



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES
QUE RECIBEN TAI₀CHP- ESTUDIO RETROSPECTIVO A
3 AÑOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. JIMÉNEZ ANDRADE MARI CARMEN

DRA. DORA PATRICIA CORNEJO JUÁREZ

DIRECTOR DE TESIS



#) U₀ JUNIO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES QUE RECIBEN TAIoCHP ESTUDIO RETROSPECTIVO A 3 AÑOS.

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Presidente de Tesis

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirectora de Educación Médica

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Jiménez Andrade Mari Carmen

Médico Residente de Segundo grado Infectología

Autor

Instituto Nacional de Cancerología

MARCO TEÓRICO

HISTORIA DE CITOMEGALOVIRUS COMO CAUSA DE ENFERMEDAD

Los primeros pasos en cuanto a la investigación de esta enfermedad son del año 1904 en donde causa incertidumbre el hallazgo en glándulas parótidas de algunas células grandes con inclusiones intranucleares en un paciente sifilítico, por lo que inicialmente se denominó “el virus de las glándulas salivales”. Sin embargo, es hasta el año 1921 que Goodpasture y Talbot encuentran células similares en pacientes con Varicela y surge en interés sobre la investigación de esta patología de etiología probable viral. (1)

En 1962 Weller publicó los hallazgos virológicos y clínicos de 17 niños con infección congénita por Citomegalovirus (CMV).

Entre 1964 y 1966 se describieron por primera vez infecciones por CMV en pacientes con trasplante renal. (2)

En los últimos 20 años la comprensión del virus ha tomado importancia debido al incremento en la infecciones por CMV en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos así como de células madre.

ASPECTOS GENERALES DEL VIRUS

CITOMEGALOVIRUS (CMV)	
<i>FAMILIA</i>	<i>Herpesviridae</i>
<i>SUBFAMILIA</i>	<i>Beta herpesviridae</i>
<i>GENERO</i>	Citomegalovirus
<i>NOMBRE OFICIAL</i>	Herpes virus Humano 5

INTRODUCCIÓN

El Citomegalovirus humano es miembro de la familia Herpesvirus, este tipo de virus infecta aproximadamente 70% de la población adulta, este virus persiste durante toda la vida en un periodo latente. El sistema inmune tiene un papel importante en la infección de CMV ya que en personas sanas, tras la infección primaria, el sistema inmune y el virus alcanzan un equilibrio homeostático dando como resultado la latencia asintomática de por vida. Sin embargo en personas con inmunocompromiso el sistema inmune no es capaz de controlar las subreactivaciones clínicas causando enfermedades graves. (3)

SISTEMA INMUNE EN LA INFECCIÓN POR CMV

Predecir la aparición de la respuesta inmune específica de CMV tras la infección es sumamente difícil ya que, en individuos sanos este curso pasa inadvertido. Posterior a la infección primaria de CMV se activan varios mecanismos de la respuesta innata, se hacen presentes células como monocitos, macrófagos y células dendríticas que liberan citosinas inflamatorias, regulando positivamente las moléculas coestimuladoras que reducen la velocidad del patógeno antes de que se desarrolle una respuesta adaptativa adecuada. (4)

Una vez que se da la infección, el virus se disemina a las células de linaje mieloide incluyendo monocitos y células CD34 estableciendo la infección latente. Se cree que las células CD8 son las principales células efectoras en el control de la infección persistente. (5)

La mayoría de los estudios han centrado su objetivo sobre las células CD8 y han demostrado que posterior a la infección de CMV existe un aumento de células T CD8 relacionada con una reducción tanto en la reactivación así como la enfermedad por CMV. Por otra parte, algunos estudios sugieren que la funcionalidad íntegra de las células CD8 no son suficientes para controlar la replicación y es necesario la participación de los linfocitos T CD4 para la recuperación de la infección. (6)

Por todo lo anterior, existe alto riesgo de reactivación de CMV en pacientes receptores de órganos sólidos o aquellos con trasplante de células madre hematopoyéticas tratados con inmunosupresores, en donde se ven comprometidas las poblaciones de CD8 y CD4, el déficit en estos compartimentos de células T permite la replicación incontrolada de CMV y puede conducir a desenlaces fatales en el paciente. (7)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En pacientes inmunocompetentes, la infección por CMV se ha visto como causa del síndrome de mononucleosis – anticuerpos heterófilos negativo. La edad de presentación es fundamentalmente en jóvenes. (8)

Sin embargo como se ha mencionado anteriormente en personas el curso de esta infección puede pasar inadvertido y auto limitado.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de esta infección.

