



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA

**PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS EN
PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL O HEPÁTICO EN EL
HOSPITAL LUIS VERNAZA, 2013-2018.**

AUTORAS

**BERMEO MARTÍNEZ KARLA XIMENA
QUIÑONEZ ROA KAREN NICOLLE**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de:
MÉDICO**

TUTORA

SORIA SEGARRA CARMEN GABRIELA

Guayaquil, Ecuador

3 de mayo del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Bermeo Martínez, Karla Ximena y Quiñonez Roa, Karen Nicolle**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

TUTORA

Dra. Soria Segarra Carmen Gabriela

DIRECTOR DE LA CARRERA

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, a los 3 días del mes de mayo del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotras, **Bermeo Martínez, Karla Ximena y Quiñonez Roa, Karen Nicolle**

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación, **Prevalencia de las infecciones por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza, 2013-2018**, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 3 días del mes de mayo del año 2020

LAS AUTORAS

Bermeo Martínez, Karla Ximena

Quiñonez Roa, Karen Nicolle



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Bermeo Martínez, Karla Ximena y Quiñonez Roa, Karen Nicolle**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Prevalencia de las infecciones por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza, 2013-2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 3 días del mes de mayo del año 2020

LAS AUTORAS

Bermeo Martínez, Karla Ximena

Quiñonez Roa, Karen Nicolle

REPORTE URKUND

URKUND	
Documento	TESIS BERMEO QUIÑONEZ.doc (D67484270)
Presentado	2020-04-03 13:13 (-05:00)
Presentado por	karlabermeom@outlook.com
Recibido	andres.ayon.ucsg@analysis.orkund.com
Mensaje	TESIS BERMEO QUIÑONEZ Mostrar el mensaje completo 0% de estas 21 páginas, se componen de texto presente en 0 fuentes.

Bermeo Martínez, Karla Ximena

Quiñonez Roa, Karen Nicolle

AGRADECIMIENTO

A Dios y a la virgen María por estar presente, no solo en esta etapa tan importante de mi vida, sino en todo momento guiando mis pasos durante toda la carrera.

A mi madre por ser la principal promotora de mis sueños, por confiar y creer en mí. Por su apoyo incondicional, por levantarme cuando he caído y por empujarme a salir adelante.

A mi padre, mi eterno ángel por estar siempre junto a mí.

A la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, por ser el lugar que me forjó a lo largo de esta carrera.

A mi compañera de tesis, con quien se formó un buen equipo y se logró culminar este trabajo.

A mi tutora de tesis, por su conocimiento y paciencia a lo largo de este trabajo.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida como estudiante a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida.

Karla Ximena Bermeo Martínez

AGRADECIMIENTO

Agradezco principalmente a Dios por permitirme concluir con mucha satisfacción esta etapa de mi vida.

A mis padres, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, gracias por haberme enseñado valores, principios, y el significado de la palabra perseverancia.

A mi compañera de investigación, por ayudarme a realizar este proyecto de manera más dedicada y minuciosa, y por permitirme tener alguien con quien reír al recordar lo vivido durante este proceso.

A mi asesora, por el tiempo dedicación y paciencia en la elaboración de este documento.

Karen Nicolle Quiñonez Roa

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a mi madre, por ser la razón y el motivo que siempre tuve para culminar esta larga carrera.

A mi padre, por cuidarme, protegerme y guiarme desde el cielo.

A mi tía Nelly y a mi hermana Mayra por darme ánimos y siempre confiar en mí.

A mi tío Fernando, por creer en mí y ayudarme en el inicio de mi carrera, cuando vine a estudiar en otra ciudad.

A mi ahijado Mike, mi pequeño guerrero, por siempre tener una gran sonrisa y enseñarme algo nuevo cada vez que lo veo.

A mis amigas, las que conocí en la universidad e internado por estar conmigo en los buenos y malos momentos, ayudándome cuando más lo he necesitado.

A Jefferson Álvarez, por su apoyo y amor durante todos estos años.

Karla Ximena Bermeo Martínez

DEDICATORIA

Este proyecto de investigación se lo dedico a mis abuelas, Celia Vernaza y Mariana Tenorio, quienes con sus palabras de aliento no me dejaban decaer, cada una de Uds. ha aportado grandes cosas en mi vida, y me han ayudado a enfrentar la gran tarea de encarar a la sociedad, quiero recordarles que son mi fortaleza y uno de los pilares más grandes de mi vida. Las amo.

A mi mamá y a mi papá, porque son los principales benefactores del desarrollo de mi carrera.

A mis hermanos, primos y tíos, por los consejos y la motivación que me dan para esforzarme y superar las metas que aparecen cada día.

A Luis Simisterra, por su amor y apoyo incondicional durante la elaboración de este proyecto.

Karen Nicolle Quiñonez Roa



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

Dr. Ayón Genkuong Andrés Mauricio
CORRDINADOR DE ÁREA

Dr. Huamán Garaicoa Fuad Olmedo

DOCENTE

ÍNDICE

RESUMEN.....	XIII
ABSTRACT	XIV
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVOS	4
MARCO TEÓRICO	5
CAPITULO 1: TRASPLANTE RENAL.....	5
1.1 TIPOS E INDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL	5
1.2 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL	6
1.3 RECHAZO AL TRASPLANTE RENAL: MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	7
1.4 PROFILAXIS POST TRASPLANTE RENAL	8
1.5 TRANSPLANTE RENAL EN ECUADOR	10
1.6 INCIDENCIA DE RECHAZO DE TRASPLANTE EN ECUADOR	11
1.7 PREVALENCIA DEL CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE RENAL	11
CAPITULO 2: TRASPLANTE HEPÁTICO	13
2.1 TIPOS E INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	13
2.2 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	14
2.3 MANIFESTACIONES DEL RECHAZO AL TRASPLANTE HEPÁTICO	15
2.4 PROFILAXIS POSTRASPLANTE HEPÁTICO.....	17
2.5 TRASPLANTE HEPÁTICO EN ECUADOR	17
2.6 INCIDENCIA DE RECHAZO DE TRASPLANTE EN ECUADOR	18
2.7 PREVALENCIA DEL CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	18
CAPITULO 3: INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS Y TRASPLANTE	19
3.1 CONCEPTOS GENERALES	19
3.2 FACTORES DE RIESGO Y VIAS DE TRANSMISIÓN	19
3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	21
3.4 PROFILAXIS	23
3.5 DIAGNÓSTICO	24
3.6 TRATAMIENTO.....	26

METODOLOGÍA.....	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIÓN.....	35
RECOMENDACIONES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS	42
1.1 TABLA.....	42
1.2 GRÁFICO	43

RESUMEN

Antecedente: Según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 135.860 es el total de órganos trasplantados alrededor del mundo en el 2018, el órgano sólido con mayor número de trasplantes fue el riñón con 89.823 trasplantes, seguido por el hígado con 30.352 trasplantes. La problemática de la infección por CMV en trasplantados renales radica en el número de complicaciones que se presentan como rechazo del injerto, atrofia tubular en los tres primeros meses del trasplante. En pacientes con trasplantes hepáticos, es usual el desarrollo de una hepatitis lo que predispone a la infección o reinfección. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de las infecciones por Citomegalovirus en pacientes con trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de prevalencia, observacional, descriptivo, retrospectivo en el que se investigó a los pacientes sometidos a trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza durante los años 2013-2018. **Resultados:** De los 204 pacientes, sólo en 52 se identificó infección por CMV, es decir una prevalencia del 25%. **Conclusión:** La infección por CMV tiene un impacto importante en el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante renal o hepático, probablemente la mitad de los pacientes cursen sin síntomas lo que hace necesario el screening continuo para identificar la infección y prevenir las complicaciones.

Palabras Clave: trasplante de riñón, trasplante de hígado, infecciones por citomegalovirus, inmunosupresión.

ABSTRACT

Background: According to the National Transplant Organization (ONT), 135,860 is the total number of organs transplanted around the world in 2018, the solid organ with the highest number of transplants is the kidney with 89,823 transplants, followed by the liver with 30,352 transplants. The problem of CMV infection in radical kidney transplants in the number of complications that occur as injector rejection, tubular atrophy in the first three months of transplantation. In patients with liver transplants, the development of a hepatitis that predisposes to infection or reinfection is common. **Objective:** To determine the prevalence of cytomegalovirus infections in patients with kidney or liver transplantation at the Luis Vernaza Hospital. **Methods:** A prevalence, observational, descriptive, retrospective study was conducted in which patients were investigated for kidney or liver transplantation at the Luis Vernaza Hospital during from 2013 to 2018. **Results:** 204 patients were included, only 52 were identified with CMV infections, that is, a prevalence of 25%. **Conclusion:** CMV infection has an important impact on the prognosis of patients treated with kidney and liver transplantation, it is possible that half of the patients don't develop symptoms, which makes continuous screening necessary to identify the infection and prevent complications.

Keywords: kidney transplant, liver transplant, cytomegalovirus infections, immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos de trasplantes de órganos se iniciaron después de la segunda guerra mundial, es gracias a estos que en la actualidad se ha logrado mejorar y prolongar la vida de miles de personas en todo el mundo ⁽¹⁾. Según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 135.860 fue el total de órganos trasplantados alrededor del mundo en el 2018. El órgano sólido con mayor número de trasplantes fue el riñón con 89.823 trasplantes, seguido por el hígado con 30.352 trasplantes. A nivel mundial, España es el líder con 5.261 órganos trasplantados, de los cuáles 2.369 fueron renales, 1.247 hepáticos, 304 cardíacos, 363 pulmonares, 70 de páncreas y 8 intestinales ⁽²⁾.

