



**FRECUENCIA DE NEUTROPENIA ASOCIADA AL USO DE GANCICLOVIR EN
PACIENTES CON INFECCION CONGENITA POR CITOMEGALOVIRUS**

**PARA OBTENER EL TITULO EN
INFECTOLOGIA PEDIATRICA
DRA. GEORGINA PIÑA RUIZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDAÑA**

**TUTOR DE TESIS
DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL**

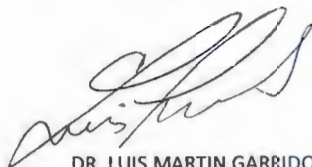
**TUTOR METODOLOGICO
M.EN.C LUISA DIAZ GARCIA**

INP
**CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN**


CID
NO CIRCULA

FRECUENCIA DE NEUTROPENIA ASOCIADA AL USO DE
GANCICLOVIR EN PACIENTES CON INFECCION CONGENITA POR
CITOMEGALOVIRUS



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA


DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
TUTOR DE TESIS




M. EN.C. LUISA DIAZ GARCIA
TUTOR METODOLOGICO

Dedicatoria.

A Dios. *Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.*

A mis padres Jorge Piña y Rosa Elena Ruiz. *Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.*

A mi esposo Carlos Olivas. *Por su gran amor y apoyo incondicional en todo momento y por aceptar vivir esta aventura conmigo.*

A mis maestros. *Sobre todo al Dr. Napoleón González y a la Dra. Patricia Saltigeral por su apoyo, y múltiples enseñanzas que me llevaron a culminar esta hermosa subespecialidad en infectología y su colaboración en esta tesis.*

Frecuencia de neutropenia asociada al uso de ganciclovir en pacientes con infección congénita por citomegalovirus

Saltigeral-Simental P, Piña-Ruiz G, Díaz-García L

RESUMEN

INTRODUCCION

La infección por citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección viral congénita, se presenta en alrededor del 1% de los recién nacidos vivos en el mundo. La principal secuela que se presenta en la infección congénita por CMV es la sordera neurosensorial tanto en la enfermedad sintomática como en la asintomática. El uso de ganciclovir en estos pacientes ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de estas secuelas. Existen limitaciones en la terapéutica con ganciclovir en pacientes con infección congénita por CMV las cuales se relacionan con los efectos mielotóxicos del fármaco. El principal efecto adverso descrito ha sido la toxicidad hematológica manifestada primariamente como leucopenia y neutropenia. Sin embargo en nuestro medio no hay datos al respecto de este efecto adverso.

JUSTIFICACION

En el Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la frecuencia real de los efectos adversos a corto plazo del ganciclovir aunque de manera observacional parece ser menor a lo reportado en la literatura hasta el momento actual. Por lo anterior, es importante conocer la frecuencia de mielotoxicidad en nuestro medio en aquellos pacientes que reciben ganciclovir para así establecer una periodicidad adecuada en la evaluación mediante biometría hemática del desarrollo de neutropenia y trombocitopenia de dichos pacientes con lo cual se generaría una reducción en los gastos de atención hospitalaria.

OBJETIVOS

Describir la frecuencia de neutropenia, plaquetopenia, leucopenia, anemia y suspensión del tratamiento secundarias al uso de ganciclovir en niños con infección congénita por citomegalovirus atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 01 de enero de 2000 al 01 de enero de 2012

I. MARCO TEÓRICO.

La infección por citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección viral congénita, se presenta en alrededor del 1% de los recién nacidos vivos en el mundo. Tiene dos formas de presentación principalmente, la forma sintomática y la asintomática. La afectación del sistema nervioso central incluyendo calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia y microcefalia son frecuentes. Además, estos pacientes pueden presentar petequias, hepatoesplenomegalia, sordera neurosensorial, así como ictericia y retinitis. Actualmente es la causa más frecuente de hipoacusia congénita y retraso psicomotor. Debido a la alta mortalidad y las secuelas neurológicas en los sobrevivientes que presenta infección congénita sintomática se han utilizado a lo largo del tiempo diferentes medicamentos tales como factor de transferencia, interferón, aciclovir, arabinósido de adenina con resultados poco satisfactorios⁽¹⁾. En 1997, Whitley y colaboradores establecieron la seguridad del uso de ganciclovir en un estudio fase II en la enfermedad congénita por CMV⁽²⁾.