- Serología
- Antigenemia
- Detección de ADN por PCR (Reacción en cadena de Polimerasa)
- Inmunohistoquímica e hibridación de ADN en tejidos.

El mejor método para realizar el diagnóstico de infección o enfermedad por CMV es la detección del virus directamente en tejidos o por su demostración en plasma o sangre por medio de la reacción en cadena de polimerasa (carga viral) ante un cuadro clínico sugestivo. (9)

CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Es crucial la vigilancia y monitorización de los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCHP) ya que las infecciones virales son actualmente una de las causas de mayor morbilidad. De forma particular, la infección por CMV en pacientes sometidos a este tipo de trasplante se asocia frecuentemente con enfermedad multiorgánica incluyendo neumonía, hepatitis, gastroenteritis, retinitis y encefalitis. (10)

Típicamente CMV aparece dentro de los primeros 100 días después del TCHP y afecta principalmente los pulmones y el tracto gastrointestinal. (11)

La incidencia de neumonía por CMV se ha reportado entre 1% y 6% en los receptores autólogos y se incrementa hasta en un 10% y 30% en los receptores de TaloCHP. La presentación parece tener una presentación bimodal, el 69% de los casos se presenta después del trasplante (5-26 días), y el 31% se presenta tardíamente (138-329 días). Dentro de los factores de riesgo para la neumonía por CMV se incluyen la linfopenia, sexo masculino y la enfermedad injerto contra huésped. (12)

FACTORES DE RIESGO PARA REACTIVACIÓN O ENFERMEDAD DE CMV

Existen factores de riesgo bien establecidos para la infección o enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas de tipo Alogénico (TaloCHP).

- Edad del paciente
- Fuente de trasplante
- Enfermedades subyacentes
- Estatus serológico Donador / Receptor (D/R)
- Enfermedad injerto contra huésped.

El estado serológico de CMV en receptores de TaloCHP sigue siendo el principal factor de riesgo para la reactivación y enfermedad de CMV. (13)

Riesgo bajo: D-/R-
Riesgo intermedio: D+/R+
Alto riesgo: D-/R+ D+/R-

JUSTIFICACIÓN

La infección por Citomegalovirus sigue siendo una complicación muy significativa posterior al trasplante de células hematopoyéticas de tipo Alogénico, con un impacto perjudicial (Enfermedad injerto contra huésped, mortalidad y recaída) después del trasplante. Además de la variedad de afecciones en múltiples órganos, Citomegalovirus ha sido asociado a infecciones secundarias por bacterias y hongos.

La infección o enfermedad por CVM en el paciente trasplantado no solo depende del tipo de trasplante y la intensidad de inmunosupresión, ya que existen factores particulares de riesgo tales como la seroprevalencia a CMV donador/ receptor que deben conocerse Pretrasplante.

Actualmente se establecen ciertas estrategias tanto para el diagnóstico, seguimiento, tratamiento y medidas de prevención que reducen la morbi- mortalidad por infección de CMV en pacientes sometidos a TaloCHP.

En México no se tienen datos sobre la infección o enfermedad por CMV en pacientes sometidos a TaloCHP, este proyecto pretende determinar la incidencia, los principales factores predictivos de infección por CMV y las complicaciones asociadas en pacientes con TaloCHP en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Instituto Nacional de Cancerología.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia y los factores predictivos de la infección por Citomegalovirus en pacientes con trasplante Alogénico de células hematopoyéticas TaloCHP?

