



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v9i1>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

*Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección
de citomegalovirus post trasplante renal*

*Risk factors and prophylactic treatment in pediatric patients due to
cytomegalovirus infection after renal transplantation*

*Fatores de risco e tratamento profilático em pacientes pediátricos por infecção por
citomegalovírus após transplante renal*

Daniela Carolina Ramírez Jaramillo ^I
daniela.ramirez@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1130-139X>

Maria Isabel Herrera Jaramillo ^{II}
mherrera@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-8776-553X>

Correspondencia: daniela.ramirez@est.ucacue.edu.ec

***Recibido:** 29 de abril de 2023 ***Aceptado:** 28 de mayo de 2023 * **Publicado:** 01 de junio de 2023

- I. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.
- II. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post
trasplante renal

Resumen

Introducción: El citomegalovirus es uno de los principales agentes patógenos responsables de la morbimortalidad en la población pediátrica tras haber sido sometidos a un trasplante renal. La infección por citomegalovirus (CMV) representa una de las complicaciones más frecuentes a estos pacientes y su gravedad dependerá del estado inmunológico contra el virus entre el donante y el receptor; los niños por lo general, presentan inmunosupresión luego de haber recibido un trasplante de riñón, por lo que un adecuado tratamiento preventivo puede ser de mucha ayuda para estabilizar la salud de estos pacientes y así evitar secuelas o complicaciones a largo plazo.

Objetivo: Describir los principales factores de riesgo y el tratamiento profiláctico adecuado en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus tras un trasplante renal.

Metodología: La presente investigación tiene como diseño de estudio una revisión bibliográfica de tipo narrativa mediante la recopilación de artículos científicos obtenidos de bases de datos tales como en un intervalo de tiempo entre 2018 – 2023, mediante los correspondientes criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: El estado inmunológico, la serología del receptor y del donante y la edad del receptor fueron parte de los varios factores de riesgos encontrados. Por otro lado, los fármacos valganciclovir y ganciclovir fue el tratamiento profiláctico de elección para niños post trasplante de elección, demostrando una significancia relativa para evitar secuelas a largo plazo y así evitar la morbimortalidad en la población pediátrica.

Palabras Claves: citomegalovirus; pediátricos; trasplante renal; tratamiento profiláctico; factores de riesgo.

Abstract

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is one of the main agents responsible for morbidity and mortality in the pediatric population after having undergone kidney transplantation. Cytomegalovirus infection represents one of the most frequent complications in these patients and its severity arose from the immune status against the virus between the donor and the recipient; Children generally present immunosuppression after receiving a kidney transplant, so adequate preventive treatment can be very helpful to stabilize the health of these patients and thus avoid sequelae or long-term complications.

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

Objective: To describe the main risk factors and the appropriate prophylactic treatment in pediatric patients due to cytomegalovirus infection after a kidney transplant.

Methodology: The present investigation has as a study design a narrative bibliographic review through the compilation of scientific articles obtained from databases in a time interval between 2018 - 2023, through the corresponding inclusion and exclusion criteria.

Results: Impermeable status, recipient and donor serology, and recipient age were among the various risk factors found. On the other hand, the drugs valganciclovir and ganciclovir were the prophylactic treatment of choice for post-transplant children, demonstrating a relative significance to avoid long-term sequelae and thus avoid morbidity and mortality in the pediatric population.

Keywords: cytomegalovirus; pediatric; kidney transplant; prophylactic treatment; risk factor's.

Resumo

Introdução: O citomegalovírus (CMV) é um dos principais agentes responsáveis pela morbidade e mortalidade na população pediátrica após o transplante renal. A infecção por citomegalovírus representa uma das complicações mais frequentes nesses pacientes e sua gravidade decorre do estado imunológico contra o vírus entre o doador e o receptor; As crianças geralmente apresentam imunossupressão após o transplante renal, portanto, o tratamento preventivo adequado pode ser muito útil para estabilizar a saúde desses pacientes e, assim, evitar sequelas ou complicações a longo prazo.

Objetivo: Descrever os principais fatores de risco e o tratamento profilático adequado em pacientes pediátricos por infecção por citomegalovírus após transplante renal.

Metodologia: A presente investigação tem como desenho de estudo uma revisão bibliográfica narrativa através da compilação de artigos científicos obtidos a partir de bases de dados num intervalo de tempo compreendido entre 2018 - 2023, mediante os respetivos critérios de inclusão e exclusão.

Resultados: Impermeabilidade, sorologia do receptor e doador e idade do receptor foram alguns dos fatores de risco encontrados. Por outro lado, as drogas valganciclovir e ganciclovir foram o tratamento profilático de escolha para crianças pós-transplante, demonstrando uma relativa importância para evitar sequelas em longo prazo e, assim, evitar morbidade e mortalidade na população pediátrica.