La principal secuela en la infección congénita por CMV es la sordera neurosensorial tanto en la enfermedad sintomática (alrededor del 50 al 55% de los casos) como en la asintomática (entre un 10 a 15% de los casos)^{(3), (4)}. El uso de ganciclovir en estos pacientes ha demostrado una reducción importante en la incidencia de estas secuelas en aquellos que recibieron 6 semanas de tratamiento con ganciclovir hasta 6 meses después de haber completado el tratamiento. Actualmente están en desarrollo estudios clínicos de evaluación de la disminución del daño neurosensorial del CMV a seis meses y a un año de seguimiento. La morbilidad y mortalidad atribuidas a la enfermedad sistémica por CMV no pueden subestimarse, ya que en varios estudios prospectivos de infección congénita sintomática por CMV se han encontrado rangos de mortalidad entre 10 y 30% así como secuelas neurológicas importantes en el 90% de los casos.

El ganciclovir fue el primer análogo de nucléosido con actividad significativa contra CMV. Su nombre químico es 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-guanina, es un análogo de la 2-desoxiguanida con una estructura similar al aciclovir. El ganciclovir ha demostrado ser de 10 a 100 veces más activo que el aciclovir en el tratamiento de la infección por CMV. El ganciclovir se activa como forma trifosfato en células infectadas por CMV, lo cual explica su mayor actividad respecto al aciclovir. Esta forma trifosfato interfiere con la elongación del DNA, inhibiendo la formación de polipéptidos virales además de interrumpir la propagación de célula a célula y prevenir el efecto citopático⁽⁵⁾.

El mecanismo de acción del ganciclovir es similar al de aciclovir, el cual se fosforila a una forma monofosfato a través de una timidina cinasa específica del virus herpes simple y varicela-zóster. La ausencia de esta enzima en el CMV es la causa de la pobre utilidad del aciclovir en estos casos. Dicha timidina cinasa también fosforila al

ganciclovir a su forma monofosfato en células infectadas por virus herpes simple y virus varicela-zóster. El CMV posee una enzima viral (fosfotransferasa) con actividad de protein cinasa codificada por una región específica de su genoma (UL97) descrita de manera inicial en 1992 por Cohen y colaboradores. Dicha fosfotransferasa en primer lugar convierte al ganciclovir en 5'-monofosfato-ganciclovir y de manera subsecuente, las cinasas celulares difosforilan este intermediario monofosfato dando lugar a la formación del trifosfato de ganciclovir el cuál es capaz de inhibir la síntesis de DNA mediante dos mecanismos: en primer lugar, el trifosfato de ganciclovir (cuya afinidad por la polimerasa viral es mayor) inhibe competitivamente la incorporación del trifosfato de desoxiguanina por la DNA polimerasa. En segundo término, el trifosfato de ganciclovir se incorpora directamente a la cadena de DNA viral y sirve para inhibir la adición de otros nucleótidos inhibiendo así la elongación de la cadena. Aunque el trifosfato de aciclovir es activo contra la DNA polimerasa del CMV, el trifosfato de ganciclovir es capaz de alcanzar concentraciones 10 veces más altas y de esta manera ser más efectivo en la inhibición de la replicación del CMV ^{(6), (7), (8)}. La resistencia al CMV se produce por mutaciones en esta enzima que conllevan a la incapacidad de fosforilación del antiviral además de mutaciones en el virus producidas en el gen de la DNA polimerasa en cepas estudiadas en laboratorio. La frecuencia de resistencia al ganciclovir en pacientes con VIH y con retinitis secundaria a CMV se ha descrito alrededor del 7.6% para pacientes tratados por más de 90 días.

Espectro de actividad antiviral.

El mayor espectro de actividad del ganciclovir es frente al CMV. En células infectadas por CMV la concentración del ganciclovir es por lo menos diez veces mayor que en células no infectadas. Desde 1997 el ganciclovir se estableció como el fármaco de elección en la infección congénita por CMV y en la actualidad se encuentran en evaluación profármacos como valganciclovir para el tratamiento de la enfermedad congénita por CMV. La actividad del ganciclovir contra virus herpes simple 1 y 2, es mejor que la del aciclovir, aunque, éste último permanece como el fármaco de elección al ser menos tóxico. Existen cepas de herpes simple resistentes a aciclovir, las cuales muestran resistencia cruzada con ganciclovir. Los datos de actividad contra virus varicela-zóster son limitados, mientras que la actividad contra virus Epstein-Barr y herpes virus tipo 6 se ha documentado de manera experimental pero con poca experiencia clínica hasta el momento. La eficacia del ganciclovir se ha demostrado por eliminación de la viriuria en un 70% de los pacientes estudiados.

Farmacocinética.

