, que ciclosporina en monoterapia no es la mejor pauta de profilaxis del rechazo agudo (1,2).

La prednisona, y la metilprednisona son los corticosteroides más comúnmente utilizados en el trasplante renal. La utilización de esteroides en trasplante renal se remonta a los inicios del mismo (2). A dosis altas, los corticosteroides son el tratamiento de primera línea de los episodios de rechazo renal agudo no complicado (1,8,9).

Aunque su mecanismo de acción clásicamente descrito es la inhibición de la síntesis de IL-1, lo cierto es que bloquean la síntesis de múltiples moléculas proinflamatorias. Los corticosteroides se unen a receptores citoplasmáticos, el complejo esteroide-receptor se dirige hacia el núcleo y se une a regiones del ADN reguladoras de la transcripción de diversos genes (4).

Su administración, tanto de forma aguda como crónica, se asocia a efectos adversos, algunos de ellos graves (2). La inhibición de la formación ósea inducida por esteroides adquiere especial importancia en mujeres post-menopáusicas, sumándose a la osteoporosis por déficit de estrógenos, ya que aumenta el riesgo de fractura (8,9). En niños causan retraso de crecimiento, aunque este efecto puede atenuarse administrándolos a días alternos en niños con bajo riesgo inmunológico (2,8).

La incidencia de rechazo agudo utilizando la asociación de CsA y Prednisona, varía entre el 27% y el 58%, significativamente inferior a la inmunosupresión convencional (10). La dosis de ciclosporina empleadas son de 12-14 mg/kg/d, ajustándose después según el nivel basal de ciclosporinemia deseado (200-250 ng/ml). Los corticoides suelen utilizarse a dosis de 1 mg/kg en el momento del trasplante, reduciéndose al día siguiente a 0.5 mg/kg/d, y posteriormente se reducen lentamente hasta llegar a una dosis de 0,1-0,2 mg/kg/d, a los tres meses (10).

El mecanismo de acción del Micofenolato Mofetil (MMF), un producto de diversas especies de Penicillium cuya forma activa es el ácido micofenólico (AMF), es inhibir

selectivamente la síntesis de novo de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, y la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular(11,12).

Se emplea como fármaco de acompañamiento de otras, como la CsA, para prevenir el rechazo agudo. También se ha propuesto para el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente o refractario. La dosis habitual es de 1-1,5 cada 12 hs (11).

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), que mejoran fraccionando la dosis en tres o cuatro tomas diarias, o bien disminuyéndola. Pueden aparecer alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia o trombocitopenia), que no suelen ser graves. Las infecciones, especialmente las víricas, son más frecuentes en los pacientes tratados con 3g/día (12).

La combinación de MMF+CSA+Prednisona, ofreció excelentes resultados en cuanto a la profilaxis del rechazo agudo en un estudio multicéntrico europeo (13). Las dosis utilizadas de ciclosporina y corticosteroides fueron similares a las empleadas en la biterapia. Según la dosis de Micofenolato Mofetil (MMF) se distribuyó a los pacientes en tres grupos; MMF a 3 g/d, MMF a 2 g/d y placebo (13). El fracaso de tratamiento considerado como presencia de rechazo agudo demostrado por biopsia, la pérdida del injerto, muerte del paciente o retirada de la medicación por cualquier causa fue en los grupos placebo, MMF (2 g/d) y MMF (3 g/d) del 56%, 30,3% y 38,3%, respectivamente (13). La incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia fue del 46,4% en el grupo placebo, del 17% en MMF (2g/d), y del 13,8% en MMF (3 g/d) (13). Aunque, globalmente la frecuencia de efectos adversos fue similar en los tres grupos, los dos grupos de MMF presentaron una mayor incidencia de leucopenia, de efectos adversos gastrointestinales y de enfermedad invasiva por CMV, especialmente en el de 3 g(13). La dosis de 2 g es la que ofrece una relación de eficacia / seguridad mejor y puede constituir la base de regímenes de triple terapia en una amplia población de pacientes(13).

Más de la mitad de los pacientes trasplantados presentan infecciones durante el primer año y continúan siendo, después de las complicaciones cardiovasculares, la principal causa de fallecimiento (14). La morbilidad y la mortalidad de causa infecciosa se han reducido gracias a una técnica quirúrgica depurada, al empleo riguroso de la medicación inmunosupresora, a una profilaxis racional con antibióticos y antivirales, y al mantenimiento de un elevado índice de sospecha que propicie un diagnóstico y tratamiento precoces (15,16).