HIPÓTESIS

Los pacientes con estado serológico de alto riesgo para cmv que son sometidos a TaloCHP tienen mayor riesgo de presentar enfermedad por Citomegalovirus y por ende recaída de la enfermedad hematológica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la incidencia y los factores predictivos de la infección por Citomegalovirus en pacientes sometidos a Trasplante Alogénico de Células Hematopoyéticas (TaloCHP) en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2014-2016.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Determinar los factores de riesgo asociados a la infección por CMV en pacientes con TaloCHP.
- Evaluar el tiempo de aparición de la infección por CMV posterior al TaloCHP.
- Describir las principales manifestaciones clínicas de la infección por CMV en pacientes con TaloCHP.
- Describir complicaciones asociadas a la infección por CMV (EICH, recaída de la enfermedad y mortalidad)

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio Observacional
- Retrospectivo
- Longitudinal
- Descriptivo

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Pacientes sometidos a TaloCHP en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Instituto Nacional de Cancerología durante el período comprendido de Enero 2014 – Diciembre 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes > 18 años de ambos géneros.
- Neoplasia hematológica.
- Realización de TaloCHP durante el periodo de 2014-2016.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

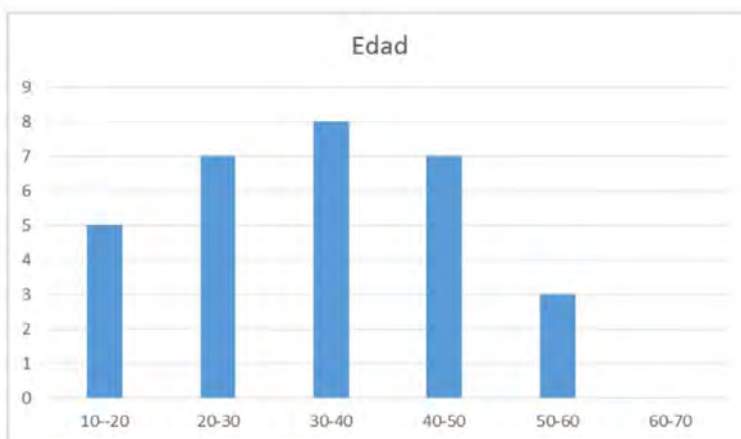
- Pérdida del paciente durante el seguimiento (<100 días) por causa diferente a infección por CMV.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

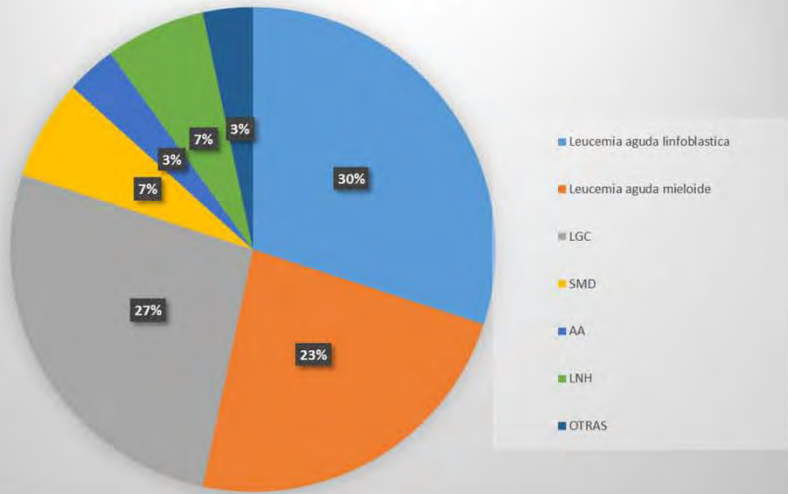
- A conveniencia: Revisar la base de datos de UTMO sobre TaloCHP realizados en el período de 2014-2016.
- Revisión de Expediente electrónico.
- Hoja de recolección de datos.
- Acudir a CIENI para la obtención de carga viral de CMV de cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

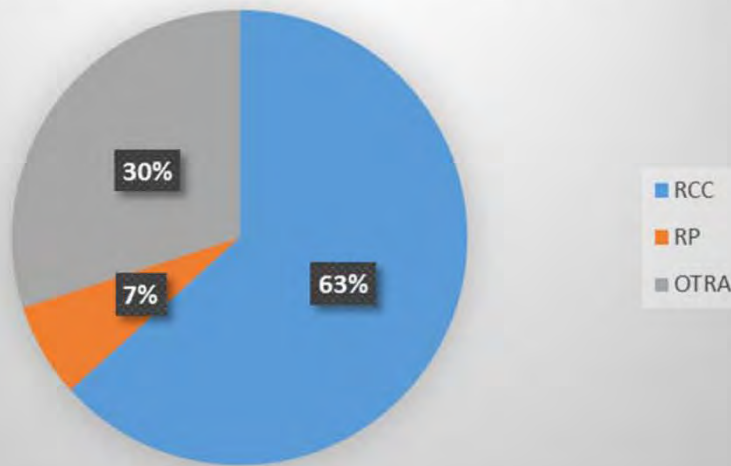
En cuanto a datos demográficos, se obtuvieron los siguientes resultados.