Existen pocos estudios respecto a las propiedades farmacocinéticas del ganciclovir, sobretudo en pacientes pediátricos. Se sabe que la principal depuración de este antiviral es a través del riñón, por lo que una función renal alterada disminuye la eliminación del fármaco y prolonga su vida media. Más del 90% del medicamento se

elimina sin cambios en la orina. El ganciclovir se depura de manera adecuada mediante hemodiálisis. La vida media del ganciclovir es más corta en adultos que en neonatos. La biodisponibilidad oral del ganciclovir es de tan solo 3 a 13.4% por lo que su uso mediante esta vía es limitado. La instilación intravítrea de ganciclovir y el uso de dispositivos intraoculares con liberación lenta del mismo han demostrado ser de utilidad para el manejo de la retinitis en pacientes inmunocomprometidos^{(5), (7), (9)}.

Se utilizó en un inicio para el tratamiento de infecciones por CMV en pacientes con inmunocompromiso, particularmente aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en pacientes con transplante de órganos sólidos y transplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); y de manera más reciente para infección congénita por CMV. Estudios en neonatos realizados por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases de EUA demostraron en la década en 1997 la eficacia del ganciclovir intravenoso en el curso de la infección congénita sintomática por CMV⁽²⁾.

Seguridad y tolerancia.

Existen limitaciones en la terapéutica con ganciclovir en pacientes con infección congénita por CMV las cuales se relacionan con los efectos mielotóxicos del fármaco. El principal efecto adverso descrito ha sido la toxicidad hematológica manifestada primariamente como leucopenia y neutropenia. La aparición de dichas complicaciones ocurre en promedio a los 12 días de iniciado el tratamiento pero se ha reportado su relación con dosis acumulada en comparación con dosis diaria.

Kiberlin y cols. evaluaron la eficacia y seguridad del ganciclovir en neonatos con infección congénita por CMV encontrando en el 63% de los pacientes, la presencia de neutropenia moderada o severa durante el tratamiento versus el 21% de los pacientes del grupo control⁽¹⁰⁾. Otros efectos adversos del ganciclovir encontrados en pacientes pediátricos son alteraciones en la cifra de creatinina, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina directa y plaquetas⁽²⁾. Whitley y cols. en un estudio fase II evaluaron 42 recién nacidos con enfermedad congénita por CMV y encontraron que en el 19% de los pacientes tratados con ganciclovir hubo necesidad de suspender el tratamiento por toxicidad, principalmente neutropenia la cual ocurrió entre los días 7 y 27 de iniciado el tratamiento⁽²⁾. Espinosa y Estrada reportaron el estudio de 9 casos de infección congénita por CMV en el Instituto Nacional de Pediatría tratados con ganciclovir durante periodos entre dos y seis semanas sin encontrar en ninguno de ellos neutropenia ni plaquetopenia asociadas al uso de ganciclovir⁽¹¹⁾.

La incidencia de neutropenia (menor a 1000 células / μ L) se ha estimado en 40% en pacientes con SIDA durante la terapia de inducción y en 15% durante el mantenimiento. La neutropenia grave (<500 células / μ L) se presenta entre un 15 a 17% de los pacientes con SIDA y retinitis por CMV. La combinación de ganciclovir y

zidovudina es particularmente tóxica, 80% de los pacientes manejados con esta combinación requieren reducción en la dosis de zidovudina debido a la neutropenia inducida. En pacientes con trasplante de órgano sólido la neutropenia se ha reportado menos frecuentemente (entre un 7 a 11% de los casos), con cuentas de neutrófilos absolutos menores a 1,000/ μ L; siendo mucho más común en pacientes sujetos a TCPH reportándose en el 40 a 80% de los casos con aparición en promedio a los 12 a 14 días de instaurado el tratamiento con ganciclovir. Estudios en adultos han demostrado que la neutropenia es el principal efecto adverso del ganciclovir, ocurriendo hasta en el 40% de los pacientes. La trombocitopenia en dichos estudios se presenta en el 20% de los adultos tratados con ganciclovir^{(1), (6), (9), (10)}. El uso preventivo de ganciclovir en estos pacientes con evidencia de infección por CMV se ha asociado a neutropenia en el 30 a 35% de los casos según lo reportado por Buhles y colaboradores (1991).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por CMV es la causa más frecuente de infección viral congénita, se presenta aproximadamente en el 1% de los recién nacidos vivos en el mundo. Estos pacientes pueden presentar petequias, hepatoesplenomegalia, sordera neurosensorial (en el 50 a 55% de pacientes sintomáticos y un 10 a 15% en asintomáticos) así como ictericia y retinitis. Actualmente es la causa más frecuente de hipoacusia congénita y retraso psicomotor. Debido a la alta mortalidad y las secuelas neurológicas en los sobrevivientes que presenta infección congénita sintomática se han utilizado a lo largo del tiempo diferentes medicamentos tales como factor de transferencia, interferón, aciclovir, arabinósido de adenina con resultados poco satisfactorios⁽¹⁾. El principal efecto adverso descrito ha sido la toxicidad hematológica manifestada primariamente como leucopenia y neutropenia. La aparición de dichas complicaciones ocurre en promedio a los 12 días de iniciado el tratamiento pero se ha reportado su relación con dosis acumulada en comparación con dosis diaria.