Palavras-chave: citomegalovírus; pediátrico; transplante de rim; tratamento profilático; Fatores de risco.

Introducción

El citomegalovirus (CMV) es uno de los principales patógenos virales que aparece en la población pediátrica como consecuencia de haber sido sometidos a un trasplante renal, y que se instaura mayormente en pacientes inmunocomprometidos. La infección por citomegalovirus representa es una de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y su gravedad dependerá del estado inmunológico contra el virus entre el donante y el receptor. Los infantes luego de haber sido sometidos un trasplante renal, presentan efectos inmunológicos deficientes (inmunosupresión), por lo que un adecuado tratamiento preventivo puede ser de mucha ayuda para estabilizar la salud de estos y así evitar secuelas o complicaciones de salud a largo plazo que puedan ser irreversibles junto con la morbimortalidad del infante (1,2).

Este tipo de infecciones aparece durante el primer año post trasplante renal lo que traerá un deterioro de salud significativo para el paciente y presentando consigo complicaciones directas e indirectas sobre el infante y el injerto (3). La situación de riesgo más evidente en estos trasplantes es la discordancia o combinación serológica entre donante y el receptor debido a que el receptor no presenta la inmunoglobulina G para CMV, siendo este un receptor negativo (R-) y que recibe el órgano de un donante IgG para CMV positivo (D+). (4,5).

La tratamiento profiláctico ideal para la infección por citomegalovirus tras un trasplante renal en la población pediátrica se basa en el uso de fármacos antivirales para control y prevención de la misma, de los cuales los principales a conocer son valganciclovir y ganciclovir, quienes han presentado gran eficacia y buenos resultados para este tipo de infecciones; es primordial tener en cuenta las características específicas de cada paciente y valorar el estado de inmunosupresión del niño que ha recibido el trasplante (6,7).

La finalidad de esta investigación consiste en conocer los principales factores de riesgo precedentes a la infección por citomegalovirus post-trasplante en pacientes pediátricos, ya que al ser una de las infecciones más prevalentes en estas situaciones, se puede indagar con mayor énfasis en este punto y proponer una revisión exhaustiva del tema, así como también se requiere conocer el manejo profiláctico para salvaguardar la vida esta población vulnerable y prevenir complicaciones a largo plazo debido a este virus.

Metodología

Diseño del estudio: Revisión bibliográfica tipo narrativa.

Para la ejecución de la siguiente revisión bibliográfica se realizarán tablas con sus títulos y enumeración correspondientes. Como criterios de inclusión se tomará en cuenta artículos originales de revistas y editoriales científicas de libre acceso en un periodo comprendido entre 2018 - 2023, artículos indexados de revistas científicas, revisiones bibliográficas y artículos disponibles en el idioma español e inglés. Por otro lado, se excluirán artículos con escasa información acerca del tema, artículos incompletos, libros, tesis doctorales, libros, artículos con acceso restringido y artículos publicados antes del 2018. Para la obtención de los artículos, se empleará el uso de palabras claves como “infección por citomegalovirus”, “factores asociados” en combinación con “tratamiento preventivo”, “fisiopatología”, “importancia”, “fármacos”, aplicadas en el contexto MeSH y DeCS, además se hará uso de los operadores booleanos “Or” y “And”. Para una mejor la obtención de información, se recopilarán artículos científicos en base a la literatura provenientes de revistas médicas indexadas en editoriales como Scopus, Scielo y Elsevier, así como el uso de los principales motores de búsqueda PubMed y Science Direct.

Desarrollo del trabajo

El citomegalovirus (CMV) es conocido como un herpesvirus que puede ser transmitido de madre a hijo durante el embarazo por vía perinatal, mediante actividad sexual, además esta infección puede ser transmitida por medio de trasplante de órganos, transfusión sanguínea, o causada por una reactivación latente del virus en receptores seropositivos (10,11). Este virus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, causando un gran número de infecciones oportunistas y enfermedades graves en receptores de trasplante renal (8,9).

El citomegalovirus (CMV) ha desarrollado una variedad de mecanismos para persistir y reproducirse, evitando la respuesta inmunitaria del huésped al inhibir las respuestas antivirales y aumentar la inflamación local. En los estudios realizados por Siddiqui WA, Salmi IA, Jha A, Pakkyara A, et al, se evidenció que la disfunción inmunológica tiene un impacto negativo sistema inmune innato, como la alteración en la funcionalidad de las y los macrófagos tisulares, así como en los componentes adaptativos, como las respuestas de las células T citotóxicas (10).

Además, se ha demostrado que el CMV modula las vías de señalización reguladas por los receptores tipo toll y promueve la senescencia acelerada de las células T. Se cree que estos efectos

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

inmunomoduladores, que persisten a lo largo del tiempo, son la base de las consecuencias negativas atribuidas al CMV (12).