El riesgo de infección en un paciente trasplantado depende del balance neto inmunosupresor y de la exposición epidemiológica a la que se someta (16). En el principio influyen en el estado nutricional e inmunológico derivado de la insuficiencia renal, la presencia de infecciones por virus inmunomoduladores, como son los virus de la hepatitis B y hepatitis C y del tratamiento esteroideo e inmunosupresor administrado (17). La situación nutricional postransplante, el grado de función del injerto y la presencia de leucopenia condicionan, asimismo, el riesgo de infección(17).

El CMV constituye el principal microorganismo patógeno en los pacientes con injerto renal. La prevalencia de la infección por CMV alcanza el 80% de la población

trasplantada, si bien la enfermedad sintornática la desarrollan el 10% de los pacientes (18).

En España hasta el 90% de la población general adulta ha tenido contacto con el CMV. Esto se manifiesta porque presentan una serología (IgG) positiva para el virus (17).

En el trasplante renal, las fuentes de infección y enfermedad por CMV son tres: 1) Reactivación de la infección, 2) Infección primaria, y 3) Sobreinfección, que sería la infección transmitida desde el donante por una cepa de CMV diferentes a la del receptor (18).

La infección primaria se produce en un receptor seronegativo (no portador de CMV) al trasplantarle un riñón de un donante seropositivo (18). En ocasiones, aunque el donante sea seronegativo si se le administran derivados sanguíneos de donantes seropositivos se transmitirá el CMV a través de los leucocitos infectados (18). Por eso es recomendable que en estos casos se utilicen donantes de sangre seronegativos o filtros de leucocitos (18).

La reactivación se produce en los individuos portadores del virus por efecto de la inmunosupresión. Esta reactivación se puede manifestar de forma inocua, simplemente excretando virus en la orina, o produciendo una grave enfermedad (18).

Las manifestaciones de la enfermedad por CMV aparecen, generalmente, a partir del primer mes de evolución, pudiendo cursar con fiebre, hepatitis, úlceras gastrointestinales, leucopenia, plaquetopenia y linfocitosis atípica, pero la neumonitis constituye el síntoma con mayor significación pronóstica de la enfermedad (19).

La afectación por CMV confiere al paciente un estado añadido de inmunosupresión que le predispone a desarrollar otras infecciones oportunistas como neumonías por *Pneumocystis carinii*, o infecciones por *Cándida*, *Aspergillus* o *Listeria*. Cuando existe leucopenia también se produce un mayor riesgo de sepsis por diferentes bacterias, sobre todo, Gram negativas(14,16).

El diagnóstico y tratamiento precoces son esenciales en la evolución de la enfermedad. El diagnóstico de la infección se basa en la detección de antigenemia viral en los leucocitos circulantes mediante técnicas de inmunofluorescencia" la determinación del ADN viral en sangre con técnicas de PCR o en la detección del virus mediante cultivos en "shell-yial" o cultivos convencionales (19). El diagnóstico de la seroconversión, mediante detección de anticuerpos específicos IgM o incremento del título de IgG frente al CMV, tiene en la práctica menor interés ya que con frecuencia no se produce sino en fases tardías de la enfermedad (19). Habitualmente se procede al escrutinio periódico quincenal o semanal en el período de máximo riesgo, durante los tres o cuatro primeros meses postransplante, mediante técnicas de detección de antigenemia o PCR, complementadas con el cultivo viral (19). La detección de viremia se relaciona con el riesgo de desarrollo de la enfermedad y justifica iniciar el tratamiento antiviral. La detección de inclusiones citomegálicas en material histológico, es asimismo, signo de enfermedad invasiva (19).