La frecuencia de neutropenia asociada al uso de ganciclovir en pacientes con infección congénita por CMV se desconoce en nuestro medio aunque en estudios de otros países se reporta hasta en un 60% de los pacientes. En estos pacientes se realiza un monitoreo semanal mediante la realización de biometría hemática para detectar oportunamente la neutropenia que potencialmente pueden presentar estos niños. El desconocimiento de la frecuencia real de neutropenia en nuestro medio propicia la realización de monitoreos semanales que pudieran disminuirse en el caso de demostrarse una frecuencia de neutropenia menor a la reportada en los estudios de otros países. Una vez establecida la frecuencia de neutropenia en nuestro medio, las determinaciones de biometría hemática podrán ser menos frecuentes a lo que actualmente se realiza en el Instituto Nacional de Pediatría y con ello disminuir costos en la atención hospitalaria.

III. JUSTIFICACIÓN.

Los reportes en la literatura muestran una menor incidencia de neutropenia en los recién nacidos con infección congénita por CMV en comparación con los adultos. En neonatos con enfermedad congénita por CMV se ha reportado cuenta de neutrófilos absolutos menor a 1,000/ μ L en el 40% de aquellos tratados con ganciclovir, pero solo el 15% de ellos requirieron modificación de la dosis. La administración prolongada de ganciclovir en neonatos con infección congénita por CMV se ha asociado con mielotoxicidad⁽¹²⁾.

Por otra parte, las recomendaciones actuales establecen el uso de ganciclovir en la infección congénita por CMV por un mínimo de 6 semanas con incremento del riesgo de neutropenia⁽¹³⁾. A pesar de la mielotoxicidad descrita con el uso de ganciclovir en diferentes escenarios clínicos (retinitis por CMV en pacientes con SIDA, terapia profiláctica o preventiva en pacientes trasplantados o en infección congénita por CMV) el ganciclovir ha demostrado su eficacia y seguridad y, considerando que la neutropenia se presenta en promedio entre un 7 a 60% de los pacientes tratados con este antiviral (dependiendo del escenario clínico evaluado), su uso se mantiene vigente^{(5), (14)}.

En lo que respecta a la infección congénita por CMV, no existen estudios recientes que evalúen la frecuencia de neutropenia o mielotoxicidad en niños que recibieron tratamiento con ganciclovir. En el Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la frecuencia real de los efectos adversos a corto plazo del ganciclovir aunque de manera observacional parece ser menor a lo reportado en la literatura hasta el momento actual. Por lo anterior, es importante conocer la frecuencia de mielotoxicidad en nuestro medio en aquellos pacientes que reciben ganciclovir para así establecer una periodicidad adecuada en la evaluación mediante biometría hemática del desarrollo de neutropenia y trombocitopenia de dichos pacientes con lo cual se generaría una reducción en los gastos de atención hospitalaria, disminución en la toma de muestras injustificadas y cambios en los programas de atención de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, plaquetopenia) asociadas al uso de ganciclovir y con que frecuencia se suspende el ganciclovir debido a éstas alteraciones en pacientes de 0 a 3 meses de edad con infección congénita por citomegalovirus tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 01 de enero de 2000 al 01 enero de 2012.

IV. OBJETIVOS.

Objetivo principal:

- Describir la frecuencia de neutropenia, plaquetopenia, leucopenia, anemia y suspensión del tratamiento secundarias al uso de ganciclovir en niños con infección congénita por citomegalovirus atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 01 de enero de 2000 al 01 de enero de 2012.

Objetivos secundarios:

- Describir el grado de severidad de la neutropenia secundaria al uso de ganciclovir en niños con infección congénita por citomegalovirus atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 01 de enero de 2000 al 01 de enero 2012.
- Describir las pruebas de funcionamiento hepático y las cifras de creatinina en pacientes con infección congénita por citomegalovirus atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 01 de enero de 2000 al 01 de enero de 2012.