Recientes investigaciones indican que la prevalencia e incidencia de la infección por CMV en pacientes pediátricos con trasplante renal varían de acuerdo a ciertas determinantes como la residencia o el área geográfica en la que se encuentra el receptor, riesgo que el huésped posee, el manejo para la previsión del virus y las prácticas para su determinación determinar (11, 12). Rojas-Contreras C, De la Cruz-Ku G, Valcarcel-Valdivia B indican que el porcentaje de infantes trasplantados con que llegan a poseer la infección por CMV oscila entre un 50% a 80% (12).

En el 2012, la Red de Obtención y Trasplante de Órganos/Registro Científico de Trasplantes (OPTN/SRTR) en su reporte anual de datos, evidenció que hubo un incremento de infección por citomegalovirus en pacientes pediátricos que recibieron trasplante renal, siendo estos más probables que los receptores sean seronegativos para CMV que los adultos (62,7 %) (24). Por otro lado, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), dentro de su estudio de trasplantes y donaciones del año 2015, demuestra que el país que ha realizado el mayor número de trasplantes a nivel mundial es España desde hace 24 años, alcanzando 39,7 por millón de población. También se ha registrado un total de 4769 pacientes pediátricos trasplantados en 2015, con máximos de actividad en trasplante renal, debido a enfermedad renal crónica (2,905), hepático (1,162) y pulmonar (294) (11).

Fisiopatología del citomegalovirus

Este virus ingresa a las células del hospedador fusionando su envoltura con la membrana de la célula o por medio de fagocitosis y, al igual que otros virus, luego de su resolución en infección aguda, continuará presente en todos los tejidos del cuerpo gracias a diversos mecanismos que le permitirán evadir al sistema inmune del hospedador. Por lo tanto, los mecanismos más importantes que impedirán el contacto directo con las defensas del hospedador son: la capacidad del virus para regular una baja expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, lo que no permitirá que sea reconocido por los linfocitos T citotóxicos, entre otros mecanismos secundarios (13,14),

La principal reserva del CMV son los leucocitos, específicamente las células CD13, aunque el ADN de replicación viral ha sido encontrado mayormente en monocitos, células dendríticas, megacariocitos y células progenitoras mieloides de la médula ósea (17). La seroprevalencia difiere con la etnia, edad,

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

raza y se relaciona de manera inversa con el nivel socioeconómico demostrando altas tasas de incidencia en África y países asiáticos en vías de desarrollo (18,19).

Infección por citomegalovirus post trasplante

El trasplante renal es considerado el tratamiento más efectivo en niños con enfermedades renales crónicas. Los fármacos usados para evitar el rechazo del trasplante renal afectan al sistema inmunitario, predisponiendo a los pacientes pediátricos a infecciones oportunistas, ya sean bacterias, hongos o virus, en particular por citomegalovirus (CMV), Aproximadamente, el 40 y 90% de las personas con condicionadas a ser seropositivos para citomegalovirus, y la infección primaria aparece durante la niñez (15,16,17).

En relación con los adultos (35 – 40%), el 59 al 67% de los niños son seronegativos antes del trasplante renal, siendo esta población la que presenta un alto riesgo de infecciones por CMV primaria, y esta población tiende a responder adecuadamente a los antivirales. Un gran porcentaje de niños desarrollan la infección por CMV durante el primer año después de haber recibido trasplante renal (18,19).

Factores de riesgo post trasplante

El componente inmunitario y serológico de CMV es un factor clave de riesgo para la adquirir la infección y/o enfermedad como tal. Pacientes con trasplante renal seronegativos para el virus (R-) que obtuvieron el riñón de un donante seropositivo para citomegalovirus (D+) tienen una prevalencia mucho mayor de infección, mientras que le sigue los trasplantados seropositivos (R+) para este herpesvirus, independiente de cual sea el estado serológico del que brinda su riñón (D±), y finalmente los pacientes trasplantados seronegativos para citomegalovirus que obtienen el injerto de un donante seronegativo (D-/R-) para dicho virus. por lo tanto, podríamos decir que el principal factor de riesgo por infección de CMV post trasplante renal son los estados serológicos del donante y del receptor (20). En la **Tabla 1** se clasificarán a los pacientes pediátricos según su serología en riesgo alto, moderado y bajo riesgo:

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

Tabla 1. Clasificación serológica del receptor y donante para infección por CMV

Estado serológico	Riesgo	Prevención
Donante seropositivo y receptor seropositivo (21)	Alto	Profilaxis con antivirales – valganciclovir y ganciclovir (en 70,000 casos mostraron efectividad).
Receptor seropositivo e independiente estado serológico del donante (21)	Intermedio	
Donante seronegativo y receptor seronegativo (21).	Bajo	

Autor: Daniela Carolina Ramírez Jaramillo

Existen covariables del tiempo en relación al diagnóstico que se presentan como factores de riesgo importantes para infección por CMV, entre ellas están la neutropenia y leucopenia post trasplante de riñón que incluye el hipersplenismo preexistente, supresión de la médula ósea inducida por medicamentos, infecciones virales, malignidad posterior al trasplante y citopenia autoinmune (22).