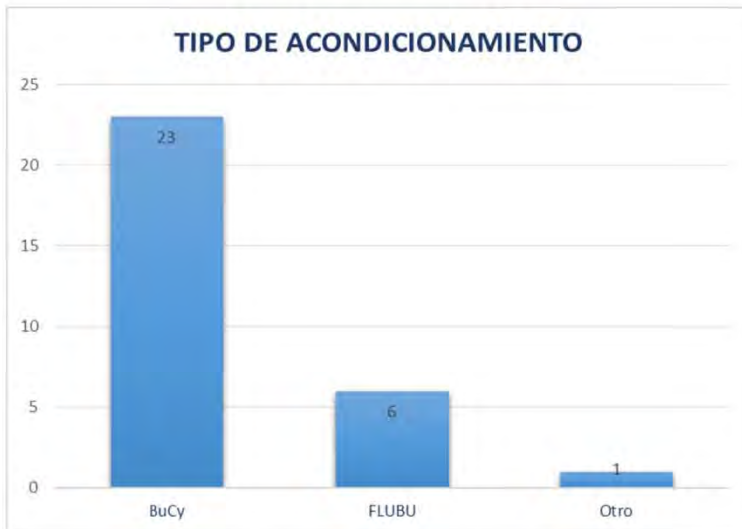


TIPO DE NEOPLASIA



EDO. CLÍNICO AL TRASPLANTE

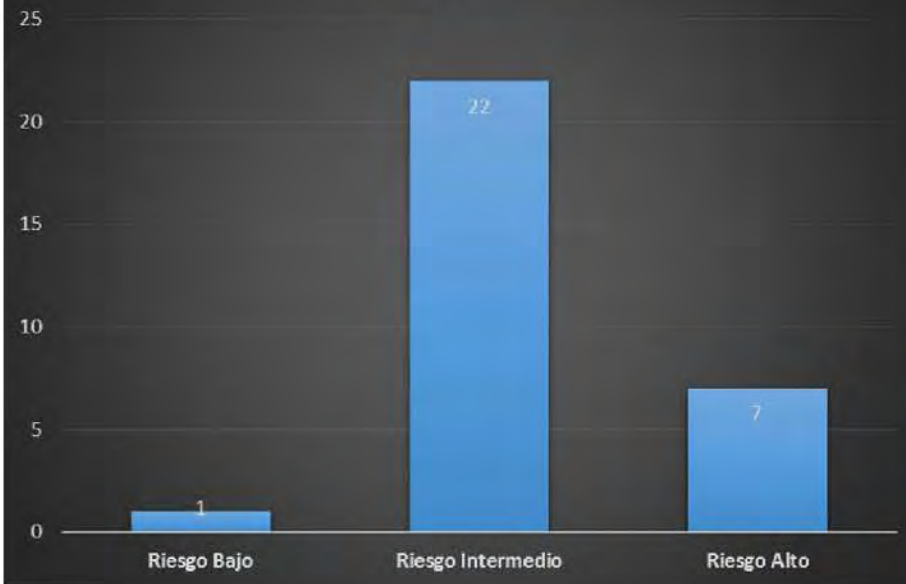




COMORBILIDADES