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Población:

- a) **Población objetivo:** Expedientes clínicos de pacientes de 0 a 3 meses de edad con el diagnóstico de Infección Congénita por Citomegalovirus atendidos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México.
- b) **Población elegible:** Expedientes clínicos de pacientes con infección congénita por CMV confirmada por cuadro clínico, y/o serología y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, hospitalizados en el servicio de Infectología neonatal del 01 de enero de 2000 al 01 de enero de 2012.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

2. Criterios de inclusión:

- a) Pacientes de 0 a 3 meses atendidos en el servicio de Infectología neonatal
- b) Cualquier sexo
- c) Con diagnóstico clínico, serológico o molecular de infección congénita por citomegalovirus
- d) Que hayan recibido tratamiento con ganciclovir
- e) Que cuenten con biometría hemática.

3. Criterios de exclusión:

Pacientes con neutropenia secundaria a otras causas, tales como: sepsis neonatal, neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman), neutropenia neonatal isoimmune, neutropenia crónica, glucogenosis, neutropenia secundaria a neoplasia hematológica, neutropenia cíclica, uso de inmunosupresores, neutropenia asociada a disgamaglobulinemia y neutropenia asociada a síndromes.

4. Tipo de estudio:

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional, descriptivo.

5. Definición de las variables:

Variable	Definición	Tipo de variable/ Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Numérica continua Meses de acuerdo al calendario
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa nominal dicotómica Masculino Femenino
Duración del tratamiento	Periodo de tiempo durante el cual se administro ganciclovir a los pacientes incluidos en el estudio.	Numérica continua Días de acuerdo al calendario
Neutrófilos absolutos	Cuenta absoluta de los leucocitos de tipo granulocítico que representan el tipo de leucocito más abundante en la sangre y que durante el inicio agudo de la inflamación, particularmente como resultado de infección bacteriana, son unos de los primeros migrantes hacia el sitio de inflamación.	Numérica continua Células/mm ³
Plaquetas	Cuenta absoluta de aquellos fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos; las cuales juegan un papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento.	Numérica continua Células/mm ³
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, que intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático.	Numérica continua Células /mm ³
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de 64 kDa), de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los	Numérica continua gr/dl

	tejidos.	
AST	Aspartato aminotransferasa, enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente el corazón, el hígado y el tejido muscular.	Numérica continua UI/L
ALT	Alanino aminotransferasa, enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.	Numerica continua UI/L
Bilirrubina total	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina que se forma cuando el eritrocito desaparece del aparato circulatorio.	Numérica continua mg/dl
Bilirrubina directa	Bilirrubina conjugada, es aquella que, después de separarse de la albumina, penetra en la célula hepática donde se conjuga con el ácido glucurónico por acción de la UDP glucuronil transferasa.	Numérica continua mg/dl
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina. Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante, y normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina. La medición de la creatinina es la manera más simple de monitorizar la correcta función de los riñones.	Numérica continua mg/dl
Suspensión del tratamiento	Interrupción de la administración de ganciclovir antes del tiempo programado para considerar un tratamiento completo (seis semanas)	Cualitativa nominal dicotómica Si se suspendió o no se suspendió

Cuadro I.

6. Métodos:

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes de 0 a 3 meses de edad atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Infección Congénita por Citomegalovirus confirmada por cuadro clínico, y/o serología y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) hospitalizados en el servicio de Infectología neonatal durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2000 al 01 de enero de 2012 y de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se obtendrán las variables de estudio (ver cuadro I.)

De todos los datos previamente señalados se realizará el vaciado en la hoja de colección de datos (ver anexo I).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión. (edad, duración del tratamiento, neutrófilos absolutos, plaquetas, leucocitos, hemoglobina, AST, ALT, bilirrubina total, bilirrubina directa, creatinina.)

En las variables categóricas se presentarán proporciones. (sexo, suspensión del tratamiento).

VI. ASPECTOS ETICOS

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BCP) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Medica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, Adoptada por la 18° deg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29°deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35°deg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 418 deg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y considerando que el estudio no implica intervención alguna ni maniobras en los pacientes, sino más bien la revisión del expediente , la integridad física de los pacientes involucrados para la obtención de resultados validos y aplicables a nuestra población de estudio no se verá afectada. Así mismo, el uso de los datos se utilizará únicamente con fines académicos y científicos manteniendo en todo momento la confidencialidad de los datos obtenidos. Por las características del estudio, este protocolo no requiere carta de consentimiento ni asentimiento informados.

Atendiendo a las BPC se atenderán las siguientes observaciones:

- a) Se comunicará a los comités de ética, de investigación y al jefe del servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
- b) Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
- c) Se realizará un volcado riguroso de toda la información en la hoja de recolección de datos.
- d) Se pondrá a disposición del comité de ética, de investigación, y del jefe de servicio toda la información que le sea requerida.
- e) Asegurará la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes incorporados al mismo.
- f) Se presentará un informe final al comité de ética, de investigación y al jefe del servicio de dicho estudio.