La infección por CMV también presenta factores de riesgo clínicos que se relaciona con los resultados de las covariables del tiempo como: enfermedad renal en estadio final (diabetes mellitus tipo I, gran cantidad de quistes en el riñón, esclerosis glomerular focal y segmentaria, enfermedad reumatológica, entre otras), rechazo agudo, reducción de la tasa de filtración glomerular, enfermedad que invade los tejidos (úlceras gastrointestinales, hepatitis, neumonía y retinopatía) de nueva aparición como causa de insuficiencia renal (23). Otras situaciones de riesgo son el tipo de donante, es decir si está vivo o es difunto; tiempo de la isquemia si es menor o mayor a 24 horas; cantidad de creatinina del donante menos o más de 1.5 mg/dl; tiempo de diálisis peritoneal en meses; resultados de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) AB menores o mayores a 3; el panel de anticuerpos reactivos mayor o menor a 80%, (24).

En el estudio de Paulsen G, Cumagun P, Mixon E, Fowler K, Feig, et al, se incluyeron, en cambio variables demográficas como factor de riesgo para CMV post trasplante renal, entre las cuales destacan: sexo masculino, pacientes menores de 7 años (edad), predominio por la raza afroamericana e hispanos, etnia y situación geográfica (25).

Por otro lado, Al Mana H, Yassine HM, Younes NN, Al-Mohannadi A, et al, en su investigación realizada en el 2019, indica que existen factores de riesgo relacionados a fármacos inmunosupresores

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

los cuales los divide en dos grupos: por inducción como son la globulina antimircocítica (ATG), uso de alemtuzumab, muromonab-CD3, rituximabm y basiliximab; y agentes de mantenimiento como: micofenolato de mofetilo (MMF), azatioprina (AZA), corticoesteroides como la prednisona y metilprednisolona y ciclosporinas (26).

Tabla 2. Principales factores de riesgo de infección por citomegalovirus tras trasplante renal y su prevalencia.

Factores de riesgo	Descripción	Prevalencia	Autor
Serológicos	Donante seropositivo y receptor seropositivo/ donante seropositivo y receptor seronegativo.	Alta	Harshman L, et al. (21)
	Receptor seropositivo e independiente estado serológico del donante	Intermedia	Harshman L, et al. (21)
	Donante seronegativo y receptor seronegativo	Baja	Harshman L, et al. (21)
Covariables del tiempo de diagnóstico	Leucopenia Neutropenia	Baja	Hibberd P, et al. (22)
Clínicos	Enfermedad renal en estadio final (diabetes mellitus tipo I, esclerosis glomerular focal. Rechazo agudo. Reducción de la tasa de filtración glomerular. Enfermedad que invade los tejidos (úlceras gastrointestinales, hepatitis, neumonía y retinopatía).	Intermedia	Zhang Y, et al. (23)

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

Demográficas	Sexo (masculino). Edad (menores de 7 años). Raza (blancos y afroamericanos). Etnia. Situación geográfica.	Baja	Paulsen G, et al. (25)
Terapia inmunosupresora	<i>Agentes de inducción:</i> ATG, alemtuzumab, muromonab-CD3, rituximabm y basiliximab.	Intermedia	Al Mana H, et al. (26)
	<i>Agentes de mantenimiento:</i> MMF, AZA, prednisona y metilprednisolona y ciclosporinas.		
Otros	Tipo de donante (vivo o fallecido). Tiempo de la isquemia (menor o mayor a 24 horas). Cantidad de creatinina del donante (menos o más de 1.5 mg/dl). Tiempo de diálisis peritoneal (en meses). Resultados de HLA (menores o mayores a 3). Panel de anticuerpos reactivos (mayor o menor a 80%,)	Intermedia	Ferrés M, et al. (24)
AGT: globulina antimicrobica MMF: micofenolato de mofetilo AZA: azatioprina HLA: antígenos leucocitarios humanos			

Autor: Daniela Carolina Ramírez Jaramillo

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

Tratamiento profiláctico

Para la prevención de la infección por CMV post trasplante renal es necesario el planteamiento de tres medidas estratégicas importantes: tratamiento profiláctico universal dirigido a aquellos pacientes pediátricos que han sido trasplantados, profilaxis dirigida a pacientes pediátricos con alto riesgo, es decir receptores seropositivos (R-) y donantes seropositivos (D+), y tratamiento precoz ante la detección de citomegalovirus, aunque este no presente síntomas (21).

