



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

**TRABAJO FIN DE GRADO EVALUACIÓN  
CLÍNICO FUNCIONAL DE LA INFECCIÓN POR  
CMV EN POST TRASPLANTADOS  
PULMONARES**

**CLINICAL AND FUNCTIONAL EVALUATION OF  
CMV INFECTION ON LUNG TRANSPLANT  
RECIPIENTS**

**Autor:** D. Juan Margallo Iribarnegaray

**Directores:** D. José Manuel Cifrián Martínez

**D. David Iturbe Fernández**

# Índice

---

<b>Resumen</b> .....	4
<b>Introducción</b> .....	6
Trasplante pulmonar .....	6
Rechazo agudo del injerto.....	7
Infección por citomegalovirus.....	9
<b>Objetivo del trabajo</b> .....	12
<b>Material y métodos</b> .....	13
Población a estudio .....	13
Datos analizados .....	13
Terapia de inmunosupresión y profilaxis antimicrobiana.....	13
Seguimiento clínico .....	13
Definición de rechazo agudo.....	14
Definición de enfermedad por CMV .....	14
Análisis estadístico .....	14
<b>Resultados</b> .....	16
Características de los receptores .....	16
Factores de riesgo quirúrgico y de hospitalización .....	16
Datos de los donantes.....	16
Incidencia de rechazo agudo del injerto .....	17
Incidencia de infección y enfermedad por CMV .....	17

Relación entre CMV y rechazo agudo .....	17
<b>Discusión</b> .....	19
Relación entre CMV y rechazo agudo .....	19
Factores de riesgo de hospitalización y rechazo agudo .....	20
<b>Conclusión</b> .....	21
<b>Anexos</b> .....	22
<b>Bibliografía</b> .....	26
<b>Agradecimientos</b> .....	30

## Resumen

---

**Contexto.** El CMV es uno de los patógenos más comunes en pacientes con trasplante pulmonar. Además de sus efectos directos sobre los tejidos, tiene cierta capacidad de inmunomodulación, lo que podría conducir al desarrollo de otras complicaciones, entre ellas el rechazo agudo del injerto.

**Métodos.** Se ha realizado un estudio retrospectivo de cohortes con una muestra de 141 pacientes trasplantados pulmonares en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 2007 y 2013. Se han obtenido datos sobre la presencia de infección o enfermedad por CMV y la aparición de rechazo agudo del injerto en cualquier momento post trasplante, además de otras variables secundarias.

**Resultados.** Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de una prueba microbiológica positiva para CMV en los 12 meses previos o posteriores a un episodio de rechazo agudo del injerto ( $p=0,025$ ). De forma secundaria, hemos encontrado un incremento en el riesgo de desarrollar rechazo agudo del injerto en aquellos pacientes con una estancia en UCI prolongada ( $p=0,048$ ).

**Conclusiones.** El CMV podría constituir un agente causal para el desarrollo de rechazo agudo del injerto mediante un mecanismo indirecto. Dada su importancia como agente patógeno, son necesarios nuevos estudios que aborden el tema.

**Palabras clave.** Trasplante pulmonar, CMV, rechazo agudo

**Background.** CMV is one of the most common pathogens in lung transplant patients. In addition to its direct effects over tissues, it has a certain capacity for immunomodulation which could lead to other complications, including acute graft rejection.

**Methods.** A retrospective cohort study has been performed with samples from 141 lung transplant recipients in the Marqués de Valdecilla University Hospital between 2007 and 2013. There has been found data on the presence of CMV infection or

disease and acute rejection at any time after the transplant as well as other secondary outcomes.

**Results.** A statistically significant relationship has been found between the presence of a positive CMV microbiological test 12 months before or after an episode of acute graft rejection ( $p = 0.025$ ). Secondly it has also been found and increased risk of acute graft rejection in patients with a prolonged ICU stay ( $p = 0.048$ ).

**Conclusions.** CMV could be a causal agent for the development of acute graft rejection through an indirect mechanism. Given its importance as a pathogen, further studies are needed to address the issue.

**Key words.** Lung transplantation, CMV, acute graft rejection

# Introducción

---

## Trasplante pulmonar

El primer trasplante pulmonar humano fue realizado en el año 1963 en Jackson (Mississippi) por el Dr. Hardy y su equipo. El receptor fue un condenado a muerte de 55 años, enfermo de un cáncer pulmonar con insuficiencia renal, al que se le ofreció conmutar su pena por “contribución a la causa de la humanidad”. El procedimiento se realizó sin complicaciones y el paciente comenzó a respirar de forma inmediata, por lo que se consideró un éxito. Sin embargo, en los días posteriores comenzó a desarrollar un fallo renal que le llevó a la muerte en el día dieciocho post trasplante.

Si bien se había demostrado la capacidad de funcionar fisiológicamente de un pulmón trasplantado, durante los siguientes años se realizaron muy pocos trasplantes en el mundo. En 1981 del Dr. Shumway de Standford realizó tres trasplantes cardio-pulmonares con buenos resultados, atribuyendo el éxito a la mejora de la técnica quirúrgica y a la aparición de la ciclosporina, un inmunosupresor fundamental en la historia del trasplante de órgano sólido. Esto alentó a otros centros y en 1983 se realizó en Toronto el primer trasplante pulmonar con buen resultado, en un paciente de 58 años con fibrosis pulmonar. A partir de ese momento, el número de procedimientos anuales comenzó a incrementarse rápidamente.

En los últimos 25 años el trasplante pulmonar se ha consolidado como una valiosa opción terapéutica en determinados pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas no neoplásicas. El número de trasplantes realizados por año ha ido aumentando de forma exponencial desde sus inicios en 1983, tanto es así que la Sociedad Internacional de Trasplantes Cardíacos y Pulmonares (ISHLT) notificó 3812 trasplantes pulmonares en 2012. No obstante, este número es significativamente inferior frente a otros tipos de trasplante como el de riñón o hígado, debido principalmente a la vulnerabilidad del pulmón a complicaciones pre y post mortem como los traumatismos torácicos, las lesiones pulmonares asociadas a la ventilación o las infecciones.