VIII. FACTIBILIDAD

Debido a que este estudio es un estudio tipo cohorte, restrospectivo, observacional, descriptivo, y se revisaron los expedientes de los pacientes internados en el servicio de infectología con diagnóstico de citomegalovirus congénito los cuales se encuentran en su totalidad en el archivo clínico no se necesitaron recursos económicos de ningún tipo por lo que fue factible su realización.

RESULTADOS

Se revisaron 20 expedientes de pacientes internados en el servicio de infectología neonatal con diagnóstico de enfermedad congénita por citomegalovirus (ECG) del 1 de enero del 2000 al 1 de enero del 2012 los cuales cumplieron los criterios de inclusión. El diagnóstico se estableció por carga viral o serología (IgM).

Se analizaron los siguientes parámetros de laboratorio: Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos, Plaquetas, AST, ALT, BT, BD Creatinina, los cuales se monitorizaron durante las seis semanas de tratamiento. Se tomaron como valores de referencia los proporcionados por el laboratorio de análisis clínico del Instituto Nacional de Pediatría (Tabla 1).

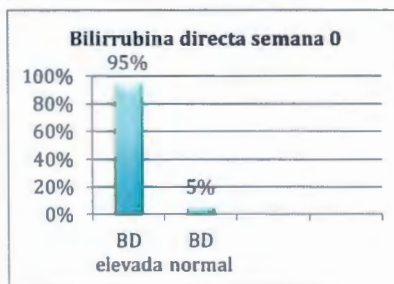
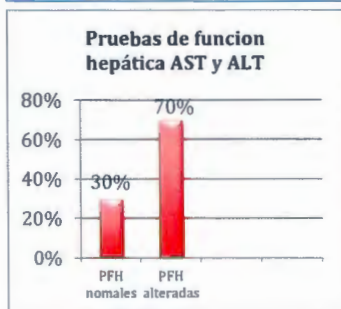
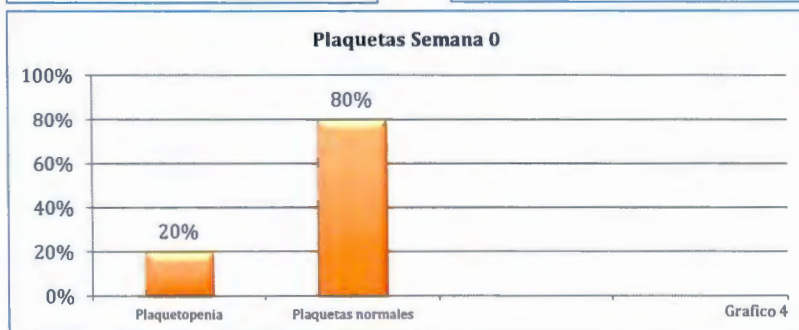
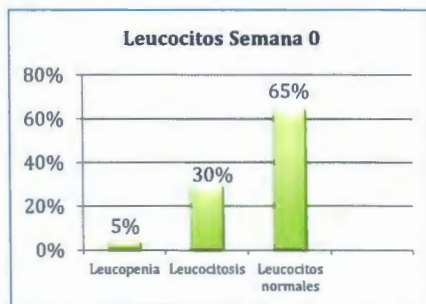
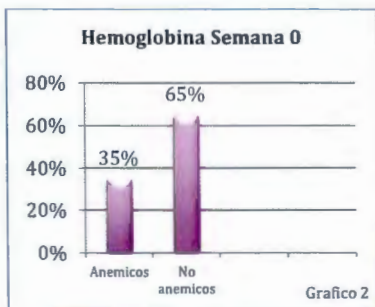
Valores de referencia. Lab Análisis INP Clínicos	
Hemoglobina gr/dl	11.1-14
Leucocitos mm ³	5000-10000
Neutrófilos mm ³	1500-5000
Plaquetas mm ³	140000-400000
AST mU/ml	10-50
ALT mU/ml	12-41
BT mg/dl	0.3-1.9
BD mg/dl	0-0.3
Creatinina mg/dl	0.01-1

Tabla 1

De los 20 pacientes estudiados se encontraron 12 (60%) del sexo femenino y 8 del masculino (40%)

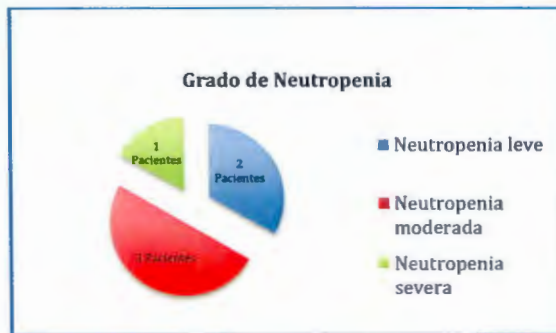


En los resultados de los laboratorios antes de iniciar el tratamiento con Ganciclovir se observa que en la biometría hemática el 35%(7)(gráfico 2) de los pacientes se encontraban anémicos al momento del diagnóstico, un 5%(1) (gráfico 3) de los pacientes con leucopenia y un 20% (4) con plaquetopenia (gráfico 4). En las pruebas de función hepática el 70% de los pacientes antes del inicio del tratamiento se encontraban elevadas, así como las bilirrubinas a expensas de la directa.