Un tratamiento profiláctico dirigido implica considerar a aquellos pacientes con un alto riesgo de inducción o rechazo y de inmunosupresión teniendo en cuenta la serología del órgano trasplantado; la profilaxis dirigida o universal puede ser corta (una o dos semanas) o larga (tres meses a 1 año) (28). El tratamiento anticipado o profiláctico en pacientes pediátricos y pacientes adultos no varía en lo absoluto, y para disminuir el riesgo de enfermedad se debe considerar administrar antivirales o inmunoglobulinas intravenosas a los pacientes con mayor riesgo, y realizar un control rutinario de la viremia para empezar el tratamiento inmediatamente que se detecta el virus (29).

Una profilaxis precoz propone la administración de medicamentos antivirales a determinados pacientes pediátricos antes de que se presente la enfermedad, pero esto dependerá de datos analíticos o clínicos que sean capaces de identificar un subgrupo de pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad en el momento donde la administración antiviral presente una eficacia máxima para retener o impedir a la infección (11,28).

Existen dos medidas preventivas de gran importancia para la infección por citomegalovirus en pacientes pediátricos trasplantados:

- Como primera estrategia se trataría de reducir el riesgo de adquisición o reactivación del CMV por medio del manejo adecuado del estado serológico del paciente y transfusiones sanguíneas donde se utilizan conservantes sanguíneos y donantes seropositivos, para que de esta manera se pueda reducir el riesgo de infección en un alto porcentaje, sin embargo, la escasez de donantes sería uno de los principales problemas para llevarla a cabo (18).
- Segundo, es posible inducir la protección inmunológica por medio de vacunaciones a pacientes que son seronegativos, y finalmente inmunoprofilaxis pasiva mediante el uso de inmunoglobulinas intravenosas e hiperinmunes anti-CMV, debido a que estas logran reducir la incidencia de la infección por citomegalovirus (29).

Es importante tener en cuenta que el inicio de la profilaxis universal debe realizarse luego de 10 a 15 días post trasplante y su duración es de aproximadamente 3 a 6 meses, en algunos casos. La extensión

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

de los plazos se ha privilegiado en los pacientes con alto riesgo y riesgo intermedio de enfermedad por CMV como se puede observar en la **Tabla 3**, en especial los receptores negativos con donantes positivos, en segundo lugar, los receptores positivos con donantes positivos o negativos. particularmente si éstos son sometidos terapia inmunosupresora agresiva como el uso de anticuerpos anti linfocitarios, y a los receptores de trasplante de pulmón e intestino. La principal ventaja de la profilaxis universal es la reducción de la enfermedad por CMV (29).

Tabla 3. Recomendaciones según protocolos estandarizados para la profilaxis y vigilancia según el tipo serológico del donante y receptor.

Autor	Categorías de riesgo	Recomendaciones	Vigilancia
Harshman L, et al. (21)	Alto riesgo	Seis meses de profilaxis	Mediante exámenes
Harshman L, et al. (21)	Riesgo intermedio	Tres meses de profilaxis	complementarios como PCR cuantitativa/mes hasta 12 meses luego de recibir profilaxis.
Harshman L, et al. (21)	Bajo riesgo	Seguimiento clínico	No reciben vigilancia.

PCR: Proteína C reactiva

Autor: Daniela Carolina Ramírez Jaramillo

Antivirales e inmunoglobulinas

Dentro de los antivirales más usados para la profilaxis contra la infección por CMV, podemos destacar al ganciclovir y valganciclovir, los mismos que permiten reducir en gran proporción la morbilidad de los pacientes pediátricos. El valganciclovir en niños, se indica únicamente la terapia preventiva en edades de 4 meses hasta 6 años (29).

Después de la administración, este fármaco es trasladado desde el intestino hacia el torrente sanguíneo por medio del transportador de péptidos intestinales (PEPT1), para posteriormente ser hidrolizado de valacicloviras a ganciclovir que se libera en el torrente sanguíneo (28).

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

El ganciclovir ingresará a las células infectadas por CMV para posteriormente ser fosforilado, primero por una proteína cinasa viral y luego por las cinasas celulares del huésped en el resto activo: trifosfato de ganciclovir (29). Como tercera opción de tratamiento preventivo encontramos al aciclovir que, en comparación con sus familiares no produce el efecto deseado para combatir la infección por CMV, sin embargo, este fármaco puede ser una buena opción en casos de intolerancia o resistencia al ganciclovir o valganciclovir, lo que se puede observar en la **Tabla 4** (27,30).

Una inmunoglobulina como tratamiento preventivo para este tipo de infecciones que aún se encuentra en estudio es la megalotect, la cual ha demostrado una alta eficacia como profilaxis ante la presencia de síntomas en la infección por CMV para aquellos pacientes que han sido expuestos a una terapia inmunosupresora, en especial pacientes pediátricos que han recibido un trasplante de órgano sólido (SOT) (27).