De acuerdo con los últimos datos recogidos por la ISHLT (1) (tabla 1), las enfermedades que más frecuentemente conducen a la realización de un trasplante pulmonar son la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) incluyendo la Fibrosis Pulmonar Idiopática, la Fibrosis Quística (FQ), el Déficit de Alfa 1 Antitripsina y la Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI). Estos datos son perfectamente concordantes con los recogidos por el Registro Español de Trasplante Pulmonar (RETP)(2) que analizó los datos aportados por los siete centros trasplantadores de España durante el periodo comprendido entre 2006 y 2010.

En relación al abordaje quirúrgico (tabla 2), en los primeros años se prefería la realización de trasplante unipulmonar frente al bipulmonar ya que el riesgo periquirúrgico es considerablemente mayor en estos últimos. No obstante, a medida que se ha ido perfeccionando la técnica quirúrgica, el número de procedimientos bipulmonares ha aumentado de forma importante, llegando casi a triplicar en número al abordaje unipulmonar, mientras la cifra de trasplantes unipulmonares ha permanecido más o menos estable, considerándose de elección en aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico, bien por una edad avanzada o por otras comorbilidades.

En cuanto a la esperanza de vida, la supervivencia media en el trasplante pulmonar en el adulto es de 5,6 años, si bien esta cifra aumenta hasta los 7,9 años una vez superado el primer año post trasplante. Este dato está influido por múltiples variables tales como la edad del receptor, la enfermedad de base o el tipo de trasplante. Así pues, enfermedades como la FQ tienen una supervivencia superior a la media (8,3 años) y otras una supervivencia claramente inferior a la media, como es el caso de la FPI (4,7 años).

La causa más importante de morbi-mortalidad en todos los periodos post trasplante pulmonar son las infecciones (3). La más frecuente de todas es la neumonía bacteriana, siendo responsable de la mayor parte de los casos *Pseudomonas aeruginosa*, seguida por *Staphylococcus aureus*. Son también importantes las infecciones producidas por otros microorganismos virales, sobre todo la debida a Citomegalovirus (CMV), y fúngicos. Dejando de lado las complicaciones infecciosas, las causas de mortalidad más frecuentes varían en función del tiempo post trasplante. Durante los primeros treinta días, la más importante es el síndrome de Disfunción Primaria del Injerto, un edema pulmonar no cardiogénico cuyo patogenia es inherente a los cambios producidos durante el trasplante (4). A partir del primer año post trasplante, la primera causa de mortalidad no infecciosa es el rechazo crónico del injerto (5), manifestado clínicamente como un síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), definido como el descenso del FEV1 superior al 20% respecto al basal, en dos medidas consecutivas durante 3-6 semanas, sin otra causa que lo explique.

### **Rechazo agudo del injerto**

El rechazo agudo del injerto es una complicación presente en más o menos la tercera parte de los receptores de trasplante pulmonar en el primer año post trasplante, según los últimos datos recogidos por la ISHLT (1). La fisiopatología subyacente viene predominantemente mediada por la interacción entre los linfocitos T helper del receptor y los HLA del donante, que son reconocidos como extraños. De esta manera se produce una liberación de citocinas y otros mediadores que acaba desencadenando una potente reacción inflamatoria, de mecanismo mixto humoral y celular, la cual puede conducir al daño pulmonar (6).

La severidad del rechazo viene definida por los hallazgos histopatológicos(7) que van a valorar:

- Componente vascular (A). Se refiere al infiltrado inflamatorio perivascular que puede llegar a extenderse al subendotelio. Se gradúa desde A0 (ausencia de rechazo) hasta A4 (máxima severidad).
- Componente de la vía aérea (B). Hace referencia al grado de inflamación a nivel de la vía aérea. Se gradúa desde B0 (no rechazo) hasta B2R (alto grado de rechazo).

La mayor parte de los rechazos agudos ocurren durante los primeros seis meses post trasplante, disminuyendo el riesgo a medida que pasa el tiempo. En muchos casos es un proceso completamente asintomático, y si no es así, la sintomatología que produce es muy inespecífica, incluyendo febrícula, tos o disnea, lo que dificulta el diagnóstico diferencial entre esta entidad y otras típicas de los primeros meses post trasplante, como la infección o la dehiscencia de suturas bronquiales (8).

Los test de laboratorio son poco específicos para el diagnóstico de rechazo agudo, pero algunas pruebas pueden ayudar a descartar otras patologías incluidas en el diagnóstico diferencial, como la realización de cultivos de esputo o cargas virales del CMV para descartar la infección. La radiografía de tórax es también poco específica (9) y se usa principalmente para descartar otras enfermedades. La alteración espirométrica típica del rechazo agudo es la obstrucción al flujo aéreo manifestada por una disminución en el FEV1, si bien no se suele alterar en rechazos leves.

La prueba de elección para el diagnóstico de certeza del rechazo agudo del injerto es la realización de una biopsia transbronquial mediante broncoscopia para obtener muestras que posteriormente serán analizadas por un patólogo experto (10, 11). En caso de observarse las alteraciones histopatológicas típicas, en ausencia de infección, podrá hacerse el diagnóstico de rechazo agudo del injerto. Esta confirmación por biopsia es fundamental, ya que el tratamiento del rechazo se basa en aumentar la inmunosupresión, lo que podría producir graves consecuencias en un paciente con una infección, el principal diagnóstico diferencial del rechazo agudo.

La indicación de tratamiento en pacientes con rechazo agudo ha sido objeto de controversia y depende de factores clínicos y de la severidad de rechazo en los hallazgos histopatológicos. En general, se recomienda el tratamiento de todos los pacientes con rechazo severo A4, moderado A3 y medio A2, independientemente de la clínica, y de aquellos pacientes con rechazo mínimo A1 que presenten sintomatología. El tratamiento se realizará con bolos intravenosos de glucocorticoides a dosis altas,

generalmente metilprednisolona a dosis entre 500mg-1gr al día, durante tres días consecutivos (12).

### **Infección por citomegalovirus**

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN, perteneciente al grupo de los betaherpesvirus, que constituye una causa de infección muy importante en los pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS). Se estima una incidencia de infección por CMV de entre el 30 y el 80% en los receptores de TOS, variando en función del órgano trasplantado, la presencia de factores de riesgo y la realización de profilaxis anti CMV (13). En el trasplante pulmonar, el CMV constituye la segunda causa de infección más frecuente, con una incidencia en diferentes series de entre el 53 y el 75% (3).