En Ecuador el trasplante de riñón de donante cadavérico es el más frecuente con un 82%. Según el informe del INDOT (Instituto Nacional de Trasplantes de Órganos y tejidos) emitido en el 2018, el promedio de edad de las personas con trasplantes hepáticos es de 49 años, siendo el 40% mujeres, mientras que el promedio de edad de trasplante renal es de 39 años, siendo el 42% mujeres ⁽³⁾.

Desde el año 2012 el hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil, cuenta con la acreditación del INDOT para extraer órganos y realizar trasplantes de riñón, corneas e hígado. Desde el año 2009 se han realizado 30 trasplantes de córneas 44 trasplantes renales ⁽⁴⁾. El citomegalovirus (CMV) forma parte de la familia de herpes virus. Su infección puede pasar desapercibida por quien la adquiere, sin embargo, debido a las características de latencia de este patógeno, puede reaparecer en situaciones de inmunosupresión ⁽⁵⁾.

La tasa de reactivación de la infección por CMV en pacientes trasplantados es alta, tomando en consideración el nivel inmunosupresión que se debe obtener en el paciente para evitar el rechazo. En la actualidad existen medidas preventivas contra la infección o reinfección por CMV, entre ellas

dos estrategias para evitar la enfermedad por CMV son: la profilaxis universal, la cual se administra después de los 10 primeros días de trasplante con fármacos antivirales (vanciclovir y ganciclovir) por un período de 3-6 meses, y la estrategia de seguimiento de carga viral del CMV por PCR en tiempo real mediante el uso de un ensayo comercial (*Diapro, Italy*) en orina que es el método diagnóstico que se realiza en el país^(4,6,7,8).

La problemática real de la infección por CMV en trasplantados renales radica en el número de complicaciones que se presentan como rechazo del injerto, atrofia tubular en los tres primeros meses del trasplante. ^(7,9,10). En pacientes con trasplantes hepáticos, es usual el desarrollo de una hepatitis lo que predispone a la infección o reinfección ⁽⁶⁾. Adicional a lo anterior, se pueden presentar complicaciones propias de la actividad viral en un organismo inmunosuprimido, como son la retinitis, colitis, neumonitis, entre otras ⁽¹¹⁾.

Debido a la importancia de los procedimientos de trasplante se considera necesaria esta investigación, para determinar el impacto de las infecciones por CMV en los pacientes trasplantados en nuestro país, además se busca aportar con información veraz que se convierta en la base para futuras investigaciones sobre el tema.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de las infecciones por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con trasplantes renal o hepático.
2. Determinar el número de casos con infecciones por CMV en los pacientes trasplantados.
3. Establecer el intervalo de tiempo trasplante-infección por citomegalovirus en los pacientes trasplantados.
4. Reconocer las características clínicas de la infección por CMV en pacientes trasplantados.
5. Describir el porcentaje de reactivación del citomegalovirus en pacientes con trasplante renal o hepático.

MARCO TEÓRICO

CAPITULO 1: TRASPLANTE RENAL

1.1 TIPOS E INDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

Existen dos tipos de trasplante renal: el trasplante de donante vivo y el del donante fallecido. El trasplante de donante vivo parece más beneficioso al otorgar mayor preparación del receptor y el donante, disminución de la preservación de órganos, menos isquemia desde la extracción del riñón del donante hasta la restauración del flujo sanguíneo y como resultado, las tasas de mal funcionamiento inicial del injerto tienden a ser muy bajas, con la mayoría de los injertos produciendo grandes volúmenes de orina en unas pocas horas y un aclaramiento concomitante de creatinina en el primer día (11,12).

Mientras que, en los trasplantes de donante fallecido, la asignación de órganos de donantes fallecidos se basa en un sistema de lista de espera, con prioridades especiales para lo siguiente (11,12,13) :

- Emparejamientos de HLA sin coincidencia cero (debido a su tasa de supervivencia del injerto mejorada documentada)
- Receptores pediátricos (para minimizar el impacto de la insuficiencia renal crónica en el crecimiento)
- Pacientes con un alto título de anticuerpos reactivos de panel (para aumentar su probabilidad de trasplante)

La mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y tumores renales son candidatos para trasplante renal. La etapa 4 o 5 de la ERC con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min o menos es el punto en el que un paciente puede ser incluido en la lista de espera de un riñón

de donante fallecido. Estos pacientes se mantienen en hemodiálisis o en diálisis peritoneal. Los pacientes con un donante vivo aceptable pueden recibir un trasplante "preventivo" sin comenzar nunca la diálisis, evitando así los riesgos asociados con la diálisis crónica. Las causas de la ERC son numerosas, pero las principales son diabetes e hipertensión ⁽¹⁴⁾.

1.2 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

Entre las contraindicaciones al trasplante renal, encontramos ⁽¹⁵⁾:

- Neoplasias malignas
- Infecciones continuas o recurrentes
- Enfermedad vascular cardíaca o periférica grave
- Insuficiencia hepática
- Condiciones graves que es poco probable que mejoren después del trasplante de riñón Esperanza de limitada (menor a un año)
- Incapacidad para realizar una rehabilitación adecuada después del trasplante
- Enfermedad Psiquiátrica o Psicosis no controlada

La presencia de infecciones frecuentes y la neoplasia maligna son las principales afecciones que contraindican el trasplante. Cualquier infección debe resolverse por completo en el momento del procedimiento.

Ser portador de VIH ya no se considera una contraindicación absoluta para el trasplante de riñón si se cumplen ciertas condiciones (recuento CD4 superior a 200 / μ L durante al menos 6 meses, VIH-I indetectable en ARN, terapia antirretroviral durante al menos 3 meses). Después del tratamiento exitoso de algunos tipos de cáncer (cáncer seno, cáncer colorrectal, melanoma, carcinoma difuso de vejiga y cáncer de ovario no in situ) se debe esperar al menos dos años para realizar el trasplante renal, aunque el

riesgo de reincidencia de cáncer disminuye al 10% solo después de 5 años (15).

Los donantes positivos para los anticuerpos centrales contra la hepatitis B se emparejan habitualmente con receptores que han documentado la inmunidad contra la hepatitis B como resultado de la inmunización o infección previa. Los riñones de donantes con infección crónica por el virus de la hepatitis C se trasplantan con frecuencia a receptores con hepatitis C y daño hepático mínimo (fibrosis en etapa 2 o menos) (12).

1.3 RECHAZO AL TRASPLANTE RENAL: MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del rechazo del injerto renal son muy variadas, puede presentarse desde una leve reducción en la función renal hasta una insuficiencia renal aguda oligúrica, hipertensión y coagulación intravascular diseminada. La causa más común para el rechazo del injerto se presente, es la inmune. Ésta puede clasificarse de tipo hiperagudo, acelerado, agudo y crónico (11).

- **Hiperagudo:** cuando se presenta dentro de las primeras 48 horas. Se caracteriza por trombosis intravascular debido a que los anticuerpos citotóxicos preformados atacan los antígenos endoteliales del donador. De ahí la necesidad de realizar la prueba cruzada pretrasplante. La interacción antígeno-anticuerpo conlleva al desarrollo de trombos intracapilares. Se sospecha del rechazo hiperagudo, si el paciente permanece anúrico después de la cirugía (11).
- **Acelerado:** Se presenta desde pocos días hasta pocas semanas a partir de la cirugía. El paciente tiene una evolución normal en las

primeras 48 horas, pero luego la función renal y el volumen urinario caen, convirtiéndose en falla renal oligúrica. La causa probable es la formación de anticuerpos contra injerto a pesar de la sensibilización prequirúrgica con carga de antígenos HLA o de clase I similares al del donante ^(11,12).

- **Agudo:** ocurre entre siete días y un año después de la cirugía. Esta es el tipo más común de rechazo. La causa más común es de tipo túbulo-intersticial debido a la reacción del huésped frente a los antígenos de clase II produciendo tubulitis. Se presenta con cambios patológico del injerto, que, por supuesto, deteriora la función renal. Clínicamente, se presenta con anorexia, edema de miembros inferiores, oliguria e hipertensión. Patológicamente, se caracteriza por infiltrado celular polimórfico formado por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos; generalmente con áreas de atrofia tubular ^(11,13).
- **Crónico:** denominado fibrosis intersticial / atrofia tubular, ocurre después del año de la cirugía. Su causa parece tener componentes inmunológicos y no inmunológicos. Se presenta con hipertensión, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal. Patológicamente, se presenta con esclerosis glomerular, fibrosis intersticial, atrofia y dilatación tubular ^(11,13).

1.4 PROFILAXIS POST TRASPLANTE RENAL

El objetivo de usar farmacoterapia es prevenir el rechazo del injerto, reducir la morbilidad y prevenir complicaciones. La inmunosupresión generalmente se inicia al comienzo o durante el transcurso de la cirugía; y el receptor del trasplante debe seguir un régimen de inmunosupresión que incluye

inhibidores de calcineurina, corticosteroides, antimetabolitos, inhibidores de mTor y otros inmunosupresores ⁽¹⁶⁾.