La infección por CMV se sigue de una disminución de la supervivencia del injerto, lo que se ha relacionado con un incremento de la incidencia de rechazo, derivado del

aumento de la expresión de antígenos de clase II en las células renales (20). Dadas las implicaciones pronósticas que la infección por CMV tiene en la población trasplantada renal, está indicada la administración de tratamiento profiláctico al menos a pacientes considerados con alto riesgo de desarrollo de la enfermedad, como son los expuestos a una primoinfección y los que reciben globulinas antilinfocitarias o anticuerpos monoclonales anti-CD3 como prevención o tratamiento del rechazo (21). Dicha profilaxis puede efectuarse mediante administración aislada, secuencial o combinada de ganciclovir, aciclovir y gammaglobulinas específica frente a CMV durante los tres primeros meses post trasplante (22). El tratamiento de la enfermedad por CMV consiste en la administración de ganciclovir intravenoso, durante dos o tres semanas y en los casos más graves, incluidos aquellos con enumonitis, se asociará gammaglobulina específica. El uso de vacunas con virus atenuados se ha seguido de una reducción de la enfermedad por CMV tras el trasplante (23).

MÉTODO

Participantes

La población de estudio se considera a la totalidad de trasplantados renales con esquema inmunosupresor triple de micofenolato mofetil combinado con ciclosporina A y prednisona con infección por citomegalovirus, atendidos en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período de Mayo de 1990-2003. Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo el tamaño de la muestra fue de 585 de los cuales 36 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión que son los siguientes :

Criterios de Inclusión :

- Pacientes trasplantados renales adultos de ambos sexos
- Pacientes trasplantados renales con tratamiento inmunosupresor con Micofenolato (3 g/d) + Cicloporina (8 mg /kg/d) con ajuste de las dosis por niveles de ciclosporinemia + Prednisona (0,5 mg/kg/d)
- Pacientes trasplantados renales con factores de riesgo:
- Donante (+) en receptor (-)

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con Necrosis Tubular Aguda que requieren apoyo de hemodiálisis:
- Pacientes con diagnóstico histológico de cualquier tipo de rechazo por biopsia renal, antes de resultados de serología para CMV.

- Pacientes trasplantados renales con serología IgM negativo
- Pacientes trasplantados renales con PCR Negativo
- Pacientes con pérdida definitiva de la función del injerto o que hallan fallecido antes del término del estudio.
- Pacientes con necesidad de retiro de cualquier inmunosupresor

Las variables de estudio son :

Independiente :

- Tratamiento inmunosupresor : representada por combinación de MMF + CSA + PDN.
- Edad
- Sexo
- Antecedente epidemiológico

Dependiente :

- Factores de riesgo para infección por CMV
- Complicaciones post trasplante

Instrumento :

En el Anexo No. 1 se encuentra una ficha de recolección de datos de las historias clínicas el cual contiene todas las variables de estudio. Se determinó la edad, el sexo, la causa de insuficiencia renal, la fecha de trasplante, el tipo de donante, los factores de riesgo, el tiempo del trasplante al momento del diagnóstico, el cuadro clínico, PCR Positivo, el tratamiento de la infección por CMV, la sobrevida del injerto, y del paciente y el régimen inmunosupresor.

Procedimiento :

Las fuentes de información fueron las fichas de recolección de datos de las historias clínicas.

El procedimiento de captación de la información fue observacional, se utilizó como análisis estadístico el paquete estadístico SPSS Versión 10.0 y Epi Info 5.0.

Se procedió de la siguiente manera :

- Se revisaron los datos del registro de pacientes de la unidad de trasplante renal.
- Se revisó las historias clínicas
- Se procedió a levantar, información de las historias clínicas a través del llenado de fichas de datos en las cuales se consignaron datos como edad, sexo, tiempo de trasplante, etc.
- Los datos obtenidos se ingresaron a una computadora Pentium III para formar la base de datos y se procedió al análisis estadístico correspondiente.

RESULTADOS

Se revisaron 585 trasplantes renales realizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período de estudio (Mayo 1990 – 2003), en los cuales se diagnosticó 37 pacientes con infección por CMV, encontrándose 17 pacientes hombres (46%) y 20 pacientes mujeres (54%). El grupo etáreo predominante fue de 20 a 49 años con un 43%. El tipo de donante fue cadavérico en 32 pacientes (87%), uno relacionado en 3 pacientes (8%) y uno no relacionado en 2 pacientes (5%). La infección por CMV secundaria fue la predominante con un 65% (Tabla 1).

Se evaluó también en estos pacientes la etiología más frecuente que los llevó a la insuficiencia renal crónica terminal, presentando glomerulopatía primaria 23 pacientes (62%), Nefritis intersticial crónica en 4 pacientes (11%), Diabetes Mellitus en 3 pacientes (8%), Poliquistosis Renal en 2 pacientes (5%), Nefroangioesclerosis en 1 paciente (3%), entre otros. (Tabla 2).