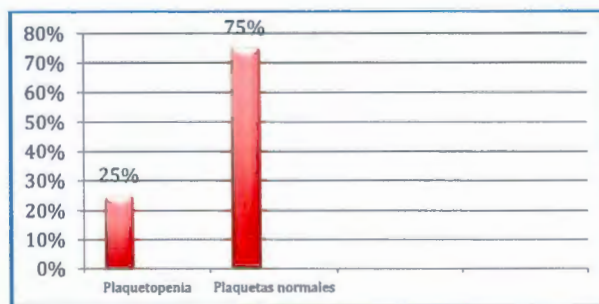


Todos los pacientes recibieron Ganciclovir a dosis de 6mg/kg/dosis cada 12 horas durante 42 días y se tomaron se tomaron exámenes de laboratorio semanales.

Las alteraciones hematológicas atribuibles a la administración de Ganciclovir se presentaron a partir de la 2 semana las más frecuente fueron neutropenia y leucopenia, seguida de trombocitopenia no hubo cambios respecto a la hemoglobina, o pruebas de función hepática las cuales incluso presentaron mejoría con respecto a las basales, tampoco hubo cambios con respecto a la creatinina. La leucopenia se presentó en 6 pacientes de los cuales 2 ocurrieron en segunda semana, 2 en la tercera semana, 1 en la cuarta semana y 1 en la quinta semana. La leucopenia fue transitoria ya que en todos los casos se recuperaron los leucocitos en los siguientes 8 días. Los seis pacientes con leucopenia presentaron neutropenia la cual se clasificó en leve cuando la cifra de neutrófilos fue 1000mm^3 a 1500mm^3 neutrófilos, moderada de 500mm^3 a 1000mm^3 y severa menos de 500mm^3 . (Gráfico 7)

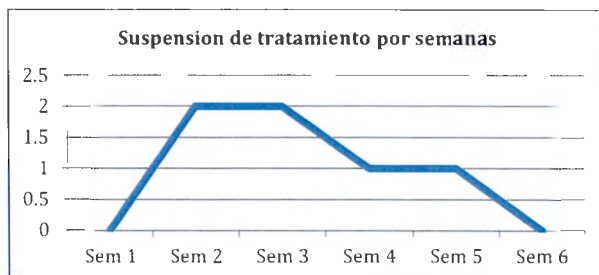


Se presentaron también alteraciones plaquetarias las cuales se presentaron en un 25% de los pacientes durante el tratamiento. (Gráfico 8)



Los pacientes en los que se requirió suspensión temporal del tratamiento las alteraciones se presentaron entre la segunda y quinta semana del tratamiento.

(Gráfico 9).



Discusión.

Los hallazgos encontrados en este estudio acerca de la prevalencia de sexo masculino (60%) en pacientes con ECC corresponde con lo descrito por Noyola ED⁽¹⁵⁾ publicado en el 2003 el cual encontró una prevalencia del sexo masculino de 50.2% y 48.9% del sexo femenino, coincide también con el estudio realizado por Kimberlin DW et al.⁽¹⁰⁾, en el que encontró al igual que en este estudio 60% pacientes del sexo masculino y 40% del sexo femenino.

Los resultados de la biometría hemática antes de iniciar el tratamiento con ganciclovir son similares con el estudio realizado por Kimberlin y cols⁽¹⁰⁾ en el cual se encontró anemia en un 40% de los casos mientras que en este estudio se presentó en un 35% así como leucocitosis en un 40% de los pacientes. En cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático coincide con los estudios realizados por Boppana SB⁽¹⁶⁾ y Shanon Ar⁽¹⁷⁾ en los cuales se reportó una elevación de las transaminasa del 80%, en esta revisión se encontró un 70% de elevación de transaminasas mientras que ellos encontraron una elevación de la bilirrubina directa del 80% de los casos, en este estudio se presentó en el 95% de los casos.