- ***Inhibidores de la calcineurina:*** Su acción es inhibir la primera fase de la activación de las células T al unirse a las inmunofilinas para formar complejos que luego se unen e inhiben la fosfatasa de calcineurina activada. La calcineurina es esencial para la desfosforilación del factor nuclear de activación de las células T (NFAT) que activa las células T. La primera fase de la activación de las células T provoca la activación transcripcional de la interleucina (IL) -2, IL-3, IL-4, el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y el interferón gamma que permiten que las células T progresen de la G0 a la Fase G1. Dentro de este grupo de fármacos, los más conocidos son Tacrolimus y Ciclosporina; Tacrolimus es el fármaco de primera elección debido a su supervivencia superior al injerto. Los efectos adversos de los inhibidores de la calcineurina incluyen disfunción renal, neurotoxicidad y diabetes de nueva aparición. Los niveles se ajustan de acuerdo con la función renal y la función hepática ⁽¹⁶⁾.
- ***Glucocorticoides:*** Su acción, a dosis farmacológicas, suprime las respuestas inmunes. En este grupo, encontramos a Prednisona, Prednisolona y Metlprednisolona que revierten el aumento de la permeabilidad capilar y suprimir la actividad leucocitaria polimorfonuclear (PMN), y por tanto, reduce la inflamación. Pueden causar efectos metabólicos profundos y variados, particularmente en relación con la tolerancia a la sal, el agua y la glucosa, además de su modificación de la respuesta inmune del cuerpo, pero, a pesar de los numerosos efectos secundarios, la mayoría de los pacientes trasplantados se mantienen con esteroides a dosis bajas a largo plazo ⁽¹⁶⁾.

- **Antimetabolitos:** usados inhibir la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y suprime la síntesis de purina de novo por los linfocitos, inhibiendo así su proliferación. Inhibe la producción de anticuerpos. Estos medicamentos afectan no solo a las células del sistema inmunitario sino también a otras células del cuerpo. La potencia de la terapia depende de la dosis. En este grupo encontramos al Micofenolato de mofetilo y Azatioprina, siendo el primero, el agente inmunosupresor más recetado en el trasplante ⁽¹⁶⁾.
- **Inhibidores de mTor:** su acción es inhibir la segunda fase de activación y proliferación de células T. La segunda fase implica la transducción de señales y la proliferación clonal de las células T. En este grupo encontramos a Sirolimus y Everolimus. Estos agentes inhiben la proliferación de células T inducida por interleucina, lo que resulta en la detención del ciclo celular en la fase G1 tardía y evita la progresión a la fase S. Sirolimus inhibe la interleucina (IL) -2, IL-4, IL-7, IL-15 e IL-17. Everolimus inhibe IL-2 e IL-15 ⁽¹⁶⁾.

1.5 TRANSPLANTE RENAL EN ECUADOR

En Ecuador, la actividad trasplantológica, se describe en la literatura desde el 27 de Julio de 1994 cuando la ley de trasplantes de Órganos y Tejidos fue promulgada. Los primeros registros de trasplante renal exitoso provienen de la ciudad de Quito, del Hospital Militar en 1976 y el siguiente en el Hospital Carlos Andrade Marín en 1977 ⁽¹⁷⁾.

El número de trasplantes que se realizan en Ecuador cada año aumenta, según los datos que publica la INDOT (Instituto Nacional de Donación y Trasplantes de Órganos, Tejidos y Células) en su página Oficial en los últimos 3 años, se han realizado 625 trasplantes renales. En el 2019, se informan 226 trasplantes, de los cuales 222 provienen de donante

cadavérico y 4 de donante vivo. En el 2018, con 249 casos, de los cuales 227 provienen de donante cadavérico y 22 de donante vivo. Y en el 2017, 150 casos, de los cuales 141 provienen de donante cadavérico y 9 de donante vivo ⁽¹⁸⁾.

1.6 INCIDENCIA DE RECHAZO DE TRASPLANTE EN ECUADOR

En un estudio realizado en el “Hospital Carrasco Arteaga” con 83 pacientes controlados, de los cuales en el 59% recibió un injerto proveniente de donante cadavérico y el 41% restante, de donante vivo. Los resultados indican que luego de 6 meses del trasplante, el 56.6% no presentó rechazo de ningún tipo, un 31% presentó un rechazo y el 12% presentó dos o más eventos. Después de un promedio de 2.7 años, el 19.3% perdió la función del injerto. Las causas principales de la disfunción del injerto se encuentran en relación a otras enfermedades crónicas de los pacientes estudiados, diabetes e hipertensión ⁽¹⁹⁾.

1.7 PREVALENCIA DEL CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE RENAL

La replicación del citomegalovirus (CMV) es un problema común después de trasplante de riñón. El estado serológico del CMV entre el donante y el receptor es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la replicación del CMV y la enfermedad del CMV, con un mayor riesgo cuando los receptores seronegativos reciben un aloinjerto de un donante seropositivo. La implementación de profilaxis antiviral con valganciclovir oral combinado con el cribado regular dio como resultado una reducción de la incidencia y la morbilidad de la replicación por CMV ⁽²⁰⁾.

Sin embargo, incluso en esta era de profilaxis antiviral y screening, un estudio reciente de la base de datos OPTN / UNOS que incluye > 50 000 trasplantes de riñón de donantes fallecidos realizados entre 2010 y 2015

informaron un mayor riesgo de todas las causas y la mortalidad relacionada con la infección, así como para la falla del injerto en pacientes de alto riesgo. Debido a la profilaxis antiviral, replicación del CMV / enfermedad ocurre más tarde, pero aun generalmente dentro de los primeros 2 años después del trasplante ^(20, 21).

Witzke et al. recientemente presentó resultados en 299 pacientes de riesgo intermedio asignados al azar ya sea para profilaxis o tratamiento preventivo. A pesar de una mayor incidencia de infección o enfermedad por CMV en el grupo de tratamiento preventivo, no encontraron diferencias con respecto supervivencia del paciente o del injerto a los 7 años ⁽²¹⁾.

Para capturar eventos tardíos relacionados con infección de CMV, se requieren estudios de seguimiento a largo plazo. Hasta la fecha, tales estudios son limitados y muestran resultados contradictorios ^(20,22).

CAPITULO 2: TRASPLANTE HEPÁTICO

2.1 TIPOS E INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El hígado es el segundo órgano principal trasplantado en frecuencia, después del riñón. Encontramos dos tipos principales, el trasplante de hígado de donante vivo y el trasplante de hígado de donante fallecido. El 95% de los trasplantes de hígado son de donantes fallecidos. Un trasplante de hígado puede involucrar todo el hígado, un hígado reducido o un segmento hepático. La mayoría de los trasplantes involucran a todo el órgano, pero los trasplantes segmentarios se realizan con mayor frecuencia. El trasplante segmentario permite que dos receptores reciban aloinjertos de un donante cadavérico o permite la donación de hígado de un donante vivo. El lóbulo más trasplantado es el lóbulo derecho, seguido por el segmento lateral izquierdo ⁽²³⁾.

La principal etiología para el trasplante de hígado es la infección con el virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, el desarrollo de terapias antivirales altamente efectivas y la disminución de la prevalencia de la infección está disminuyendo los trasplantes. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se ha convertido en la etiología más común de la enfermedad hepática crónica en los países desarrollados ^(24,25).

La principal limitación para satisfacer la demanda de trasplantes es la disponibilidad de órganos donados de cadáveres. En Ecuador y en otros países del mundo se han tomado varias medidas para aliviar la escasez de órganos. El aumento de la conciencia pública sobre el trasplante de órganos debería continuar reduciendo la escasez de órganos alrededor del mundo ⁽²⁶⁾.

Los diagnósticos que indican una posible candidatura para el trasplante de hígado se pueden clasificar en términos generales de la siguiente manera (25,27,29,30):

- Cirrosis no coleostática, incluida la cirrosis posnecrótica de hepatitis B o C o esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
- Enfermedades hepáticas colestáticas (es decir, cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria)
- Atresia biliar
- Insuficiencia hepática aguda, incluida la enfermedad de Wilson agudamente descompensada
- Enfermedades metabólicas (es decir, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, tirosinemia, trastorno de almacenamiento de glucógeno tipo I o tipo IV)
- Neoplasias malignas o tumores benignos (es decir, CHC, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, enfermedad hepática poliquística, adenoma hepático)

2.2 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Actualmente, la mayoría de los programas consideran las siguientes condiciones como contraindicaciones absolutas para el trasplante de hígado ⁽³¹⁾:

- Peritonitis bacteriana espontánea no tratada u otra infección activa
- Enfermedad cardiopulmonar severamente avanzada, a menos que ya se haya abordado con éxito (p. Ej., Con injerto de revascularización coronaria [CABG]).
- Malignidad extrahepática que no cumple con los criterios de curación
- Abuso activo de alcohol o sustancias, con excepciones caso por caso.
- Incapacidad para cumplir con los protocolos de inmunosupresión debido a situaciones psicosociales.

Si hay peritonitis bacteriana, neumonía u otras infecciones activas, las tasas de mortalidad después del trasplante aumentan considerablemente. Esto enfatiza la necesidad de tener un alto índice de sospecha de infección (32,33,34,35).

Las neoplasias hepáticas secundarias son contraindicaciones para el trasplante debido a la recurrencia universal de los tumores bajo inmunosupresión. Las excepciones a esta regla incluyen neoplasias malignas neuroendocrinas metastásicas como los tumores carcinoides (32,33,34,35).

2.3 MANIFESTACIONES DEL RECHAZO AL TRASPLANTE HEPÁTICO

Si bien el rechazo vasculítico hiper agudo mediado por anticuerpos es raro en los receptores de trasplante de hígado, el rechazo agudo y crónico tiene importancia clínica. El aloinjerto hepático se comporta de manera diferente a otros trasplantes de órganos sólidos, ya que el rechazo agudo generalmente no afecta la supervivencia del injerto y el rechazo crónico es poco común. La incidencia del rechazo agudo y crónico ha disminuido en la era actual debido a la mejora de los regímenes inmunosupresores. El rechazo agudo generalmente mejora con bolos de esteroides y el rechazo resistente a esteroides es poco común. El rechazo crónico puede mejorar con el aumento de la inmunosupresión o puede provocar una pérdida irreversible de la función del injerto que conduce a un trasplante o la muerte (36,37).