Uno de los factores de riesgo para la infección por CMV fue Donante (+) en Receptor (-) en 1 paciente (3%).

El cuadro clínico predominante fue la fiebre que se encontró en 36 pacientes (97%), seguido de leucopenia/trombocitopenia que se presentó en 24 pacientes (65%), elevación de las enzimas hepáticas en 20 pacientes (54%), nefritis en 15 pacientes (41%), Neumonitis en 2 pacientes (5%), mialgia/artralgia en 1 paciente (3%). El tiempo promedio del trasplante al momento del diagnóstico fue de 0-3 meses que se observó en 24 pacientes (65%).

En lo referente a los exámenes de laboratorio, presentaron serología IgG (+) e IgM 8+) 29 pacientes (78%), la prueba de PCR fue positiva en 73% de los pacientes y no se solicitó este análisis en 24% de los pacientes. Presentaron Rechazo Agudo 87% de los pacientes (Tabla 4).

Las infecciones interrecurrentes se presentaron en 19 pacientes (51%) siendo los más frecuentes: la infección urinaria en 11 pacientes (58%), infección respiratoria en 5 pacientes (27%), Herpes Zoster en 1 paciente (5%), absceso del injerto en 1 paciente (5%) y otitis media aguda en 1 paciente (5%) (Tabla 5).

La sobrevida del injerto fue 1 año 81%, a los 2 años 71%, a los 3 años 63%, a los 4 años 58%, a los 5 años 58%, a los 6 años 58%, a los 7 años 37%. La sobrevida del paciente fue 1 año 89%, a los 2 años 79%, a los 3 años 75%, a los 4 años 75%, a los 5 años 75%, a los 6 años 75%, a los 7 años 75% (Figura 1).

Al momento del diagnóstico los pacientes habían recibido como tratamiento de inducción: Metilprednisolona + Ciclosporina A en 20 (54%), Metilprednisolona + Ciclosporina A + Micofenolato en 5 pacientes (14%), Metilprednisolona + Micofenolato en 4 pacientes (11%), Metilprednisolona + Azatioprina + Ciclosporina A en 4 pacientes (11%), Metilprednisolona + Azatioprina en 2 pacientes (5%), Metilprednisolona + Micofenolato + Anticuerpo Monoclonal Quimérico en 2 pacientes (5%). (Tabla 6).

DISCUSIÓN

La infección por Citomegalovirus se presentó en un 4% de la población con trasplante Renal, lo cual difiere de la literatura mundial que se presenta en un 8 a 32% de los receptores de trasplante renal y su manifestación clínica es alrededor del 8%. Robin (2001), esto se debe a que en nuestro país en estos últimos años recién se ha introducido nuevas técnicas diagnósticas que permite un diagnóstico precoz de la infección por Citomegalovirus.

Los factores de riesgo para la infección por Citomegalovirus en nuestro estudio fueron similares a los reportados por Betts (1977) y COPE (1997) quienes mencionan que el uso de dosis altas de Micofenolato, el uso de Anticuerpos poli-monoclonales y un trasplante renal de donante (+) en receptor (-) favorecen el desarrollo de infección por CMV.

Dentro del cuadro clínico la fiebre constituyó el síntoma más frecuente (97%), el síntoma guía del CMV es la fiebre que puede acompañarse de síntomas como astenia y anorexia, mialgias, artralgias, leucopenia, trombocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas. Kazunari (1997), Vander (1989).

La serología IgG (+) e IgM (+) se encontró en un 78% de los pacientes con infección por CMV, esto concuerda con los estudios de Lorenzo (1998) quien sustenta que se sospecha el diagnóstico del Citomegalovirus con la serología IgM (+) o un incremento mínimo de cuatro veces el título de la IgG y un cuadro clínico compatible. La prueba PCR (+) fue positiva en 73% de los pacientes, ésta es una técnica rápida y semicuantitativa, que permite hacer un diagnóstico precoz y una rápida evaluación del efecto terapéutico.

Vender Berg (1989), Cheuk (1998).