Tabla 4. Opciones de tratamiento para pacientes pediátricos con CMV post trasplante renal

Autor	Fármacos	Forma de administración	Posología	Duración del tratamiento	Efectos adversos
		Mecanismo de acción			
Paulsen G, et al. (25)	Valganciclovir	<ul style="list-style-type: none"> Oral Medicamento que puede convertirse en ganciclovir cuando interactúa con ciertos componentes del cuerpo inhibiendo la replicación del CMV. 	Dosis: 7-14 mg/kg/día <i>Ajuste de dosis según la función renal.</i>	De 3 meses a 6 meses	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, alteraciones gastrointestinales.
Paulsen G, et al. (25)	Ganciclovir	<ul style="list-style-type: none"> Oral/Intravenoso Medicamento capaz de inhibir la replicación de 	Dosis: 5 mg/kg en 2 dosis/día.	Varía según el protocolo de la	Neutropenia, anemia, trombocitopenia,

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

		manera directa del citomegalovirus.	<i>Ajuste de dosis según la función renal.</i>	institución médica	alteraciones gastrointestinales.
Al Mana H, et al. (26)	Aciclovir	<ul style="list-style-type: none"> • Oral/Intravenoso/Tópico. • Permite la inhibición de la mayoría de los virus del herpes, pero con menos proporción el CMV. 	Dosis: 20 mg/kg en 3 dosis/día. <i>Ajuste de dosis según la función renal</i>	2 a 3 semanas	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash.
Iida T, et al. (27).	Megalotect (Inmunoglobulinas con anticuerpos contra citomegalovirus)	<ul style="list-style-type: none"> • Intravenoso 	Dosis: 1 ml por kg/peso 3 veces al día.	2 a 3 semanas	Inmunosupresión, cefalea, náuseas, vómitos.
CMV: Citomegalovirus					

Autor: Daniela Carolina Ramírez Jaramillo

Según las investigaciones de Zhao W, et al, demuestra que la terapia profiláctica de elección recae en dos antivirales (valganciclovir y ganciclovir) y una inmunoglobulina (megalotect) (18), aunque por otro lado, según el pautas elaboradas por un consenso internacional sobre el manejo del citomegalovirus, recomienda que ambos antivirales sean tratamientos de primera y segunda línea para países en vías de desarrollo debido al costo elevado que conlleva adquirir estos medicamentos, además de producir una gran cantidad de efectos adversos (30).

La eficacia y seguridad de la profilaxis para la infección causada por el citomegalovirus varía según distintos estudios evaluados, sin embargo, la gran mayoría adjunta que el fármaco más eficaz y de

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

primera línea recomendado es el valganciclovir en pacientes pediátricos con trasplante renal. Por otro lado, la eficacia y seguridad del ganciclovir ha sido evaluada en menor cantidad pero demostró un 55% menos que el valganciclovir, y aciclovir no demostró una eficacia considerable para la infección temprana por CMV, lo que podemos observar en la **Tabla 5** (30).

Tabla 5. Eficacia, seguridad, ventajas y desventajas del tratamiento profiláctico para pacientes pediátricos con CMV post trasplante renal

Fármaco	Eficacia	Seguridad	Ventajas	Desventajas
Valganciclovir (oral)	Alta	Presenta menos efectos adversos que el ganciclovir	Su administración oral hace que sea menos invasiva para el paciente pediátrico.	Cumplimiento estricto del medicamento por vía oral, no adecuado para pacientes con problemas gastrointestinales y lactantes (26).
Ganciclovir (parenteral)	Intermedia	Puede causar efectos adversos como neutropenia y trombocitopenia	Su administración intravenosa es más conveniente para infantes con problemas gastrointestinales.	Puede ser muy invasivo y traumático, importante monitorizar los niveles sanguíneos (28).
Aciclovir (parenteral)	Baja (reduce el mínimamente el riesgo de infección por CMV)	Muy bien tolerado	Puede administrarse intravenosa y no produce mayores efectos adversos.	Menor eficacia en comparación con los dos antivirales anteriores, la dosis y frecuencia de administración puede variar seguido (19).
Sin profilaxis	Baja	N/A	Ningún tratamiento adicional	Mayor riesgo de infección por CMV y complicaciones a largo plazo (19).

Autor: Daniela Carolina Ramírez Jaramillo

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

Conclusiones

Podemos concluir que, es importante tener en cuenta el alto riesgo de infección por CMV en niños que han recibido un trasplante renal, ya que este virus puede afectar de manera significativa al receptor, debido a que el estado inmunológico del infante se encuentra en descenso, y es por ello que al ser una población sumamente afectada, con una tasa de morbi-mortalidad elevada, deben ser evaluados y conceptualizados los factores de riesgo más importantes para tener en cuenta ante una posible infección de este herpes virus. E

Es por ello que mediante la presente investigación se demostró que los factores de riesgo pueden estar divididos en diferentes categorías según el estado serológico del paciente, la clínica, la demografía, entre otros, siendo los más importantes la asociación entre el receptor y el donante, ya que, se demostró que aquellos pediátricos receptores seropositivos que han recibido el riñón de un donante seronegativo, tienen un riesgo relativamente alto en comparación con los demás tipos serológicos, así como también entre los factores demográficos más susceptibles están niños menores de 7 años y que sean de sexo masculino.