Al igual que otros órganos sólidos, el trasplante de hígado estimula una fuerte respuesta anti-autoinmune en el huésped. Esta respuesta es precipitada por el reconocimiento de los aloantígenos, y está relacionada directamente con los desajustes entre donantes y receptores de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) (35,37).

La evidencia reciente sugiere que la lesión mediada por el anticuerpo antígeno leucocitario humano (DSA) específica del donante puede ocurrir en el trasplante de hígado. El patrón de la lesión aloinmune instigada por DSA implica lesión de células endoteliales, activación e inflamación microvascular; Es similar a la observada en otros trasplantes de órganos. Debido a la capacidad inherente del hígado para reducir el nivel de DSA circulante, así como su capacidad regenerativa única después de una lesión leve, la mayoría de los receptores de trasplante de hígado sensibilizados no incurren en una lesión de injerto mediada por DSA ⁽³⁸⁾. Los criterios actuales de Banff para el diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos del hígado requieren lo siguiente ^(39,40):

- Patrón histológico de lesión compatible con RAM aguda (microvasculitis, edema portal, reacción ductular e hipertrofia endotelial microvascular portal).
- Presencia de DSA en el suero.
- Deposición difusa del componente del complemento microvascular 4d.

En la actualidad, el rechazo crónico ocurre solo en un pequeño porcentaje de aloinjertos hepáticos y se asocia principalmente con múltiples episodios previos. de rechazo no tratado con esteroides y/o tratado inadecuadamente. Los criterios de Banff para el rechazo crónico tardío requieren la presencia de 2 de los siguientes ^(41,42):

- Pérdida de las vías biliares en > 50% de las vías porta, con cambios degenerativos en las vías biliares restantes.
- Pérdida que involucra > 25% de las arteriolas del tracto portal.
- Fibrosis de puente moderada a severa.
- Estrechamiento luminal de las ramas de la arteria hepática perihilar por células espumosas intimaes y / o hiperplasia fibrointimal.
- Presencia de células de espuma sinusoidales y / o colestasia

2.4 PROFILAXIS POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Para evitar el rechazo del órgano, se usa una serie de agentes que incluyen inhibidores de calcineurina (Tracolimus, Ciclosporina), corticosteroides (Prednisona, prednisolona y metilprednisolona), antimetabolitos (Micofenolato de mofetilo y Azatioprina), inhibidores de mTor y otros inmunosupresores (Sirolimus y Everolimus) ⁽⁴³⁾.

En los episodios de rechazo agudo, por lo general, se administran 500-1000 mg de pulso de metilprednisolona durante 1 a 3 días, seguido de una disminución gradual.

Si bien la mayoría de los episodios de ACR mejoran con la terapia con esteroides, el rechazo agudo resistente a esteroides puede ocurrir en aproximadamente el 10% de casos. Varios tratamientos utilizados para el rechazo resistente a esteroides incluyen la conversión a Tacrolimus, Sirolimus, Micofenolato, globulina anti-timocitos, anticuerpo monoclonal anti-CD3 (OKT3) y anti interleucina 2 ⁽⁴³⁾.

En el caso del rechazo crónico, es una causa importante de disfunción del injerto a largo plazo en varios receptores de trasplantes de órganos sólidos. Si bien el rechazo crónico era común en la era de la ciclosporina, se ha vuelto poco común después de la inmunosupresión basada en Tacrolimus ⁽⁴¹⁾.

2.5 TRASPLANTE HEPÁTICO EN ECUADOR

En Ecuador los trasplantes hepáticos son procedimientos todavía considerados recientes en Ecuador. Las cirugías de trasplantes se han realizado desde el 2009 en Quito (Hospital Metropolitano) y desde el 2011 en Guayaquil (Hospital Luis Vernaza).

Por tanto, el número de trasplantes hepáticos que se realizan cada año todavía sigue siendo bajo, según los datos que publica la INDOT (Instituto Nacional de Donación y Trasplantes de Órganos, Tejidos y Células) en su

página Oficial en los últimos 3 años, se han realizado 96 trasplantes hepáticos. En el 2019, se informan 30 trasplantes, todos provienen de donante cadavérico. En el 2018, 29 casos, todos de donante cadavérico. Y en el 2017, 37 casos, de los cuales 36 provienen de donante cadavérico y 1 de donante vivo ⁽⁴²⁾.

2.6 INCIDENCIA DE RECHAZO DE TRASPLANTE EN ECUADOR

No se encontraron datos de investigación sobre la incidencia del rechazo del trasplante hepático en el Ecuador.

2.7 PREVALENCIA DEL CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La infección por CMV en el trasplante hepático se presenta entre el 35 y el 60% de los pacientes sometidos a la cirugía, de los cuales, alrededor de un 20- 30% de los casos desarrollará la enfermedad. Entre los factores de riesgo descritos para infección y enfermedad por CMV, el estado serológico de donante y receptor es el principal. Los pacientes CMV-seronegativos que reciben un órgano o hemoderivados de un donante seropositivo tienen un riesgo superior del 75% en el caso de la infección y 40-60% en el caso de la enfermedad. Y el de menor riesgo, en receptores seronegativos que no supera el 10%. También se consideran como factores de riesgo: la hepatitis fulminante como causa de trasplante, el empleo de sueros anti linfocitarios, altos requerimientos transfusionales preoperatorios, infección por herpes virus 6 y trombosis de la arteria hepática. ^(43,44)

CAPITULO 3: INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS Y TRASPLANTE

3.1 CONCEPTOS GENERALES

El citomegalovirus pertenece a la subfamilia beta de los herpesvirus, también conocido como herpesvirus humano 5. Esta doble cadena de ADN viral codifica hasta 166 proteínas y es considerado el herpesvirus más grande. Posee características estructurales específicas que le permiten influir en la respuesta inmune del hospedador ^(12,14,15).

Las características intrínsecas de este patógeno hacen que la infección que ocasiona persista de por vida en el ser humano, evitando su eliminación total por parte de las defensas del huésped debido a su ciclo vital complejo ya que tiene estados de latencia y reactivación (en estados de inmunosupresión). Las vías de contagio del citomegalovirus son horizontal, vertical, vía transfusiones y trasplantes ^(12,13,14).

3.2 FACTORES DE RIESGO Y VIAS DE TRANSMISIÓN

La infección se transmite horizontalmente mediante contacto de persona a persona (contacto directo con secreciones respiratorias, saliva, orina, semen). Está documentado que la transmisión horizontal es muy común entre niños, especialmente los que asisten a guarderías o escuelas, se describe que incluso la transmisión en esos casos es 70% mayor, contagiando a cuidadores, familiares y personal de salud. El periodo de incubación corresponde entre 4 y 8 semanas ^(13,15).

La transmisión vertical, madre a hijo ocurre por diferentes vías: transplacentaria, vía ascendente desde el cérvix, con secreciones internas del cérvix durante el parto, por contacto postnatal con la madre y por la

lactancia materna ya que no hay protección de los anticuerpos maternos contra la transmisión de este virus ^(13,15).

En cuanto a la infección vía transfusiones y trasplantes, ocurre cuando existe seropositividad para CMV por presencia del virus latente en leucocitos y demás tejidos. Está documentado que el período de incubación está entre 3 y 12 semanas en caso de transfusiones y 1 a 4 meses en caso de trasplantes ⁽¹³⁾.

Los pacientes sometidos a trasplante pueden adquirir la infección de manera primaria o por la reactivación viral, ambas instancias provocadas por la inmunosupresión. La primoinfección ocurre mediante el contacto directo y los mecanismos expuestos anteriormente. Específicamente en los procedimientos de trasplante, la posibilidad de infección por CMV tienen diferentes escenarios de riesgo ⁽¹⁷⁾:

- Alto riesgo: Donador con positividad para CMV IgG y receptor seronegativo.
- Riesgo intermedio: Donador seropositivo para CMV IgG y receptor seropositivo, Donador IgG negativo y receptor IgG positivo.
- Riesgo bajo: Donador y receptor IgG negativo.

Alrededor de un 20%-30% de los pacientes adultos receptores de trasplante de órganos sólidos son IgG negativo, estando en riesgo de adquirir una infección primaria por CMV. En los procedimientos quirúrgicos de trasplantes la fuente de una infección por citomegalovirus comúnmente es el órgano donado ⁽¹⁷⁾.

Se debe tener en cuenta que las determinaciones de IgG CMV pueden dar falso negativo o positivo. Los resultados falso positivo se atribuyen al paso de anticuerpos pasivos vía transfusiones de productos hemáticos (usualmente inmunoglobulina intravenosa) y los falsos negativos se deben al número reducido de anticuerpos con el paso del tiempo y a defectos en las pruebas utilizadas ⁽¹⁷⁾.

Para evitar el problema anterior es útil la medición de la inmunidad celular específica para CMV por ser más sensible y específica para identificar las infecciones latentes que el estudio de los anticuerpos, pero no es utilizada de manera rutinaria en los procesos de trasplante, por lo que no se recomienda ⁽¹⁹⁾.

Así también se describe que se puede considerar mayor riesgo para ciertos tipos de trasplante. Los trasplantes de pulmón, páncreas e intestino son en los que se ha estudiado mayor riesgo; los de tejido cardíaco poseen riesgo intermedio y las intervenciones para trasplantar hígado y riñón corresponden a un riesgo bajo ⁽¹⁷⁾.