Las infecciones intercurrentes se presentaron en el 51% de los pacientes, siendo las más frecuentes la infección urinaria seguido de las infecciones respiratorias y el Herpes Zoster. La afectación por Citomegalovirus confiere al paciente un estado añadido de inmunosupresión que lo predispone a desarrollar infecciones intercurrentes. Brenner (2000). La sobrevida del injerto al año fue de 81% y a los 7 años fue de 37%, esto debido a que la infección por CMV se asocia con aterosclerosis y disfunción crónica del injerto.

Los pacientes que recibieron como esquema inmunosupresor dosis altas de Micofenolato, presentaron mayor predisposición a desarrollar la infección por CMV, así mismo aquellos que utilizaron anticuerpos policlonales, lo cual coincide con la literatura de Betts (1977) y W.B. Saunders (1999).

CONCLUSIONES

- La infección por Citomegalovirus en trasplante renal ocurre de 8 a 32% a nivel mundial, en nuestro medio constituye el 6% de los trasplantados renales que siguieron una terapia de mantenimiento con micofenolato asociado a otras drogas.
- Ante un cuadro clínico y serología positiva se debe sospechar en infección por citomegalovirus. El cuadro clínico predominante es fiebre (97%), leucopenia/trombocitopenia (65%), elevación de las enzimas hepáticas (54%) y nefritis (41%).
- Existe un alto porcentaje de infecciones intercurrentes que cursan fundamentalmente con Síndrome Febril por lo que es imprescindible la comprobación de la presunción diagnóstica con la serología y la prueba PCR
- La morbilidad mejora con el tratamiento con Ganciclovir
- Se recomienda que ante la sospecha clínica solicitar la prueba de PCR, el tratamiento con Ganciclovir evita la disfunción del injerto y mejora la sobrevida del paciente.

APORTE

Todo nefrólogo que se encuentre involucrado en la monitorización pre, intra y post operatoria, así como en la recuperación de la función renal luego del trasplante, conoce perfectamente que existen dos poderosas fuerzas que deben ser equilibradas: El temor al rechazo agudo por un lado, y la aparición de infecciones oportunistas por el otro, de acuerdo al tipo e intensidad de la inmunosupresión.

Para evitar la aparición de infecciones, necesitamos un estricto seguimiento, tanto del cumplimiento de la terapia como de la aparición de signos y síntomas, así como de la presencia positiva de marcadores virales de infección viral, especialmente para CMV.

El estudio pretende acreditar en un futuro cercano, un pequeño protocolo de detección precoz pre-mórbida de infección por CMV, mediante la revisión correlacionada de las historias clínicas de los trasplantados renales, con su tratamiento inmunosupresor estándar (Micofenolato Mofetil combinado con Ciclosporina A y Prednisona). La finalidad es extrapolar las conclusiones a estudios prospectivos que evitarían, o por lo menos disminuirían la incidencia de leucopenia o infección por CMV en esta población.

No nos arriesguemos a cometer los mismos errores con aquellos pacientes que reciben el mismo esquema triple inmunosupresor. Reparemos más concienzudamente en la serología para CMV, previa al cuadro clínico y mantengámonos alerta solicitando periódicamente, dosaje de inmunoglobulinas (IgM, IgG) y en su negatividad, el PCR. Con estas medidas, mejoraremos notablemente la sobrevida del injerto.

GLOSARIO

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS Y CONCEPTOS

1. **Insuficiencia Renal Crónica Terminal** : Entidad clínica caracterizada por la disminución progresiva e irreversible de la tasa de filtración glomerular, hasta valores de 5-10 ml/min.

2. **Inmunosupresión**: Estado de disminución cuali-cuantitativa de la capacidad de respuesta inmunológica del organismo, ocasionada por la acción de algunos fármacos.

3. **Rechazo agudo**: Es la agresión al injerto renal por parte del sistema inmunológico del receptor, generalmente hasta antes de los seis primeros meses del trasplante.

4. **Alotrasplante**: Es el trasplante de un donante humano hacia un receptor también humano.

5. **Rechazo crónico**: Es la agresión del sistema celular y humoral del receptor hacia el injerto del donante, a partir del sexto mes post trasplante.

6. **Nefropatía crónica del trasplante**: sinónimo de rechazo crónico

7. **Programa Regular de Hemodiálisis** : Terapia crónica de sustitución de la función renal en pacientes con IRCT, caracterizado por sesiones dialíticas, dos o tres veces por semana.