La infección por CMV es adquirida en sujetos inmunocompetentes a través del contacto íntimo con otros individuos seropositivos. Una vez la primoinfección se ha resuelto, la infección por CMV se mantiene de por vida, quedando evidencia serológica que se manifiesta por anticuerpos Ig G positivos contra el CMV. En el caso de los pacientes trasplantados, la infección puede ser adquirida a través de tres mecanismos: reactivación de una infección latente en un paciente seropositivo, transmisión a través de órganos o sangre de un donante seropositivo o bien una infección de novo por contacto con otro individuo infectado por CMV (14). El mayor riesgo aparece en aquellos receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo para CMV (D+/R-) (15). Esta situación recibe el nombre de mal emparejamiento CMV y se ha demostrado que estos pacientes presentan más riesgo de desarrollar infecciones por CMV y sus complicaciones (13, 16).

Entendemos por infección CMV la replicación del virus en el organismo sin aparición de signos o síntomas, mientras que reservamos el término enfermedad para la situación en la que hay una replicación viral acompañada de sintomatología (17). La infección por CMV puede producir un amplio espectro clínico, desde viremias completamente asintomáticas hasta enfermedades invasivas.

- **Síndrome CMV.** Se caracteriza por síntomas menores como fiebre, astenia y artromialgias. Se puede encontrar leucopenia y trombocitopenia.
- **Enfermedad invasiva.** En el trasplante de órgano sólido tiende a afectar al injerto, por lo que en trasplantados pulmonares la forma de presentación más común es la neumonitis por CMV. Cursa con febrícula, tos no productiva, disnea y una disminución de los valores de las pruebas de función respiratoria (PFR), lo que puede hacerla clínicamente indistinguible del rechazo agudo del injerto. En las pruebas de imagen es característica la aparición de zonas parcheadas de vidrio deslustrado.

- Es también frecuente la aparición de diarrea por afectación del aparato gastrointestinal y la leucopenia aislada.

Además de la capacidad de producir enfermedad invasora de tejidos, la infección por CMV es capaz de producir efectos indirectos al modificar el sistema inmunológico del huésped, con acciones contrapuestas (18).

Por un lado, produce cierto grado de inmunodepresión lo que predispone a la infección por otros organismos oportunistas (19, 20). Por otro lado, produce un aumento de la alorreactividad del huésped, lo que se ha relacionado en algunos estudios con el desarrollo de rechazo agudo y crónico del injerto.

Existen varios trabajos que objetivan una relación entre la infección/enfermedad por CMV y el desarrollo de rechazo crónico del injerto, manifestado clínicamente como un BOS, en receptores de trasplante pulmonar. Paraskeva et al. realizaron recientemente un estudio en el que observaron esta asociación (21), lo que se añade a la evidencia a otros trabajos previamente realizados en este sentido (16, 22-24). El análisis realizado por Paraskeva et al. encontró, en una cohorte de 192 receptores de trasplante pulmonar, que el hallazgo de DNA de CMV en el lavado broncoalveolar (BAL) está relacionado con el desarrollo de BOS, independientemente de la carga viral y la sintomatología. No obstante, existen también voces discordantes en este sentido, al no haberse encontrado tal asociación en otros trabajos (25, 26)

La relación entre infección/enfermedad por CMV y el desarrollo de rechazo agudo del injerto no está exenta de controversia, dada la gran variabilidad de resultados en los estudios realizados hasta la fecha. Parece que en receptores de TOS, la infección por CMV sí que puede tener un papel importante en el desarrollo de rechazo agudo, como han observado varios estudios realizados en pacientes con trasplante renal (27-29) y cardiaco (30, 31). En este sentido, Roux et al. han publicado recientemente un estudio (32) llevado a cabo en 44 receptores de trasplante pulmonar, en el que han conseguido demostrar que la activación de células T CD8+ producida por el CMV está significativamente relacionada con un aumento del riesgo de desarrollar rechazo agudo del injerto, si bien esta correlación no ha podido ser objetivada en otros estudios (21, 33). Varios trabajos han observado que un control estricto del CMV mediante mejoras en la profilaxis reducen el número de rechazos agudos en pacientes con trasplante pulmonar (34, 35), lo que complica aún más esta relación entre CMV y rechazo agudo.

Dada la importancia del CMV como agente patógeno en el trasplante pulmonar, es fundamental un control estricto del mismo tanto en el pre como en el postrasplante (36).

Así, en pacientes que van a someterse a un trasplante pulmonar, es necesario testar su estado inmunológico frente al CMV mediante una serología, al igual que en el caso del donante, lo que permitirá determinar el riesgo de desarrollar complicaciones por CMV y actuar en consecuencia. Una vez realizado el trasplante, ha de continuar vigilándose la replicación del CMV, realizándose de forma periódica determinaciones de la carga viral mediante PCR en tiempo real o antigenemias contra la pp65 del CMV.

Se ha comprobado que la viremia asintomática y la infección por CMV son factores que contribuyen a aumentar la tasa de mortalidad en los pacientes receptores de un TOS (37). Debido a esto se comenzó a usar profilaxis contra el CMV después del trasplante, lo que demostró menores tasas de infección y enfermedad por CMV y una reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes con TOS (38).

En el contexto del trasplante pulmonar, se recomienda realizar una profilaxis universal mediante el uso de los fármacos anti-CMV ganciclovir y su profármaco valganciclovir, lo que ha demostrado mejorar la mortalidad. Si bien inicialmente se prefería el uso de ganciclovir intravenoso, se demostró una menor tasa de infección y complicaciones con el uso de valganciclovir oral (34), por lo que se considera de elección su uso, a dosis de 450 mg/12 horas o 900mg/24 horas ajustando a la función renal, durante un periodo de entre 3 y 6 post trasplante en casos de buenos emparejamientos y 12 meses post trasplante en casos de malos emparejamientos. Esta actuación ha demostrado una reducción del número de eventos relacionados con el CMV y una mejoría en la supervivencia, con menores tasas de BOS (39). La única excepción a esta pauta la constituyen los pacientes con un emparejamiento CMV D-/R-, en los que el riesgo se estima tan bajo que no está recomendada realizar una profilaxis anti CMV, si bien se realiza un estrecho seguimiento de la carga viral del CMV, ya que son susceptibles de contraer una primoinfección.