Por otro lado, debemos de tener en cuenta que, un manejo cuidadoso y una vigilancia estrecha, incluyendo la prevención y el tratamiento adecuado, son fundamentales para reducir el riesgo y minimizar las complicaciones asociadas con la infección por CMV en este grupo de pacientes. El tratamiento de la infección por CMV en niños trasplantados renales generalmente incluye antivirales que inhiben la replicación del virus y que entre los más importante se encontraban el valganciclovir y ganciclovir, que son la terapia de elección según consensos para el tratamiento de la infección por CMV, siendo el valganciclovir el más eficaz, sin embargo, se resaltaba que uso podría causar varios efectos adversos, y su alto costo era un impedimento para la adquisición del mismo en países subdesarrollados.

También se evidencio el uso de una inmunoglobulina para combatir esta infección, no obstante, no está del todo recomendada por escasa información y su poco uso en pacientes pediátricos, así como también, aún no se ha evaluado el riesgo-beneficio de este fármaco como tratamiento profiláctico.

Dedicatoria

El presente trabajo de investigación va dedicado principalmente a mis queridos padres, Yofre Ramírez y Mariana Jaramillo, y a mi adorada tía, Livia Jaramillo, ya que, sin su apoyo incondicional,

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

no hubiese logrado cumplir mis metas y son el pilar fundamental de mi vida, a ellos les debo absolutamente todo lo que tengo y todo lo que he logrado.

A mi preciada hermana, Samantha Ramírez, por ser mi mejor amiga y mi compañera, por ser la persona que más confió en mi y la que siempre me incentivaba a seguir adelante.

A mis mascotas, Cassie, Nisha y Luna por ser un pedazo de felicidad y luz en mi vida, acompañándome en mis noches de estudio, y por ser mis ángeles de la guarda en todo momento.

Y sin dejar atrás a toda mi familia por confiar en mí, a mis abuelos, tíos, e incluso amigos, quienes me permiten ahora ser parte de su orgullo.

Agradecimiento

Quiero agradecer principalmente a mi universidad por haberme ayudado en todos estos años de estudio, a formarme como profesional de tercer nivel, así como también, agradezco a mis padres y hermana que siempre fueron participes de todo este proceso y por siempre brindarme su apoyo incondicional.

Gracias a mi novio, Andrés Guevara, por siempre creer en mí y por permanecer a mi lado en todo momento durante la gran parte de mi formación académica. Y finalmente gracias a mis mascotas por ser también un apoyo emocional inmenso y por ser mi felicidad en mis arduas noches de estudio.

Este nuevo logro para mí es realmente un gozo y una de las muchas metas que faltan por cumplir; he logrado concluir con éxito esta tarea, que al principio parecía interminable, gracias a todas las personas ya mencionadas, es un sueño que se pudo cumplir. También gracias mi persona por nunca rendirse.

Referencias

1. Tan MSH, Chung SJ, Ho QY, Thangaraju S, Kee TYS. A single-centre observational study comparing the impact of different cytomegalovirus prophylaxis strategies on cytomegalovirus infections in kidney transplant recipients. *Proc SingapHealthc*.2021;30(2):117-24.
2. Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P, Muehlbacher F, Boesmueller C, Calne RY. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*.2018;8(7):1480-5.

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

3. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ.* 2020;49(1):103-6
4. Bonilla-Felix M, Zurita M, Luisa M, Osorio C, Álvarez E, Penido MG. REGISTRO LATINOAMERICANO DE TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO (RELA TREP). REPORTE 2018; 1:34-48.
5. Alfieri CM, Molinari P, Gandolfo M, Campise M, Cresseri D, Regalia A, et al. Cytomegalovirus Disease in Renal Transplanted Patients: Prevalence, Determining Factors, and Influence on Graft and Patients Outcomes. *Pathogens.* abril de 2021;10(4):473.
6. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR. Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(2):e13483.
7. Al Atbee MYN, Tuama HS. Cytomegalovirus infection after renal transplantation. *J Med Life.* enero de 2022;15(1):71-7.
8. Epidemiology and long - term outcomes of cytomegalovirus DNAemia and disease in pediatric solid organ transplant recipients. [citado 27 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.16822>
9. Slade M, Goldsmith S, Romee R, DiPersio JF, Dubberke ER, Westervelt P, et al. Epidemiology of infections following
10. haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 018;19(1):e12629.
11. Siddiqui WA, Salmi IA, Jha A, Pakkyara A, Yasir M, Shaheen FAM. Early clinical manifestations and laboratory findings before and after treatment of cytomegalovirus infection in kidney transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant.*2018;28(4):774.
12. Díaz-Betancur J, Henao JE, Jaimes FA. Efectos de la infección y la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal. *Acta Medica Colomb.*2019;37(3):131-7.
13. Rojas-Contreras C, De la Cruz-Ku G, Valcarcel-Valdivia B. Enfermedad por citomegalovirus en pacientes receptores de trasplante de corazón en un centro de referencia nacional. *Rev Chil Infectol.* 2018;33(6):675-9.
14. Höcker B, Zencke S, Krupka K, Fichtner A, Pape L, Dello Strologo L, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Renal Transplantation and the Impact of Chemoprophylaxis With (Val-)Ganciclovir. *Transplantation.*2020;100(4):862-70.