3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los sujetos inmunocompetentes no presentan manifestaciones clínicas o son muy sutiles. Las inmunoglobulinas IgG son las que orientan hacia la presencia de infección pasada, pero se desconoce su actividad en los procesos de reactivación y reinfección ⁽¹⁶⁾.

Cuando están presentes, las manifestaciones clínicas de la infección por CMV suelen mostrar un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, con fiebre persistente y hepatitis leve, el cual se denomina “síndrome viral”. En la infección congénita por CMV el 10% de los bebés infectados muestran ictericia a predominio de bilirrubina directa, púrpura por trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, calcificaciones intracerebrales periventriculares, sordera neurosensorial y retinitis ^(17,18).

Las manifestaciones clínicas en los pacientes trasplantados aparecen a los 3 meses del trasplante, cuando se presenta el pico de inmunosupresión. Se presenta como un síndrome causado por CMV caracterizado por: evidencia de replicación viral y presencia de signos y síntomas atribuibles como fiebre, malestar general, linfocitosis atípica, leucopenia, trombocitopenia y

elevación de las transaminasas para luego pasar al daño de los tejidos periféricos y órganos diana ^(16,19).

Generalmente se ha evidenciado que, en primera instancia, la infección afecta al aloinjerto, posteriormente se presenta la enfermedad invasiva, siendo las manifestaciones gastrointestinales y neumonitis las complicaciones más comunes en los pacientes sometidos a trasplante renal ⁽¹⁸⁾.

Algunos autores atribuyen que el CMV desencadena eventos ateroscleróticos en los pacientes que complican el cuadro, pueden ser causa de rechazo de órgano trasplantado e incluso de mortalidad ^(21,22).

Entre las patologías principales que constituyen la enfermedad invasiva por citomegalovirus están:

- **Manifestaciones gastrointestinales:** La enteritis y la colitis son las enfermedades predominantes en los pacientes sometidos a trasplante con infección por CMV, específicamente en el trasplante renal. Los síntomas que se presentan son náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal ^(18,19).
- **Neumonitis:** Se manifiesta con tos, disnea, infiltrados pulmonares en radiografía y evidencia de CMV en muestra de lavado bronco alveolar. La neumonitis por CMV desencadena daño renal como complicación y en ocasiones leucopenia considerable debido a la medicación usada ^(18,19).
- **Hepatitis:** La elevación de las enzimas aminotransferasa y alanina aminotransferasa asociado a viremia de CMV sin otra causa aparente es indicativo de esta complicación ^(18,19).
- **Retinitis:** Suele ocurrir focos de edema o necrosis retinal. Puede o no estar acompañado por hemorragia o cambios inflamatorios en los vasos de la retina durante un fondo de ojo realizado por un oftalmólogo. El daño progresivo puede llevar a la ceguera en un periodo entre 4 a 6 meses ^(18,19).

- **Meningoencefalitis:** El virus alcanza el SNC por vía hematológica, pues atraviesa la membrana hemato-encefálica. Se manifiesta con cefalea, rigidez de nuca, parálisis, alteración de la conciencia y presencia de CMV en el líquido cefalorraquídeo. La hiponatremia asociada aumenta la mortalidad en estos pacientes ^(12,18).
- **Nefritis:** El fallo renal en el contexto de un trasplante debe ser siempre motivo de investigación. Se presenta con síntomas inespecíficos y oliguria (aunque se reportan casos donde esta característica está ausente) más la evidencia de CMV en biopsia de tejido renal ⁽¹⁹⁾.

3.4 PROFILAXIS

Para evitar la infección por CMV existen 3 opciones principales:

- **Profilaxis universal:** Se trata de evaluar el riesgo de los pacientes y según esto administrar medicación antiviral antes de la evidencia de infección. Los pacientes con riesgo más alto son aquellos en los que presentan seronegatividad para CMV con donador con evidencia de anticuerpos para CMV y aquellos receptores con evidencia de CMV IgG positivo. Este método se asocia con tasas muy bajas de infección temprana por CMV, facilidad de implementación, adición de profilaxis contra herpes virus y varicela zoster, presenta menos episodios de rechazo del injerto y poca resistencia antiviral. Por otro lado, se han reportado casos de infecciones tardías y problemas de costo-eficiencia así como efectos adversos tales como diarrea y citopenias. Para este fin se utiliza valganciclovir a dosis de 900mg diarios en el periodo inmediato post-trasplante. Se hace una diferenciación entre los pacientes receptores seronegativos y los seropositivos. Al primer grupo se administra por 6 meses y al segundo por tres meses. Si es el caso de un trasplante renal la dosis es de 450mg diarios. Una alternativa es el ganciclovir 5mg/kg diario

por vía oral y valaciclovir 2g tres veces por día (solo en caso de trasplante renal) ^(18,19,22).

- **Terapia preventiva:** Se basa en la monitorización continua de los niveles de CMV en sangre, usualmente cada semana, en busca de replicación temprana y si ésta pasa el umbral establecido se da el tratamiento hasta que se negativice en por lo menos durante 21 días. No existe un consenso en cuál umbral debe usarse para la monitorización del tratamiento pues esto depende de cada institución. Este método tiene la ventaja de que se presentan menos casos de infecciones tardías, poca resistencia a las drogas y menos toxicidad. Las desventajas que se le atribuyen a esta estrategia es la falta de protección contra herpes virus, mayores tasas de rechazo del trasplante, necesidad de seguimiento continuo y adherencia a las pruebas semanales. Los fármacos a usar son el valganciclovir o ganciclovir a las dosis antes determinadas ^(18,19,22).
- **Terapia combinada:** Algunos investigadores y establecimientos de salud a nivel mundial optan por este método. Clasifican al paciente como alto riesgo y luego de dar la profilaxis, mantienen al paciente en monitoreos constantes y si se detectan niveles de CMV dan tratamiento. Una de las desventajas de este método es el desarrollo de efectos adversos como la leucopenia, resistencia antiviral y el retraso del control inmunológico que suponen cambiar de agente farmacológico para dar prevención durante los primeros 3 meses por lo menos ^(18,19,22).

3.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede realizarse mediante aislamiento del virus, detección de proteínas virales (antigenemia pp65), ADN por PCR convencional o PCR time real en cualquier líquido y/o tejido del cuerpo, la cual es la técnica de elección. En la actualidad no existen cifras exactas establecidas

para el diagnóstico, la evaluación de la carga viral debe ser evaluado de manera integral con cada caso individual por el especialista ^(12,13).

Se puede utilizar como muestra a la saliva, las lágrimas, la secreción bronquial, las heces y especialmente en la orina ya que con ésta es posible realizar una identificación luego de transcurridos varios meses ^(12,14).

Actualmente con la técnica de detección de ADN viral por PCR es posible la identificación del CMV aun en estados latentes, aunque para este fin no se han establecido umbrales definitivos. En un estudio donde se utilizó pruebas estandarizadas, los pacientes trasplantados con síndrome por CMV tuvieron cifras de carga viral de 9120 UI/ml mientras que los pacientes con afectación tisular y orgánica fue de aproximadamente 20893 UI/ml ⁽¹⁹⁾.

En el caso que no sea posible la detección directa del virus se debe determinar marcadores serológicos como el IgG-CMV o IgM-CMV. El anticuerpo IgG-CMV es posible evidenciarlo desde la semana 4-6 y persiste indefinidamente. No así el IgM-CMV que es posible detectarlo a los 12 días de la primoinfección. En el caso que suceda una reactivación o reinfección se observará un aumento de la cantidad basal de anticuerpos IgG-CMV ^(18,19).

La serología toma una importancia vital en algunos contextos debido a su facilidad de realización y al rol que cumple en la identificación y clasificación de los donadores y receptores de órganos sólidos ⁽¹⁴⁾.

Dentro del proceso de diagnóstico es necesario que se establezcan diferencias de conceptos y evitar confusiones. Con los avances biomoleculares actuales se presentan tres definiciones relacionadas al hallazgo de citomegalovirus en los pacientes trasplantados, estudiadas en el contexto de trasplantes renales pero extrapolables a otro tipo de procedimientos ⁽⁴⁵⁾.

- Infección inactiva de CMV: Se refiere a la infección previa por CMV detectada por la detección de anticuerpos IgG positivo en ausencia

de replicación activa, representada por pruebas de reacción en cadena de polimerasa negativas, y en ausencia de manifestaciones clínicas ⁽⁴⁵⁾.

- Infección activa por CMV: Se refiere a la detección de replicación viral (mediante PCR o antigenemia) en ausencia de manifestaciones clínicas ⁽⁴⁵⁾.
- Enfermedad por CMV: Se refiere al hallazgo de replicación viral asociado a sintomatología, sea síndrome viral o enfermedad invasiva órgano-específica ⁽⁴⁵⁾.

3.6 TRATAMIENTO

Las bases del tratamiento para CMV en pacientes trasplantados son: identificación de replicación viral vs presencia de la enfermedad, reducción de la inmunosupresión y administración de los fármacos antivirales ^(18,19).

La terapéutica en cuanto a los pacientes asintomáticos que presenten carga viral de CMV aún se encuentra en estudio, pero los consensos internacionales basados en estudios clínicos controlados sugieren dar tratamiento en estos casos al igual como si el paciente manifestara signos y síntomas de la infección ⁽¹⁹⁾.