En todos aquellos pacientes en los que se detecte una carga viral o antigenemia CMV positiva, sintomática o asintomática, está indicado realizar tratamiento antivírico, con Valganciclovir oral de elección a dosis de 900 mg/12 horas ajustando a la función renal. Este tratamiento ha de continuarse hasta conseguir una carga viral indetectable o una antigenemia negativa, realizándose los controles una vez por semana. En casos de enfermedad invasiva o severa, se prefiere la utilización de Ganciclovir por vía intravenosa a dosis de 5 mg/kg/12 horas ajustando a función renal (13).

## Objetivo del trabajo

---

Debido a la fundamental importancia del CMV como agente patógeno en los pacientes con trasplante de órgano sólido, la meta del presente trabajo es la valoración de la infección/enfermedad por CMV y su relación con otros aspectos clínicos funcionales en pacientes con trasplante pulmonar.

Nuestro objetivo prioritario ha sido tratar de esclarecer la posible relación existente entre la infección/enfermedad por CMV y el desarrollo de rechazo agudo del injerto en pacientes receptores de trasplante pulmonar.

Como objetivo secundario, hemos tratado de encontrar posibles relaciones entre otros factores clínicos y la aparición de pruebas microbiológicas positivas para CMV y rechazo agudo del injerto.

## Material y métodos

---

### Población a estudio

Este estudio retrospectivo ha sido realizado con una cohorte de 141 pacientes que se sometieron a trasplante pulmonar en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) entre el 12/02/2007 y el 06/12/2013.

### Datos analizados

Se creó una base de datos en la que se incluyeron datos sobre los receptores (género, edad al momento del trasplante, enfermedad de base, grupo sanguíneo, serología CMV), el donante (edad, fumador o no, pO<sub>2</sub>, serología CMV), la intervención quirúrgica (trasplante uni/bipulmonar, tiempo de isquemia) y la hospitalización (días en UCI y en planta, tiempo de intubación, realización de traqueotomía). Fueron recogidos también datos sobre la aparición de rechazo agudo y su gradación, así como resultados microbiológicos positivos para CMV, con la sintomatología acompañante y su tratamiento.

### Terapia de inmunosupresión y profilaxis antimicrobiana

En todos los pacientes se comenzó con un régimen de inmunosupresión estándar con un fármaco anticalcineurínico, utilizando tacrolimus o ciclosporina indistintamente hasta 2008 y posteriormente tacrolimus de elección, cambiando a ciclosporina ante la aparición de efectos adversos fundamentalmente a nivel neurológico, un fármaco inhibidor de la síntesis de purinas, micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico, y glucocorticoides. En casos de toxicidad renal por anticalcineurínicos, neoplasias o ante la necesidad de potenciar el efecto inmunosupresor de los anticalcineurínicos se añadió al tratamiento un inhibidor de la síntesis de mTOR, sirolimus o everolimus.

Se realizó profilaxis antimicrobiana incluyendo cobertura contra bacterias y *Pneumocystis jiroveci* con trimetropin-sulfametoxazol de forma indefinida, hongos filamentosos con anfotericina B liposomal nebulizada o itraconazol durante 6 meses, *Candida* spp. con fluconazol durante 3 semanas y contra CMV con valganciclovir durante 3-6 meses. En aquellos pacientes que presentaban un mal emparejamiento CMV (D+/R-) se añadió gammaglobulina anti CMV intravenosa (Cytotec ©) de acuerdo con la pauta de administración estandarizada de la misma, junto con una ampliación de la profilaxis con valganciclovir hasta cumplir un año post trasplante.

### Seguimiento clínico

Todos los pacientes fueron seguidos periódicamente en consultas de Neumología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, realizándose controles clínico funcionales bisemanalmente durante los primeros dos meses tras el alta, mensualmente hasta cumplir el año de trasplante y posteriormente cada 3-6 meses en función de la evolución clínica. En todas las visitas se realizó control analítico, farmacológico con

niveles de anticalcineurínicos, espirométrico y control microbiológico del CMV mediante antigenemia y/o carga viral. Se realizó en todos los pacientes una broncoscopia con biopsia transbronquial (BTB) para análisis anatomopatológico y toma de muestras para cultivos microbiológicos del lavado broncoalveolar (BAL) a las 3 semanas post trasplante. La realización de nuevas broncoscopias se hizo por criterio médico en casos de empeoramiento clínico o de pruebas de función respiratoria.

### **Definición de rechazo agudo**

La gradación de los rechazos agudos fue definida por un patólogo del HUMV utilizando para ello los criterios propuestos por la ISHLT. Para el presente estudio se ha establecido una distinción entre rechazos agudos leves (aquellos calificados como A1Bx, A1B0 y A1B1) y rechazos agudos graves (el resto).

Con la única excepción de los rechazos grado A1 o B1 asintomáticos, todos los rechazos agudos fueron tratados mediante el uso de metilprednisolona i.v. 500 mg/12 horas durante 3 días consecutivos. Se realizó en todos los casos una nueva BTB de control a las 3-6 semanas.

### **Definición de enfermedad por CMV**

La enfermedad por CMV ha sido clasificada bien como síndrome viral por CMV o como enfermedad invasiva por CMV. El síndrome viral por CMV indica la positividad para CMV en una prueba microbiológica en pacientes asintomáticos o acompañados de una sintomatología inespecífica como febrícula, astenia, malestar general o artralgias. El término enfermedad invasiva por CMV se ha reservado para la positividad para CMV en una prueba microbiológica acompañada de trastornos gastrointestinales, leucopenia o neumonitis, una vez descartadas otras posibles causas concurrentes.