8. **Diálisis peritoneal continuad ambulatoria** : Terapia crónica de sustitución de la función renal caracterizado por infusión a la cavidad peritoneal, de líquido osmóticamente activo.

9. **OKT3:** Es un anticuerpo monoclonal con efecto inmunosupresor que bloquea la generación y función de las células T maduras.

10. **Antígenos clase II :** Antígenos presentes en la membrana celular de los linfocitos T4 responsables del reconocimiento inmunológico.

BIBLIOGRÁFÍA

- Strom, T. Therapeutic approach to organ transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 1176-1181.
- Danovitch, G. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. *Handbook of kidney transplant* 1996; 55-94.
- Andreu, J. et al. Monotherapy with cyclosporine in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1990; 22:2270-2271.
- Noble S. Cyclosporine. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion based formulations (Neoral). *Drugs* 50:924-941; 1995.
- Wahlberg, J. et al. consistent absorption of cyclosporine from a microemulsion formulation assessed instable renal transplant recipients over a one year study period. *Transplantation* 1995; 60:648-652.
- Perico, N. Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat *J. Am. Soc. Nephrol.* 1990; 1:76-83.
- Lanese, D. et al. Sequential agonista activation and site-specific mediation of acute cyclosporine constriction in renal arterioles. *Transplantation* 1994; 58:1371-1378.
- Hricik, D. et al. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation.* 1994; 57:979-989.
- Jabs. K. et Alternative day steroid dosin improves growth with out adversely affecting graft survival o long term graft function. *Transplantation.* 1996; 61:31-36.

- Fryer, J. et al. Steroid related complications in the cyclosporine era. *Clin Transplant*, 1994; 8:224-229.
- Ransom, J. Mechanism of action of mycophenolate Mofetil. *Ther drug Monit.* 1995; 17:681-684.
- Fulton, B. Mycophenolate Mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs.* 1996; 10:17-84
- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebocontrolled of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *The Lancet* 1995;345:1321-1325.
- Braun, W. Long-Term complications after renal transplantation. *Kidney Int.* 1990;37:1363-1378.
- Cohen, J. et al. Infections complications after renal transplantation. *Kidney Transplantation.* 1994; 364-386.
- Rubin, R. Infections disease complications of renal transplantations. *Kidney Int.* 1993; 44:21-306.
- Moreno, A. Infecciones oportunistas en pacientes con trasplante renal. *Nefrología.* 1996; 16:291-306.
- Ljungman, P. Definitions of CMV infections and disease. *Elsevier*, 1993:233.
- Stagno, S. et al. Cytomegalovirus infections. *Am. Pub. Health Assoc.* 1989:321.
- Van Dorp, W et al. Cytomegalovirus directly enhances MHC class I and intracellular adhesión molécula-1 expression on cultures proximal tubular epitelial cells. *Transplantation* 1993; 55:1367-1371.
- Pouteil-Noble, C. et al. Cytomegalovirus infections and etiological factor for rejection? *Transplantation* 1993;55:851-857.
- Patel, R. et al. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Transplantation* 1996;61:127-129.
- Dunn, D. et al. Treatment of inactiva cytomegalovirus disease in solid organ transplant patient with ganciclovir. *Transplantation* 51:98-106,1991.

ANEXOS

ANEXO N° 1

Inmunosupresión con esquema triple de Micofenolato Mofetil combinado con Ciclosporina y Prednisona, para el tratamiento antirrechazo del trasplante renal y su relación con la infección

PACIENTE:

No. SECUBO: _____

SEXO: _____ EDAD: _____

ETIOLOGÍA DE LA IRCT: _____

FECHA DEL TRASPLANTE: _____

TIEMPO DEL TRASPLANTE AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO: _____

TIPO DE DONANTE: _____

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CMV:

1. Receptor (Positivo () Negativo ()) Donante: Positivo () Negativo ()

2. Tipo de donante: Vivo () Relacionado () No ()

3. Donante de Muñecas: Si () No ()

4. Donante de Mucosas: Si () No ()

INFECCIÓN POR CIROMEGALOVIRUS:

1. Prueba PCR: Positivo () Negativo ()

2. Serología: IgG () IgM ()

3. Cuento (U/ml): _____

4. Tratamiento del CMV: Casístico () No Casístico ()

5. Infección: Primaria () Secundaria ()

6. Tratamiento sintomático: Si () No ()

7. Infección ocular: Si () No ()

SUPERVIVENCIA DEL INJERTO: _____

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE: _____

INDICACIÓN (INDICACIÓN PRIMARIA):

1. Infección

2. Muñecas

Tabla 1. Distribución de 37 pacientes con Trasplante renal e Infección por CMV según Género, Grupo étnico, Tipo de donante e Infección primaria o secundaria. HNERM – ESSALUD

CARACTERÍSTICAS	Nº	%
Género		
Hombre	17	46
Mujer	20	54
Subgrupo étnico		
<19 años	6	16
20 a 49 años	16	43
> 50 años	15	41
Tipo de Donante		
Cadáverico	32	87
Vivo no relacionado	2	5
Vivo Relacionado	3	8
Infección		
Primaria	13	35
Secundaria	24	65

Tabla 2. Distribución de 37 pacientes con Trasplante renal e Infección por CMV según etiología de la IRCT. HNERM - ESSALUD

Diagnóstico	Nº	%
Glomerulopatía primaria	23	62
Diabetes mellitus	3	8
Nefroangioesclerosis	1	3
Nefritis intersticial crónica	4	11
TBC renal	1	3
Poliquistosis renal	2	5
Malformación congénita	1	3
No especificada	2	5
TOTAL GENERAL	37	100

Tabla 3. Factores de riesgo para Infección por CMV. HNERM – ESSALUD

Factor de Riesgo	SI (%)	NO (%)
Donante (+) Receptor (-)	1 (3)	36 (97)

Tabla 4. Distribución de 37 pacientes con Trasplantes renal e infección por CMV según cuadro clínico, momento del diagnóstico, serología, antigenemia, tratamiento y rechazo agudo. HNERM – ESSALUD

Inmunosupresión con esquema triple de Micofenolato Mofetil combinado con Ciclosporina y Prednisona, para el tratamiento antirrechazo del trasplante renal y su relación con la infección

CARACTERÍSTICAS	Nº	%
Cuadro Clínico		
Fiebre	36	97
Leucopenia/Trombocitopenia	24	65
Hepatitis	20	54
Nefritis	15	41
Mialgia/Artralgia	1	3
Retinitis	1	3
Neumonitis	2	5
Momento del Dx post trasplante		
0 – 3 meses	24	65
> 3 meses – 1 año	8	22
> 1 año	5	13
Serología		
IgG (+) IgM (+)	29	78
IgG (+) IgM (-)	8	22
Prueba PCR		
Positivo	27	73
Negativo	1	3
No solicitado	9	24
Tratamiento CMV		
Con Ganciclovir	31	84
Sin Ganciclovir	6	16
Rechazo Agudo		
SI	32	87
NO	5	13

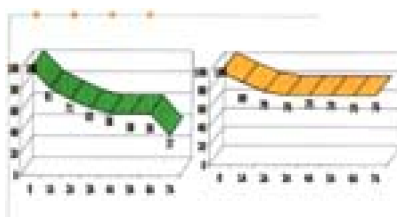
Tabla 5. Distribución de 37 pacientes con Trasplante renal e Infección por CMV según presencia de Infecciones intercurrentes. HNERM – ESSALUD

INFECCIÓN INTERCORRENTE	Nº	%
Infección urinaria	11	58
Infección respiratoria	5	27
Absceso del injero renal	1	5
Herpes zoster	1	5
Otitis media aguda	1	5
No infección intercorrente	18	49

Tabla 6. Distribución de 37 pacientes con Trasplante renal e Infección por CMV según Tratamiento Inmunosupresor. HNERM – ESSALUD

TTO. INMUNOSUPRESOR	Nº	%
Inducción		
MP – CyA	20	54
MP – AZA	2	5
MP – MMF – BASILIXIMAB	2	5
MP – MMF	4	11
MP – CyA – MMF	5	14
MP – AZA – CyA	4	11
Mantenimiento		
CyA – PDN – MMF	37	100%

Curvas de sobrevida del injerto y del paciente:



TEXTO COMPLETO EPUB

Descargar texto completo en formato EPUB en la dirección:

http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2003/ramirez_ae/epub/ramirez_ae.epub