En un estudio de fase II realizado por Whitley et al⁽²⁾ se reporta una frecuencia de 63% de neutropenia en niños a los que se les administró ganciclovir en dosis de 8mg/kg/día, y una frecuencia de 19% en los niños en los que se les administró a 6mg/kg/día (promedio de 34%). En este estudio, parece no existir relación de la toxicidad con la dosis, contrario a lo que se reporta en adultos en los cuales esta directamente relacionado con la dosis. En otro estudio multicéntrico publicado por Kimberlin DW et al⁽¹⁰⁾ en el 2003 en el cual el 63% de los pacientes a los que se les administró ganciclovir presentaron neutropenia de moderada a grave. En nuestro estudio se encontró una frecuencia de neutropenia de 30% con una dosis de 6mg/kg/dosis este efecto ocurrió entre la segunda y la cuarta semana de tratamiento lo cual es similar a lo que se reporta en los estudios de Kimberlin DW et al⁽¹⁰⁾. A diferencia de los estudios publicados por Whitley et al⁽²⁾ y por Kimberlin DW et al⁽¹⁰⁾ en los pacientes incluidos en este estudio se presentó principalmente neutropenia leve y moderada y solo un caso de neutropenia severa.

En cuanto a la alteración de las plaquetas se presentó en un 20% de los pacientes lo cual es similar a lo reportado por los mismos autores, esta fue transitoria y ocurrió al igual que la neutropenia entre la segunda y quinta semana de tratamiento.

Conclusión

La neutropenia se presentó en un 30% de los casos que es la mitad de lo que reportan otros estudios no sabemos exactamente cual es la causa sin embargo creemos se puede deber a factores raciales ya que ningún estudio de los mencionados se realizó en niños mexicanos, no está relacionado con la dosis que es la misma utilizada en los estudios mencionados, en cuanto a la plaquetopenia los resultados de esta revisión son similares a los que se informa en la literatura. No se encontraron alteraciones en la hemoglobina, pruebas de función hepática o creatinina, las cuales incluso mejoraron con el tratamiento. Por lo que podemos concluir que los efectos del ganciclovir en estos pacientes no son graves y el beneficio del tratamiento es mayor que el riesgo.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Michaels, M y otros. *Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir*. *Pediatr Infect Dis J* 2011; Vol. 22, págs. 504-8.
2. Whitley, RJ et al. *Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study*. *J Infect Dis* 2009; Vol. 175, págs. 1080-6.
3. Lombardi, G, Garofoli, F y Stronati, M. *Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up*. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; Vol. 23, págs. 45-8.
4. Lackner, A et al. *Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up* 2009, Vol. 123, págs. 391-6.
5. Dankner, WM. *Ganciclovir*. *Semin Ped Infect Dis* 1996; Vol. 7, págs. 126-37.
6. Marshall, BC y Koch, WC. *Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants*. *Pediatr Drugs* 2009; Vol. 11, págs. 309-21.
7. Biron, KK. *Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases*. *Antiviral Research* 2006; Vol. 71, págs. 154-63.
8. Sheleiss, MR. *Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection*. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; Vol. 16, págs. 50-9.
9. Kimberlin, DW. *Antiviral therapy for cytomegalovirus infections in pediatric patients*. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; Vol. 13, págs. 22-30.
10. Kimberlin, DW et al. *Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial*. *J Pediatr* 2003; Vol. 143, págs. 16-25.
11. Espinosa-Padilla, SE y Estrada-Estrada, Z. *Descripción de 9 casos de infección congénita por citomegalovirus tratados con ganciclovir*. 1998.
12. Buhles, WC. *Clinical safety of intravenous ganciclovir*. [aut. libro] DA Spector. *Ganciclovir therapy for cytomegalovirus infection*. New York : Dekker, 1991, págs. 31-69.
13. Smetes, K et al. *Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy*. *Eur J Pediatr* 2006; Vol. 165, págs. 885-90.
14. Luck, S, y otros. *Ganciclovir treatment in children: evidence of subtherapeutic levels*. *Int J Antimicrob Agents* 2011; Vol. 37, págs. 445-8.

Frecuencia de neutropenia asociada al uso de ganciclovir en pacientes con infección congénita por citomegalovirus

Hoja de Recolección de Datos

Nombre del paciente: _____

Expediente: _____ **Edad:** _____ días **Sexo:** (M) (F)

Fecha de ingreso: ____/____/____ (dd/mm/aa)

Diagnóstico: _____ **Duración del tratamiento:** _____ días

	Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Hemoglobina (gr/dL)							
Leucocitos/mm ³							
Neutrófilos totales/mm ³							
Plaquetas/mm ³							
AST							
ALT							
Bilirrubina total							
Bilirrubina directa							
Creatinina							
Suspensión del tratamiento							

Anexo I.