El tratamiento de la infección por CMV ha sido realizado con valganciclovir 900mg/12horas por vía oral en todos los casos, excepto en aquellos que por indicación clínica no se ha considerado adecuado. El tratamiento de la enfermedad invasiva por CMV ha sido realizado con valganciclovir 900mg/12 horas por vía oral en casos de leucopenia y trastornos gastrointestinales y con ganciclovir intravenoso 5mg/kg/12 horas durante 3 semanas en casos de neumonitis por CMV, a excepción de aquellas situaciones en las que se por indicación clínica se haya adoptado otro procedimiento.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico de los datos fue realizado utilizando los programas informáticos Microsoft Excel 2010 y SPSS en su versión 20 para Windows. La estadística descriptiva ha sido utilizada para el análisis de las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como para la estimación de los factores de riesgo de hospitalización. La comparación de variables categóricas fue realizada mediante el test de ji cuadrado y el test de Fisher según correspondía. Para la estimación de los factores de riesgo para desarrollar rechazo agudo fue utilizada la regresión logística. Los cálculos relacionados

con la supervivencia han sido realizados mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

## Resultados

---

### Características de los receptores

Se estudió una cohorte compuesta por 91 hombres y 50 mujeres que representan el 64,5% y el 35,5%, respectivamente, de la muestra. La edad media al momento del trasplante fue de 55 años (rango, 18-68 años). La causa que más frecuentemente condujo a la realización de trasplante fue la EPID (44%), seguido de la EPOC (41,8%) y las bronquiectasias (7,2%). La elección del abordaje quirúrgico fue predominantemente bipulmonar (62,4%) frente al unipulmonar (37,6%). El grupo sanguíneo más habitual fue el O (50,3%), seguido del A (36,2%), el B (5,4%) y el AB (3,2%). Hubo 15 receptores (10,6%) con un mal emparejamiento CMV (D+/R-). La supervivencia media tras la realización de trasplante pulmonar fue de 5,4 años con un intervalo de confianza al 95% (4,8-6,0). Las características de los receptores son mostradas en la tabla 3.

### Factores de riesgo quirúrgico y de hospitalización

Han sido recogidos datos sobre el tiempo de isquemia máximo, el tiempo de estancia en UCI, el tiempo de intubación y el tiempo de estancia total. El valor medio de tiempo de isquemia para el primer pulmón fue de 284 minutos y para el segundo de 410 minutos, la mediana de estancia en UCI fue de 6 días, la mediana de tiempo de intubación fue de 24 horas y la mediana de estancia total fue de 30 días (tabla 4). Hemos utilizado el término factor de riesgo quirúrgico o de hospitalización para aquellos datos que superan el valor de la media o mediana estimado más una desviación estándar.

Se ha tratado de establecer una relación entre estos factores de riesgo y las probabilidades de desarrollar una infección por CMV, sin poderse alcanzar en ningún caso la significación estadística.

Hemos realizado el mismo procedimiento, tratando de vincular la existencia de cualquiera de estos factores con la aparición de rechazo agudo del injerto. En esta ocasión hemos observado, de forma estadísticamente significativa, que la estancia en UCI de riesgo está íntimamente relacionada con las posibilidades de desarrollar un rechazo agudo del injerto, con una OR=4,53 (p=0,048).

### Datos de los donantes

Han sido recogidos y analizados datos sobre la presión de oxígeno (PO<sub>2</sub>) de los donantes, así como su edad y el hábito tabáquico. La PO<sub>2</sub> media de los pulmones implantados fue de 470 mmHg, la edad media del donante fue de 49 años y un 35% de los donantes era fumador, si bien nunca fueron aceptados órganos con un índice acumulado de más de 40 paquetes año.

Hemos definido como factores de riesgo una  $PO_2$  y una edad del donante superiores a la media calculada más una desviación estándar. No se han encontrado relaciones significativas entre éstos y el desarrollo de rechazo agudo del injerto o pruebas microbiológicas positivas para CMV. Tampoco ha sido posible encontrar ninguna relación con el hábito tabáquico del donante.

### **Incidencia de rechazo agudo del injerto**

El desarrollo de al menos un episodio de rechazo agudo del injerto en cualquier momento post trasplante se encontró en 71 receptores (50,3%), siendo más frecuente la aparición de un rechazo grave (78,9%) que leve (21,1%). El tiempo mediano para desarrollar un rechazo agudo fue de 29,5 días. La aparición de más de un episodio de rechazo agudo se encontró en 39 pacientes (26,2%).

### **Incidencia de infección y enfermedad por CMV**

El hallazgo de al menos una prueba microbiológica positiva para CMV en cualquier momento post trasplante se encontró en 43 pacientes, lo que representa una tasa de infección del 30,5%. De éstos, 22 presentaron un síndrome por CMV (51,2%) y 21 presentaron infección por CMV (49,8%). La aparición de más de una prueba microbiológica positiva para CMV fue hallada en 12 pacientes (8,1%). El tiempo mediano para la detección de una prueba microbiológica positiva para CMV fue de 299 días.

Se comparó, mediante el test de long rank, la supervivencia media en los pacientes que presentaron una prueba microbiológica positiva para CMV con aquellos que no la tuvieron, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,53$ ) en nuestra muestra.

### **Relación entre CMV y rechazo agudo**

Se ha tratado de establecer una relación entre la presencia de una prueba microbiológica positiva para CMV y el desarrollo de rechazo agudo.

El primer análisis realizado consideraba a ambas como variables categóricas, tratando de establecer la relación en cualquier momento post trasplante. Si bien hallamos cierta tendencia de asociación positiva no alcanza la significación estadística ( $p=0,05$ ).

Posteriormente se ha realizado un nuevo análisis tratando de establecer una relación de causalidad entre la infección por CMV y el desarrollo de rechazo agudo, para lo que se ha considerado cada episodio de rechazo como un ente independiente, valorando la presencia de pruebas microbiológicas positivas para CMV en los 6 y 12 meses pre y post rechazo. De los 149 rechazos obtenidos en total, tan sólo 15 presentaron una prueba microbiológica positiva para CMV en los 6 meses previos o posteriores, lo que no alcanza la significación estadística ( $p=0,11$ ). En cambio, cuando ampliamos el periodo de observación a 12 meses, encontramos que en 31 de los 132

rechazos agudos ha habido una prueba microbiológica positiva para CMV, alcanzándose en este segundo caso la significación estadística ( $p=0,025$ ).

## Discusión

---

### Relación entre CMV y rechazo agudo

La infección por CMV y el rechazo agudo del injerto son dos complicaciones muy frecuentes en los pacientes receptores de trasplante pulmonar y tienen considerables consecuencias en los resultados del trasplante, tanto a corto como a largo plazo.