La reducción de la inmunosupresión es un elemento clave para el correcto funcionamiento de los fármacos antivirales. La dosis de los mismos siempre tiene que racionalizarse en base a la función renal, usualmente la duración del mismo es de mínimo 21 días, usualmente con valganciclovir 900mg o ganciclovir 5mg IV dos veces al día. La monitorización de la carga debe ser semanal y una vez eliminada la carga viral o los síntomas se sugiere realizar una “profilaxis secundaria” con valganciclovir 900mg PO por 1 a 3 meses para prevenir recaídas, sin embargo, esto último aún se encuentra en estudio ⁽¹⁹⁾.

Los antivirales que se consideran en el tratamiento de la infección por citomegalovirus son:

- Análogos de los nucleótidos: Aciclovir, Penciclovir, Ganciclovir, Idoxirudina, Trifluridina, Valganciclovir, Vidaravina, Rivavirina de amplio espectro.
- Aminas tricíclicas: Amantadina, Rimantadina
- Análogos de los pirofosfatos: Foscarnet
- Interferones

Según la literatura revisada, el Ganciclovir y Valganciclovir son los principales agentes terapéuticos contra la infección del CMV. En específico, Valganciclovir tiene formulación oral con una biodisponibilidad del 60% con dosis de 900mg BID. Si existe resistencia a los análogos de los nucleótidos, el Foscarnet es una buena opción alternativa, sin embargo, se debe tomar en cuenta su impacto en la función renal por lo que solo debe considerarse en casos de extrema resistencia o intolerancia al Ganciclovir (12,18,20,21,22).

Si el paciente no responde al tratamiento se deben rotar los fármacos usados, reducir aún más la inmunosupresión, valorar resistencia al tratamiento o usar inmunoglobulina de CMV como tratamiento coadyuvante (19).

Las bases legales que favorecen este estudio son las siguientes: el Art. 2 y el Art. 3 de la Ley Orgánica de la Salud, en los cuales hace referencia a que la salud es un derecho humano ineludible y todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud debemos contribuir en la ejecución de las actividades relacionadas esta Ley (49).

También se rige al Art. 5 y al Art. 13 de la Ley orgánica de donación y trasplante, la cual se centra en la adopción de medidas preventivas si se sospecha riesgo del paciente (50).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de prevalencia, observacional, descriptivo, retrospectivo en el que se investigó a los pacientes sometidos a trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza durante los años 2013-2018.

El universo de esta investigación se constituyó por los pacientes trasplantados en el período de 2013-2018 documentados en las bases de datos de la institución. Previa autorización de las autoridades pertinentes se procedió a filtrar los registros por tipo de trasplante, lo que dio como resultados una población total de 204 pacientes (142 sometidos a trasplante renal y 62 a trasplante hepático). Todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión.

- Criterios de inclusión
 - Pacientes intervenidos quirúrgicamente por trasplante renal o hepático en el HLV.
 - Pacientes mayores de 12 años
- Criterio de exclusión
 - Pacientes sometidos a retrasplantes

Para la recolección de datos se utilizaron las historias clínicas, evoluciones, reportes realizados durante los períodos pre y post trasplante, además de las evoluciones de seguimiento y los resultados de laboratorio pertinentes. El registro de los datos garantizó la confidencialidad de los participantes, evitando usar sus datos personales. El software utilizado fue una hoja de cálculo de Excel 2013 donde se codificaron las variables, luego fueron depuradas para el análisis estadístico, tablas y gráficos. Las variables utilizadas se detallan en el cuadro 1.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	RESULTADO
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	○ Años cumplidos
Sexo	Condición fenotípica del individuo	Cualitativa dicotómica nominal	○ Hombre ○ Mujer
Tipo de trasplante	Órgano trasplantado	Cualitativa dicotómica nominal	○ Renal ○ Hepático
Casos	Número total de pacientes con infección por CMV	Cuantitativa discreta	○ Número y porcentaje
Infección activa por CMV	Evidencia de la presencia del virus en el individuo por PCR en ausencia de manifestaciones clínicas.	Cualitativa dicotómica nominal	○ Si ○ No
Infección inactiva por CMV	Evidencia de anticuerpos IgG en el receptor, en ausencia de replicación viral y manifestaciones clínicas.	Cualitativa dicotómica nominal	○ Si ○ No
Enfermedad por CMV	Evidencia de replicación viral asociada a sintomatología.	Cualitativa dicotómica nominal	○ Enfermedad invasiva ○ Síndrome viral
Intervalo trasplante-infección.	Tiempo promedio en días transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de la infección.	Cuantitativa discreta	○ Promedio en días.
Reactivación	Evidencia de replicación viral más presencia de anticuerpos IgG.	Cualitativa dicotómica nominal	○ Si ○ No

Cuadro 1.- Operacionalización de las variables.

RESULTADOS

Se estudiaron 204 pacientes sometidos a trasplante entre el 2013 al 2018 en el HLV de la ciudad de Guayaquil de los cuales 142 (70%) fueron renales, y 62 (30%) hepáticos. La cantidad de trasplantes por año se presenta en el gráfico 1.

La edad promedio de los participantes de esta investigación fue de 41 años, (Vmax67 años - Vmin15 años). De los 204 pacientes, 135 fueron de sexo masculino (66%) y 69 de sexo femenino (34%).

En cuanto a los resultados serológicos de IgG CMV: en el 53% (109) se encontró positividad para los anticuerpos, 47% (95) dieron negativo.

La prevalencia de infección por CMV, evidenciada por la determinación de replicación viral mediante PCR, fue del 25% (52). De esta cifra 16 correspondieron al grupo de trasplante hepático (31%) y 36 pacientes pertenecieron al grupo tratado con trasplante renal (69%).

Del total de pacientes infectados, 59% (31) fue por reactivación viral, de los cuáles el 55% (17) pertenecen al grupo de trasplante renal y 45% (14) al trasplante hepático.

En los 52 pacientes infectados, el 42% (22) manifestaron enfermedad por CMV (ECMV), mientras que el 58% (30) transcurrió como infección asintomática.

De los pacientes que manifestaron ECMV, 17 pacientes fueron de trasplante renal y 5 fueron sometidos a trasplante hepático.

Se encontró que, de los pacientes que manifestaron enfermedad por CMV, 16 se presentaron como enfermedad invasiva, 13 del grupo de trasplante renal y 3 del grupo de trasplante hepático. Se identificaron 6 pacientes que presentaron síndrome viral (sintomatología inespecífica), 4 pertenecientes al trasplante renal y 2 al trasplante hepático. Los tipos de enfermedad invasiva

presentados se muestran en el gráfico 2 y su porcentaje según el tipo de trasplante se observan en la tabla 1.

De los 52 pacientes infectados, en 44 se encontraron datos de seguimiento. El valor de intervalo trasplante-infección en los pacientes sometidos a trasplante renal fue un promedio de 152 días (máximo: 810 días, mínimo: 30 días, DS:199,77). El intervalo trasplante-infección en los pacientes con trasplante hepático fue un promedio de 106 días (máximo: 967, mínimo:30, DS: 209.31).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos analizado a 204 pacientes que fueron sometidos a trasplante renal o hepático entre el 2013 y el 2018 en el Hospital Luis Vernaza. A pesar de que la muestra es pequeña comparada al margen del tiempo que se incluye en esta investigación, se debe recordar que Ecuador sigue siendo un país relativamente nuevo en cuantía de trasplantes anuales.

La edad promedio de los pacientes trasplantados en nuestro estudio fue de 41. El 66% de los pacientes fueron hombres y 33% fueron mujeres. Relacionado a la investigación, encontramos un estudio realizado por Requião et al. ⁽⁴⁶⁾, con una muestra parecida de 209 casos de pacientes que recibieron un trasplante renal entre el 2002 y el 2012, la edad promedio fue de 45.4 años, con 55% de hombres y 45% de mujeres. En otro estudio con una mayor población, Bischof et al. ⁽³³⁾, estudió a 599 individuos con trasplante renal, su edad promedio fue de 55 años y el 74,5% de los pacientes correspondían al sexo masculino y 25,5% al femenino. En otro estudio de menor muestra, Rodrigues et al. ⁽⁴⁷⁾, con 99 pacientes de trasplante hepático, la edad promedio fue de 53.4 años y el 71.6% hombres y 28,4% mujeres.

El tipo de trasplante más realizado fue el renal, con un total de 142 procedimientos realizados, es decir, el 70%, mientras que solo se realizaron 62 trasplantes hepáticos (30%). En los estudios comparados, la población había recibido únicamente trasplantes renales o hepáticos ^(33,46,47).

En los trasplantes, la infección puede ocurrir como una primoinfección o como una reactivación después de un largo período de latencia. En todos los candidatos para trasplantes, el estado serológico debe establecerse mediante la identificación de anticuerpos de clase IgG. En nuestro estudio, en cuanto a la presencia o ausencia de serología positiva para CMV IgG, es decir infección inactiva, se evidenció que el 53% de los pacientes tuvo CMV

IgG positivo. En Requião et al. ⁽⁴⁶⁾, CMV IgG positivo se encontró en el 63,4% de pacientes y en Rodrigues et al. ⁽⁴⁷⁾, en el 39,4%. En nuestro estudio se reportó que en 47% de los pacientes estudiados los títulos de anticuerpos IgG CMV fueron negativos, lo que nos indica que no estuvieron expuestos al virus.

En nuestro estudio, se conceptualizó a la infección como sinónimo de replicación viral, así la prevalencia de infecciones por CMV fue del 25%, de los cuales, 31% correspondieron al grupo de trasplante hepático y 69% al trasplante renal. En Requião et al. ⁽⁴⁶⁾, de los 209 pacientes sometidos a trasplante renal, 63,4% presentó infección. En el estudio de Bischof et al ⁽³³⁾, de un total de los 599 pacientes investigados, durante el primer año del trasplante renal la prevalencia de la replicación del CMV fue del 30%. En cuanto a trasplantes hepáticos, Rodrigues et al. ⁽⁴⁷⁾, en 99 pacientes incluidos se presentó una prevalencia del 39,4%.