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

15. Andrade-Sierra J, Heredia-Pimentel A, Rojas-Campos E, Ramírez Flores D, Cerrillos-Gutierrez JI, Miranda-Díaz AG, et al. Cytomegalovirus in renal transplant recipients from living donors with and without valganciclovir prophylaxis and with immunosuppression based on anti-thymocyte globulin or basiliximab. *Int J Infect Dis.*2021;107:18-24.
16. Tanné C, Roy P, Frobert É, Duncan A, Laurent A, Cochat P. Cytomegalovirus infection in the first year after pediatric kidney transplantation. *Nephrol Ther.*2019;15(1):44-50.
17. Julián Núñez MA, Miranda Novales MG, Flores Ruiz EM, Guerra Gallo I, Solórzano Santos F, Vázquez Rosales JG. Frecuencia de infección y enfermedad por citomegalovirus y factores de riesgo para su desarrollo en pacientes pediátricos. *Bol Méd Hosp Infant México.*2019;69(5):355-66.
18. Bruminhent J, Dajsakdipon T, Ingsathit A, Supaporn T, Prommool S, Watcharananan SP. Impact of Cytomegalovirus Serostatus on Allograft Loss and Mortality Within the First Year After Kidney Transplantation: An Analysis of the National Transplant Registry. *Transplant Proc.*2020;52(3):29-35.
19. Zhao W, Fakhoury M, Fila M, Baudouin V, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Individualization of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant patients. *Ther Drug Monit.*2019;34(3):326-30.
20. Gotoh Y, Shishido S, Hamasaki Y, Watarai Y, Hattori M, Miura K, et al. Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.*2020;22(3):e13271.
21. Ahmed HH, Altyab HN, Saeed SM, Abdalla WM, Omer AE. Molecular Detection and Glycoprotein B (UL55) Genotyping of Cytomegalovirus among Sudanese Renal Transplant Recipients. *BioMed Res.*2022;54(3):75-96.
22. Harshman L, Williams R, Engen RM. Neutropenia in pediatric solid organ transplant. *Pediatr Transplant. BioMed Res.* 2019:e14378
23. Hibberd PL, Rubin RH. Prevention of cytomegalovirus infection in the pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol Berl Ger.*2020;5(1):112-7.
24. Zhang Y, Zhou T, Huang M, Gu G, Xia Q. Prevention of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation: a Bayesian network analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*2020;19(1):34.

Factores de riesgo y tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos por infección de citomegalovirus post trasplante renal

25. Ferrés M, Nervi B, Ramírez P. Profilaxis de citomegalovirus en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. *Rev Chil Infectol.*2018;29:23-8.
26. Paulsen G, Cumagun P, Mixon E, Fowler K, Feig D, Shimamura M. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections among pediatric kidney transplant recipients at a center using universal Valganciclovir Prophylaxis. *Pediatr Transplant.* 2019;23(3):e13382.
27. Al Mana H, Yassine HM, Younes NN, Al-Mohannadi A, Al-Sadeq DW, Alhababi D, et al. The Current Status of Cytomegalovirus (CMV) Prevalence in the MENA Region: A Systematic Review. *Pathogens.*2019;8(4):213.
28. Iida T, Miura K, Ban H, Ando T, Shirai Y, Ishiwa S, et al. Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant recipients: a single-center experience. *Clin Exp Nephrol.*2021;25(5):531-6.
29. Ploegh HL. Viral strategies of immune evasion. *Science.* 10 de abril de 2020;280(5361):248-53.
30. Mozaffar M, Shahidi S, Mansourian M, Badri S. Optimal Use of Ganciclovir and Valganciclovir in Transplanted Patients: How Does It Relate to the Outcome? *J Transplant.*2018;2018:e84145.
31. Facchin A, Elie V, Benyoub N, Magreault S, Maisin A, Storme T, et al. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir after Valganciclovir Treatment in Children with Renal Transplant. *Antimicrob Agents Chemother.*2019;63(12):e01192-19.