El hallazgo fundamental en nuestro estudio ha sido la asociación significativa que hemos encontrado entre la infección o enfermedad por CMV con el desarrollo de rechazo agudo del injerto en pacientes post trasplantados pulmonares. A nuestro juicio este hecho es clínicamente relevante, debido a que el CMV continúa siendo una de las principales complicaciones en los pacientes con trasplante de órgano sólido, a pesar de una adecuada profilaxis antivírica.

En una primera aproximación, fue evaluada la relación entre la presencia de una prueba microbiológica positiva para CMV en cualquier momento post trasplante y el desarrollo de algún episodio de rechazo agudo. Si bien el resultado obtenido demuestra una tendencia a la asociación de las variables, muy cercana a la significación estadística ( $p=0,05$ ), fuimos conscientes de que no era fiel a la realidad, pues no estábamos teniendo en cuenta el factor tiempo en nuestro análisis, lo que nos impedía establecer una relación de causalidad entre ambas variables.

Para corregir este defecto y hacer una aproximación más adecuada hicimos un nuevo abordaje incluyendo el factor tiempo, en el que analizamos por separado todos los rechazos agudos presentes en la muestra ( $n=149$ ) y valoramos la presencia o no de una prueba microbiológica positiva para CMV en los 6 y 12 meses previos y posteriores a la fecha del trasplante. No encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa entre la infección o enfermedad por CMV y el desarrollo de rechazo en los seis meses previos o posteriores. Sin embargo, al ampliar el periodo estudiado a los doce meses pre y post rechazo, encontramos una asociación significativa entre la aparición de una prueba microbiológica positiva para CMV y el rechazo agudo ( $p=0,025$ ).

Nuestros resultados son acordes con otros estudios que han analizado esta relación, principalmente en pacientes receptores de trasplante renal (27-29). En el contexto del trasplante pulmonar, el trabajo realizado recientemente por Roux et al. (32), con 44 pacientes receptores de trasplante pulmonar, objetivó que la respuesta inmune T CD8+ inducida en el contexto de la infección CMV actuaba como nexo de unión en la relación observada entre CMV y rechazo agudo. Estos resultados concuerdan perfectamente con los nuestros, aportando de hecho la base molecular a la relación que hemos observado.

La profilaxis con valganciclovir frente a ganciclovir ha demostrado en varios estudios ser superior en términos de mortalidad y reducción de la infección CMV (34, 39). Johansson et al. (34) realizaron un estudio retrospectivo con 114 pacientes receptores de trasplante pulmonar en el que encontraron menores tasas de infección con la profilaxis con valganciclovir frente a la profilaxis con ganciclovir, así como menores tasas de rechazos agudos. Si bien, no establecieron de forma directa la relación entre CMV y rechazo, demostraron que un mejor control de la infección por CMV reducía el número de rechazos agudos, lo que es también concordante con nuestro estudio.

No obstante, existen también estudios que no han podido encontrar esta asociación. En este sentido, Paraveska et al. (21) realizaron un trabajo con 192 pacientes con trasplante pulmonar, en el que no encontraron asociación estadística entre la replicación CMV y el desarrollo de rechazo en los 30 días posteriores. Esta falta de asociación quizá pudiera ser explicada por considerar que el efecto indirecto del CMV que conduce al rechazo tiene un mecanismo relativamente rápido, limitando la observación a tan solo 30 días. De hecho, en nuestro estudio no encontramos asociación al limitar el periodo de observación a los meses 6 pre y post rechazo, hallándola al ampliarlo hasta los 12 meses.

### **Factores de riesgo de hospitalización y rechazo agudo**

Hemos estudiado algunas variables secundarias, entre ellas los factores de riesgo de hospitalización y quirúrgicos. Al realizar el análisis hemos obtenido una relación estadísticamente significativa entre una estancia en UCI de riesgo (superior a la mediana más una desviación estándar) y el desarrollo de rechazo agudo del injerto ( $p=0,048$ ). A nuestro entender, esta situación vendría mediada por mecanismos inmunológicos que nos son desconocidos y en los que sería necesario profundizar mediante la realización de nuevos estudios centrados en este aspecto.

## Conclusión

---

Hemos observado cierto grado de asociación entre la infección o enfermedad por CMV y el desarrollo de rechazo agudo, pudiendo actuar el virus como un agente causal a través de un mecanismo indirecto. Los datos obtenidos en este estudio concuerdan con los de otros trabajos realizados en pacientes con trasplante de órgano sólido.

La bibliografía sobre este tema en pacientes con trasplante pulmonar es escasa, por lo que consideramos necesario la realización de nuevos trabajos para tratar de aclarar esta posible relación entre el CMV y el rechazo agudo del injerto.

Como limitaciones al estudio destacar que el diseño ha sido de carácter retrospectivo y, a pesar de haber utilizado una muestra relativamente grande y equiparable a la de otros trabajos de similares características, el número de pacientes con infección o enfermedad CMV ha sido pequeño (n=43), lo cual ha podido interferir con los resultados obtenidos. Cabe destacar también la dificultad para diagnosticar rechazos agudos o infecciones por CMV silentes o en aquellos pacientes que presentan mal estado clínico.

Por otra parte, al realizar el análisis estadístico hemos considerado que las pruebas microbiológicas positivas para CMV y el rechazo agudo están siempre relacionadas en una sola dirección, es decir, siendo el virus causante del rechazo. No obstante, podría ser que esta comunicación fuera bidireccional, pudiendo ser también el rechazo agudo un factor de riesgo para desarrollar una infección por CMV. Esta es una opción perfectamente plausible, ya que el tratamiento de ésta última entidad son dosis altas de corticoides que actúan como un potente inmunosupresor, creando un ambiente favorable para la infección por CMV.