Las infecciones por citomegalovirus pueden presentarse en tres contextos principales: la reactivación, la primo-infección o la reinfección. En cuanto a la reactivación viral, hay una diferencia con nuestros pacientes estudiados y el estudio de Bischof et al. ⁽³³⁾, el cual muestra que 16% de sus participantes tuvo reactivación viral comparado al 59% de los pacientes en esta investigación. El 41% de los pacientes de nuestro estudio correspondería a los dos escenarios restantes: primo-infección o reinfección, no obstante, este estudio no discrimina la cantidad de pacientes correspondientes a esas categorías, lo cual representa de cierto modo una limitación en esta investigación y material para futuras investigaciones.

Se denomina enfermedad por citomegalovirus (ECMV) a la presencia de manifestaciones clínicas debido a la infección, a su vez esta se divide en síndrome viral (que contempla síntomas inespecíficos) y enfermedad invasiva. De acuerdo a lo anterior, en nuestra investigación el 42% (22 pacientes) de los infectados presentó ECMV, dentro de este porcentaje un 72% (16 pacientes) presentó enfermedad invasiva. En el estudio de Bischof

et al. ⁽³³⁾, el 12% de sus participantes manifestó ECMV, de los cuales solo el 5% presentó enfermedad invasiva. En el trabajo de Rodrigues et al. ⁽⁴⁷⁾, en pacientes sometidos a trasplante hepático el 37% presentó ECMV, hay que resaltar que en este estudio no se especificó el porcentaje de enfermedad invasiva.

En los pacientes que presentaron enfermedad invasiva en este estudio, el 56% desarrolló colitis, el 25% neumonitis y 19% nefritis. Ninguno de los estudios comparados especificó el tipo de enfermedad invasiva por lo que es difícil realizar comparaciones directas.

Referente al intervalo trasplante-infección, en nuestro estudio se calculó por días. El intervalo trasplante infección en trasplante renal fue de 152 días y en el trasplante hepático fue de 106 días, cifras muy similares entre sí. En el estudio de Requião et al. ⁽⁴⁶⁾, se midió el intervalo de trasplante-infección en rangos de tiempo diferentes, sin embargo, en todos los casos se presentó la infección en periodos menores a 6 meses, tiempo similar al observado en esta investigación y diferente a lo observado por Rodrigues et al. ⁽⁴⁷⁾, donde solo el 41% de los casos se presentaron en un tiempo menor a 180 días.

Algo de mucho interés que incluyeron los otros autores ^(33,46,47) fueron variables como el impacto de la profilaxis antiviral en el riesgo de infección o reactivación post-trasplante, los factores de riesgo relacionados con la enfermedad por CMV después del trasplante de un órgano, el tratamiento del rechazo que aumenta exponencialmente el riesgo de enfermedad, los cuales son aspectos a tomar en cuenta para poder establecer relaciones con futuros trabajos de investigación.

CONCLUSIÓN

- En conclusión, En el HLV la edad promedio de los pacientes trasplantados fue de 41 años y el sexo con mayor incidencia fue el masculino con 135 pacientes (66%).
- El intervalo de tiempo, trasplante-infección en el trasplante renal tuvo 152 días en comparación con el trasplante hepático que fue de 106 días.
- De los 52 pacientes con infección por citomegalovirus, 22 pacientes (42%) tuvieron manifestaciones clínicas (ECMV) siendo los pacientes con trasplante renal los de mayor incidencia (17).
- En cuanto a la tasa de reactivación por CMV fue de 59%, del cual la mayor incidencia fue en trasplante renal con 55% en comparación con el trasplante hepático 45%.
- El HLV cuenta con una prevalencia de infecciones por CMV del 25% cifra menor que en estudios similares, con una tasa de replicación menor al 50%.

RECOMENDACIONES

- Desarrollar investigaciones de este tema explorando el porcentaje de infecciones no causadas por reactivación.
- Incluir en los análisis variables de tratamiento inmunosupresor para evaluar posibles esquemas terapéuticos que puedan disminuir aún más la prevalencia de infección.
- Realizar futuras investigaciones sobre estas variables en un solo tipo de trasplante y comparar los resultados con otros estudios similares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización mundial de la salud. Principios rectores de la OMS sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos [Internet]. 2010. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R22-sp.pdf?ua=1
2. Newsletter transplant. Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad Gabinete De Prensa. España es líder Mund en Traspl por 24º año consecutivo, según los datos del Regist Mund Traspl Gest por la ONT [Internet]. 2015;1-5. Disponible en: www.msssi.es
3. Velasco Enríquez C, Indot. INFORME EJECUTIVO RENDICIÓN DE CUENTAS 2018 [Internet]. Donaciontrasplante.gob.ec. 2019 [cited 24 August 2019].
4. Abad D. Acreditación INDOT [Internet]. Hospital Luis Vernaza | Junta de Beneficencia de Guayaquil. 2019 [cited 24 August 2019]. Available from: <https://www.hospitalvernaza.med.ec/nuestro-hospital/certificaciones/indot>.
5. Contreras K, Vargas M, Manrique J, García P, Rodríguez M. Incidence and clinical characteristics of renal transplanted patients with infection and disease by cytomegalovirus in a transplant center [Internet]. Trabajos Originales. 2018 [cited 24 August 2019].
6. Cortés J Yomayusa N Arias Y Arroyave I Cataño J García P Guevara F Mesa L Montero C Ríos M Robayo A Rosso F Torres R Uribe L González L Álvarez C. Consenso colombiano para la estratificación, diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes adultos con trasplante renal. 2016;10.
7. Contreras K, Vargas M, García P, González C, Rodríguez P, Castañeda-Cardona C et al. Costo-efectividad de dos esquemas de prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal y riesgo intermedio en Colombia. *Biomédica*. 2018;38(1):77
8. Bruminhent J. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *World Journal of Hepatology*. 2014;6(6):370.
9. Santos O, María J, Muñoz O, Mena A, Guzman C. Trasplante hepático en adultos: Estado del arte. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, [Internet]. 2012 [cited 24 August 2019];27(1):21-31. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3377/337731759004.pdf>.
10. Ríos A, Ruiz J, Rodríguez J, Parrilla P. Hemorragia digestiva baja

masiva por citomegalovirus en un trasplantado renal con bajas dosis de inmunosupresión. *Nefrología*. 2016;36(4):454-455.

11. Marcelin J. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: Updates on clinical management. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(31):10658.
12. Buele Bueno M. Diagnóstico clínico y de laboratorio del citomegalovirus. [pregrado]. Universidad Católica de Cuenca; 2013.
13. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases 2018-2021. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018.
14. Almaghrabi R, Omrani A, Memish Z. Cytomegalovirus infection in lung transplant recipients. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2017:1-7.
15. Crespo Proaño C. Detección de la presencia del virus "citomegalovirus" en donantes de sangre asintomáticos con resultados positivos en elisa, mediante la técnica molecular de PCR en tiempo real [Licenciatura]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2012.
16. Rodríguez-Goncer I, Fernández-Ruiz M, Aguado J. A critical review of the relationship between post-transplant atherosclerotic events and cytomegalovirus exposure in kidney transplant recipients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019;18(2):113-125.
17. Koval C. Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2018;32(3):581-597.
18. Santos C, Vella J. Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 16 February 2020].
19. Duran Chavez J, Pérez Castillo A, Quispe Alcocer D, Guamán Flores W, Jaramillo Puga M, Ormaza Buitrón D. Cribado de Citomegalovirus en mujeres embarazadas. *Mediencias UTA*. 2018;2(3):37.
20. Lopez Lopez P. "Detección De Citomegalovirus (Cmv) Mediante PCR En Tiempo Real En Mujeres Embarazadas En Muestras Obtenidas En El Hospital Enrique C. Sotomayor De La Ciudad De Guayaquil Durante El Año 2016 [Posgrado]. Universidad de Guayaquil; 2017.
21. Kumar R, Ison M. Opportunistic Infections in Transplant Patients. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019;33(4):1143-1157.
22. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015 Jan. 15 Suppl 2:1-34.
23. Chiriboga M, Moscoso G. Aféresis terapéutica mediante el recambio

plasmático con albúmina al 20% en pacientes con rechazo agudo humoral de trasplante renal del Hospital Carlos Andrade Marín período 2014-2017. [Pregrado]. Universidad Central del Ecuador; 2018.