## Anexos

---

Diagnóstico	Unipulmonar (N= 15.321)	Bipulmonar (N= 26.579)	Total (N= 41.900)
EPOC	6.594 (43%)	7.078 (26,6%)	13.672 (32,6%)
Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)	5.354 (34,9%)	4.825 (18,2%)	10.179 (24,3%)
Fibrosis quística (FQ)	234 (1,5%)	6.628 (24,9%)	6.862 (16,4%)
Déficit alfa 1 antitripsina	771 (5%)	1.572 (5,9%)	2.343 (5,6%)
Hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)	92 (0,6%)	1.158 (4,4%)	1.250 (3%)
Enfermedad intersticial difusa (EPID) no FPI	677 (4,4%)	970 (3,6%)	1.647 (3,9%)
Otros (bronquiectasias, sarcoidosis, retrasplante...)	1.599 (10,4%)	4.348 (16,2%)	5947 (14,2%)

Tabla 1. Principales enfermedades que conducen al trasplante pulmonar. Adaptado de los datos del registro de ISHLT (1)

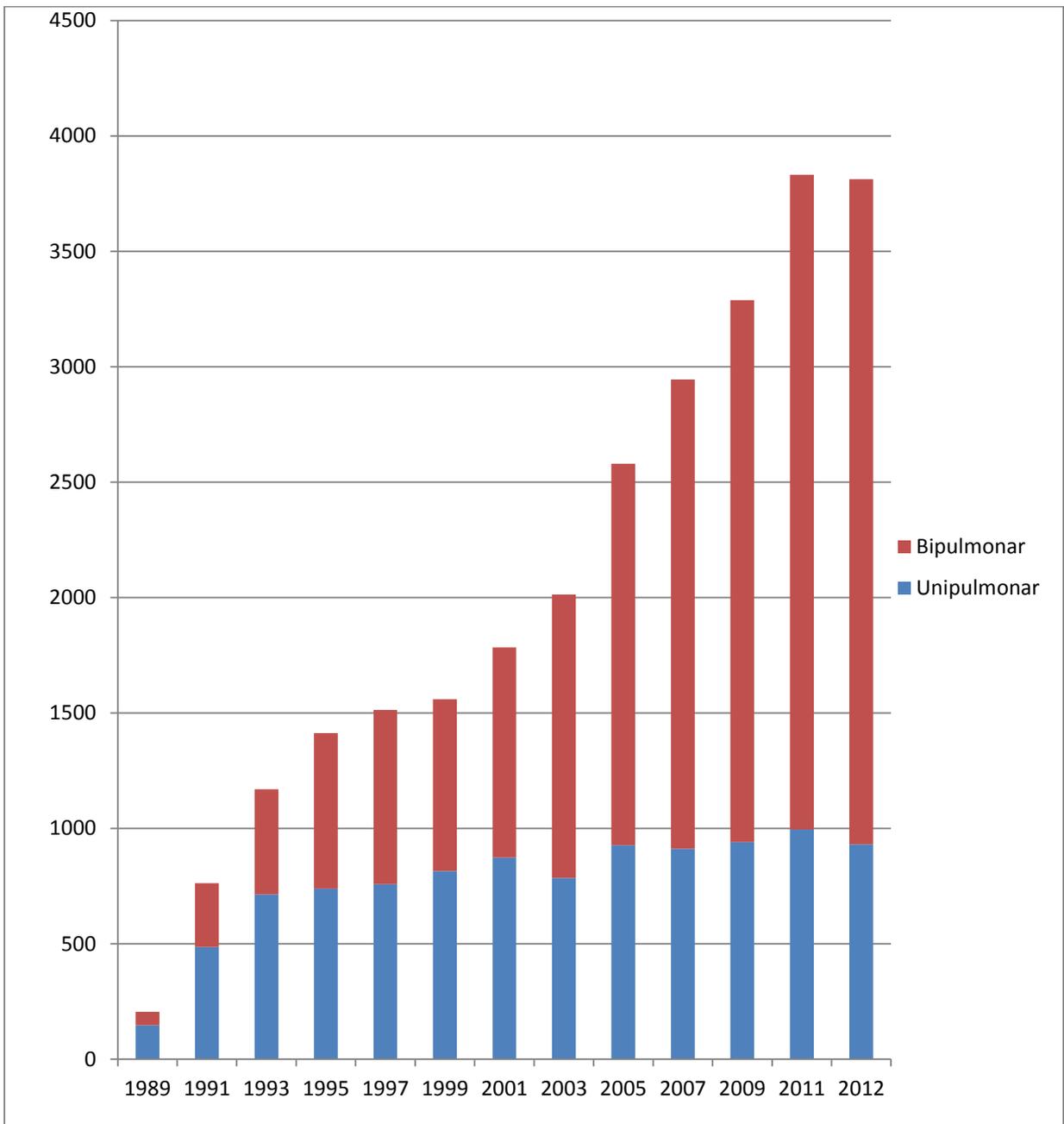


Tabla 2. Evolución del abordaje quirúrgico en el trasplante en el tiempo. Adaptado de los datos del registro internacional de ISHLT (1)

TABLA 3. CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE LA COHORTE	
Característica	Valor
Sexo	
Hombre	91 (64,5%)
Mujer	50 (35,5%)
Edad media en el momento del trasplante	55 (D.E.: 9,6)
Tipo de trasplante	
Unipulmonar	53 (37,6%)
Bipulmonar	88 (62,4%)
Indicación de trasplante	
EPID	62 (44%)
EPOC	59 (41,8%)
Bronquiectasias	10 (7,2%)
Neumoconiosis	4 (2,8%)
HAP	2 (1,4%)
Bronquiolitis obliterante	2 (1,4%)
Hemosiderosis	1 (0,7%)
EPOC-EPID	1 (0,7%)
Mal emparejamiento CMV (D+/R-)	15 (10,6%)

TABLA 4. FACTORES RIESGO QUIRÚRGICO Y HOSPITALIZACIÓN	
Característica	Valor
Tiempo isquemia máximo medio	365 minutos
Tiempo isquemia riesgo (>484 minutos)	63 (44,7%)
Estancia UCI mediana	6 días
Estancia UCI riesgo (>23 días)	68 (48,2%)
Estancia total mediana	
Estancia total riesgo (>)	30 días
	63 (44,7%)

## Bibliografía

---

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):1009-24.
2. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De La Torre M, et al. The Spanish Lung Transplant Registry: first report of results (2006-2010). *Arch Bronconeumol*. 2013;49(2):70-8.
3. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(Supplement 1):S58-S65.
4. Christie JD, Van Raemdonck D, de Perrot M, Barr M, Keshavjee S, Arcasoy S, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2005;24(10):1451-3.
5. Hayes D, Jr. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:92.
6. Snyder LD, Palmer SM, editors. Immune mechanisms of lung allograft rejection. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2006.
7. Susan Stewart MCF, Gregory I. Snell, Gerald J. Berry, Annette Boehler, Margaret M. Burke, Alan Glanville, F. Kate Gould, and others. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007; Vol. 26( Issue 12):p1229–42.
8. Dabbs ADV, Hoffman LA, Iacono AT, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary infection after lung transplantation? *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2004;33(6):372-80.
9. Ng YL, Paul N, Patsios D, Walsham A, Chung TB, Keshavjee S, et al. Imaging of lung transplantation: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3 Suppl):S1-13, quiz S4-9.
10. Gomez P, Laporta R, Ussetti P, Lazaro-Carrasco M, Barrio M, Lopez C, et al. Trasplante Pulmonar. *Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica*. 2012;XX.
11. Trulock E, Ettinger N, Brunt E, Pasque M, Kaiser L, Cooper J. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures. *CHEST Journal*. 1992;102(4):1049-54.
12. Trulock E. Management of lung transplant rejection. *CHEST Journal*. 1993;103(5):1566-76.

13. de la Torre-Cisneros J, Farinas MC, Caston JJ, Aguado JM, Cantisan S, Carratala J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(10):735-58.
14. Pass RF. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *The Journal of infectious diseases*. 1985;243-8.
15. Uhlin M, Mattsson J, Maeurer M. Update on viral infections in lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(3):264-70.
16. Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS, Paradis IL, Dauber JH, Rabinowich H, et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation*. 1991;51(2):433-7.
17. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(8):1094-7.
18. Freeman Jr R. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(11):2453-8.
19. Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, Arroliga A, Stillwell PC, Avery RK, et al. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Clinical infectious diseases*. 1998;26(3):753-5.
20. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, Dougherty NN, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *The American journal of medicine*. 1997;103(2):106-13.
21. Paraskeva M, Bailey M, Levvey BJ, Griffiths AP, Kotsimbos TC, Williams TP, et al. Cytomegalovirus replication within the lung allograft is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2190-6.
22. Snyder LD, Finlen-Copeland CA, Turbyfill WJ, Howell D, Willner DA, Palmer SM. Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1391-6.
23. Smith MA, Sundaresan S, Mohanakumar T, Trulock EP, Lynch JP, Phelan DL, et al. Effect of development of antibodies to HLA and cytomegalovirus mismatch on lung transplantation survival and development of bronchiolitis obliterans syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;116(5):812-20.
24. Turbyfill W, Copeland C, Willner D, Howell D, Snyder L, Palmer M, editors. Early CMV Pneumonitis Predicts the Development of BOS. *American Journal Of Respiratory and Critical Medicine*; 2009: Am Thoracic Soc.
25. Manuel O KD, Moussa G, Chen MH, Pilewski J, McCurry KR, Studer SM, Crespo M, Husain S, Humar A. Lack of association between

beta-herpesvirus infection and bronchiolitis obliterans syndrome in

lung transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation*. 2009;87(5):719-25.

26. Tamm M, Aboyou CL, Chhajed PN, Rainer S, Malouf MA, Glanville AR. Treated cytomegalovirus pneumonia is not associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(10):1120-3.

27. Toupance O, Bouedjoro-Camus M-C, Carquin J, Novella J-L, Lavaud S, Wynckel A, et al. Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transplant international*. 2000;13(6):413-9.

28. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation*. 2002;2(9):850-6.

29. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):840-6.

30. Delgado JF, Reyne AG, de Dios S, López-Medrano F, Jurado A, San Juan R, et al. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015.

31. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *Jama*. 1989;261(24):3561-6.

32. Roux A, Mourin G, Fastenackels S, Almeida JR, Iglesias MC, Boyd A, et al. CMV driven CD8(+) T-cell activation is associated with acute rejection in lung transplantation. *Clin Immunol*. 2013;148(1):16-26.

33. Costa C, Delsedime L, Solidoro P, Curtoni A, Bergallo M, Libertucci D, et al. Herpesviruses detection by quantitative real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in lung transplant: viral infections and histopathological correlation. *Transplantation proceedings*. 2010;42(4):1270-4.

34. Johansson I, Martensson G, Nystrom U, Nasic S, Andersson R. Lower incidence of CMV infection and acute rejections with valganciclovir prophylaxis in lung transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 2013;13:582.

35. Solidoro P, Libertucci D, Delsedime L, Ruffini E, Bosco M, Costa C, et al. Combined cytomegalovirus prophylaxis in lung transplantation: effects on acute rejection, lymphocytic bronchitis/bronchiolitis, and herpesvirus infections. *Transplantation proceedings*. 2008;40(6):2013-4.

36. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.
37. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney international*. 2004;66(1):329-37.
38. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GFM, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2005;365(9477):2105-15.
39. Chmiel C, Speich R, Hofer M, Michel D, Mertens T, Weder W, et al. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):831-9.

## Agradecimientos

---

Quisiera agradecer al Servicio de Neumología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en concreto a la sección de Trasplante Pulmonar, su trato durante todos estos años. Aún con todas sus responsabilidades y su falta de tiempo, casi constante, siempre me han recibido con los brazos abiertos permitiéndome aprender con ellos, tanto de sus conocimientos médicos como de sus valores humanos.

Quisiera además agradecer a las personas que me han apoyado durante todo el desarrollo del trabajo:

Al Dr. Cifrián, por haberme dado todas las facilidades para que haya podido realizar este estudio sobre un tema que me apasiona.

A los Dres. Mora y Espinoza, por su colaboración en la recogida de información, la creación de la base de datos y la realización del póster.

Al Dr. G. Cuadra, por su ayuda y consejo a la hora de realizar los cálculos estadísticos del trabajo.

Reservo para el final la parte más complicada, tratar de expresar con palabras lo que no creo que pueda hacerse. Muchas gracias de todo corazón al Dr. Iturbe. Desde el primer día me acogió a su lado y me permitió dar mis primeros pasos en este mundo de la medicina, siempre con una palabra amable, tratando de enseñarme todo aquello que podía. Han sido muchos años juntos y se ha creado una relación, más allá de lo estrictamente académico, muy importante para mí. He aprendido muchísimo y una gran parte del médico que seré en el futuro, se la debo a él.

Muchísimas gracias.