24. Dow B, Wong G, Jiang Q, Muk-Lan M, Wong W, et al. Longitudinal study of BKV outcomes, risk factors, and kinetics in renal transplantation patients. *Microbial Pathogenesis*. 2020 Jan.
25. Mital D., Hammes E. Indications for Renal Transplantation. In: Saclarides T., Myers J., Millikan K. (eds) *Common Surgical Diseases*. Springer, New York, NY. 2015. Suppl: 239-242.
26. Locke J, Gustafson S, Mehta S, Reed RD, Shelton B, MacLennan PA, et al. Survival Benefit of Kidney Transplantation in HIV-infected Patients. *Ann Surg*. 2017 Mar. 265 (3):604-608.
27. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2019 Feb. 19 Suppl 2:19-123.
28. Fernández Figueroa J. "Valoración De Los Niveles De Calcio Sérico Con La Técnica De Quimioluminiscencia En Pacientes Con Trasplante Renal Del Servicio De Nefrología Del Hospital Carlos Andrade Marín De Quito En El Periodo Enero–Junio 2016". [Pregrado]. Universidad Central del Ecuador; 2018.
29. República del Ecuador, Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células. Datos estadísticos de la actividad de donación y trasplante de órganos y células. 2018. Disponible en: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/>
30. Monsalve S, Marcelo D, Manzano E, et al. "Sobrevida y complicaciones del paciente con injerto renal de donante cadavérico vs. donante vivo, controlados en el hospital "José Carrasco Arteaga" (IESS) en Cuenca, en el periodo de 2007-2012" [Pregrado]. Universidad de Cuenca; 2013.
31. Leeaphorn N, Garg N, Thamcharoen N et al. Cytomegalovirus mismatch still negatively affects patient and graft survival in the era of routine prophylactic and preemptive therapy: a paired kidney analysis. *Am J Transplant* 2019; 19: 573–584
32. Witzke O, Nitschke M, Bartels M et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: long-term results after 7 years of a randomized clinical trial. *Transplantation* 2018; 102: 876–882
33. Bischof N, Wehmeier C, Dickenmann M, Hirt-Minkowski P et al. Revisiting cytomegalovirus serostatus and replication as risk factors for inferior long-term outcomes in the current era of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 1–11

34. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2018 Jan. 18 Suppl 1:172-253.
35. Patel YA, Berg CL, Moylan CA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Key Considerations Before and After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci*. 2016 May. 61 (5):1406-16.
36. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan. 67 (1):123-133.
37. Yang JD, Larson JJ, Watt KD, Allen AM, Wiesner RH, Gores GJ, et al. Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May. 15 (5):767-775.e3.
38. Ertel AE, Wima K, Chang AL, Hoehn RS, Hohmann SF, Edwards MJ, et al. Risk of Reoperation Within 90 Days of Liver Transplantation: A Necessary Evil. *J Am Coll Surg*. 2016 Apr. 222 (4):419-28.
39. Agnes B. Fogo MD, Michael Kashgarian MD, in *Diagnostic Atlas of Renal Pathology (Third Edition)*, 2017
40. Jadowiec C, Morgan P, Nehra A, Hathcock M, Kremers W, Wiesner R, Taner T. Not all cellular rejections are the same: Differences in early and late hepatic allograft rejection. *Am J Transplant* 2017;17(suppl 3):391.
41. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):358–366.
42. Mastoridis S, Martinez-Llordella M, Sanchez-Fueyo A. Immunotolerance in liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2017;37:95-108.
43. Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis.' *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21:209-218.
44. Czarnecka P, Czarnecka C, Tronina O, et al. Cytomegalovirus Disease After Liver Transplant. A Description of a Treatment-Resistant Case: A Case Report and Literature Review. *Transplantation Proceedings*, 2018; 50: 4015-4022.
45. Cofan F, Melgar Á. Enfermedad por citomegalovirus: efectos directos e indirectos. *Revista Nefrología [Internet]*. 2012 [cited 22 March 2020];3(1):4-13. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X2013757512000669>

46. Requião Moura L, Carvalho A, Pacheco A. Cytomegalovirus infection in renal transplantation: clinical aspects, management and the perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Jan-Mar; 13(1): 142–148.
47. Rodrigues A, Tonete A, Rezende F, et al. Prevalence of cytomegalovirus disease in liver transplant patients in an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Oct-Dec; 29(4): 436–443.
48. Del Pozo Barrezueta, H., 2011. *Ley Orgánica De Donación Y Trasplante*. [online] [Donaciontrasplante.gob.ec](http://www.donaciontrasplante.gob.ec). Available at: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/lotaip/mayo_2015/a2/Ley%20Organica%20de%20Donacion%20y%20Trasplante.pdf> [Accessed 2 May 2020].
49. LexisFinder. LEY ORGANICA DE SALUD [Internet]. [Cicad.oas.org](http://www.cicad.oas.org). 2014 [cited 2 May 2020]. Available from: http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/legislations/PDF/EC/ley_organica_de_salud.pdf

ANEXOS

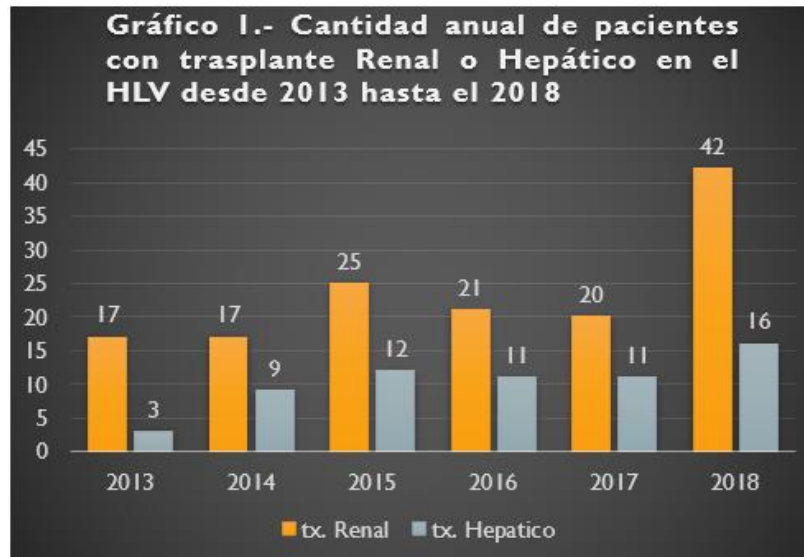
1.1 TABLA

Tabla 1.- Enfermedad invasiva por CMV según tipo de trasplante						
E. INVASIVA	T. RENAL		T. HEPATICO		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
COLITIS	6	46	3	100	9	56
NEUMONITIS	4	31	0	0	4	25
NEFRITIS	3	23	0	0	3	19
TOTAL	13	100	3	100	16	100

Fuente: Hospital Luis Vernaza.

Elaborado por: Bermeo Karla, Quiñonez Karen. 2020

1.2 GRÁFICOS



Fuente: Hospital Luis Vernaza.

Elaborado por: Bermeo Karla, Quiñonez Karen. 2020



Fuente: Hospital Luis Vernaza.

Elaborado por: Bermeo Karla, Quiñonez Karen. 2020



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Bermeo Martínez, Karla Ximena** con C.C: # **0704564558** y **Quiñonez Roa, Karen Nicolle** con C.C: # **0803123124** autoras del trabajo de titulación: **Prevalencia de las infecciones por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza, 2013-2018** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 3 de mayo del 2020.

Bermeo Martínez Karla Ximena

C.C: **0704564558**

Quiñonez Roa Karen Nicolle

C.C: **0803123124**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN			
TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Prevalencia de las infecciones por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza, 2013-2018.		
AUTOR(ES)	Bermeo Martínez Karla Ximena, Quiñonez Roa Karen Nicolle		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dra. Soria Segarra Carmen Gabriela		
INSTITUCIÓN:	UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL		
FACULTAD:	CIENCIAS MÉDICAS		
CARRERA:	MEDICINA		
TÍTULO OBTENIDO:	MÉDICO		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	3 de mayo del 2020	No. DE PÁGINAS:	58
ÁREAS TEMÁTICAS:	Infectología, Epidemiología, Nefrología.		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Trasplante de riñón, trasplante de hígado, infecciones por citomegalovirus, inmunosupresión.		
<p>RESUMEN: Antecedente: Según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 135.860 es el total de órganos trasplantados alrededor del mundo en el 2018, el órgano sólido con mayor número de trasplantes fue el riñón con 89.823 trasplantes, seguido por el hígado con 30.352 trasplantes. La problemática de la infección por CMV en trasplantados renales radica en el número de complicaciones que se presentan como rechazo del injerto, atrofia tubular en los tres primeros meses del trasplante. En pacientes con trasplantes hepáticos, es usual el desarrollo de una hepatitis lo que predispone a la infección o reinfección. Objetivo: Determinar la prevalencia de las infecciones por Citomegalovirus en pacientes con trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza. Materiales y métodos: Se realizó un estudio de prevalencia, observacional, descriptivo, retrospectivo en el que se investigó a los pacientes sometidos a trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza durante los años 2013-2018. Resultados: De los 204 pacientes, sólo en 52 se identificó infección por CMV, es decir una prevalencia del 25%. Conclusión: La infección por CMV tiene un impacto importante en el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante renal o hepático, probablemente la mitad de los pacientes cursen sin síntomas lo que hace necesario el screening continuo para identificar la infección y prevenir las complicaciones.</p> <p>ABSTRACT: Background: According to the National Transplant Organization (ONT), 135,860 is the total number of organs transplanted around the world in 2018, the solid organ with the highest number of transplants is the kidney with 89,823 transplants, followed by the liver with 30,352 transplants. The problem of CMV infection in radical kidney transplants in the number of complications that occur as injector rejection, tubular atrophy in the first three months of transplantation. In patients with liver transplants, the development of a hepatitis that predisposes to infection or reinfection is common. Objective: To determine the prevalence of cytomegalovirus infections in patients with kidney or liver transplantation at the Luis Vernaza Hospital. Methods: A prevalence, observational, descriptive, retrospective study was conducted in which patients were investigated for kidney or liver transplantation at the Luis Vernaza Hospital during from 2013 to 2018. Results: 204 patients were included, only 52 were identified with CMV infections, that is, a prevalence of 25%. Conclusion: CMV infection has an important impact on the prognosis of patients treated with kidney or liver transplantation, it is possible that half of the patients don't develop symptoms, which makes continuous screening necessary to identify the infection and prevent complications.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-982219124 +593-990992161	E-mail: karlabermeom@outlook.com kaniquiro@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Dr. Andrés Mauricio Ayón Genkuong		
	Teléfono: +593-997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			