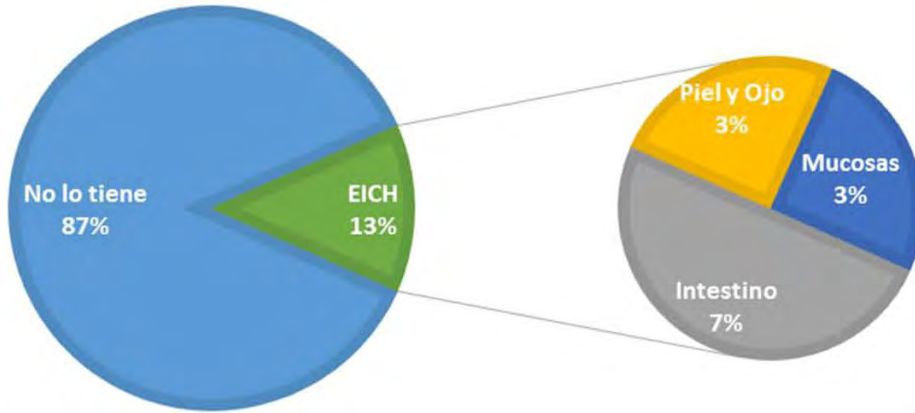


RIESGO DE CMV

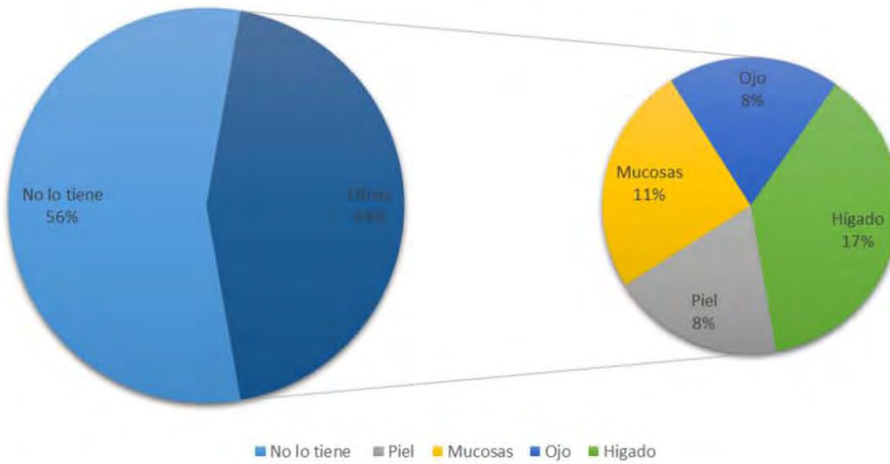


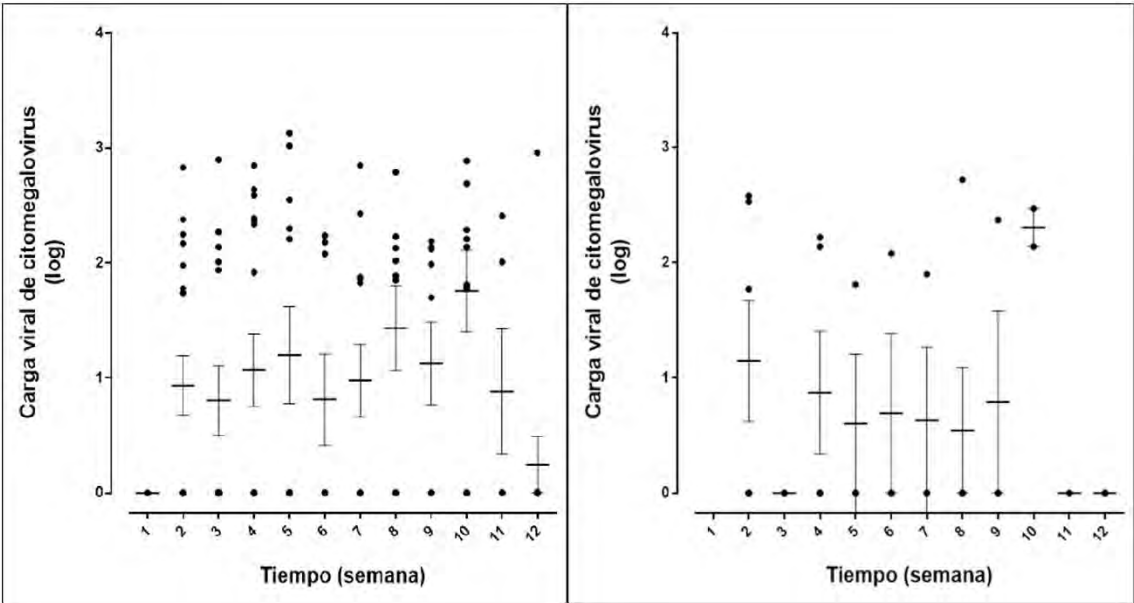
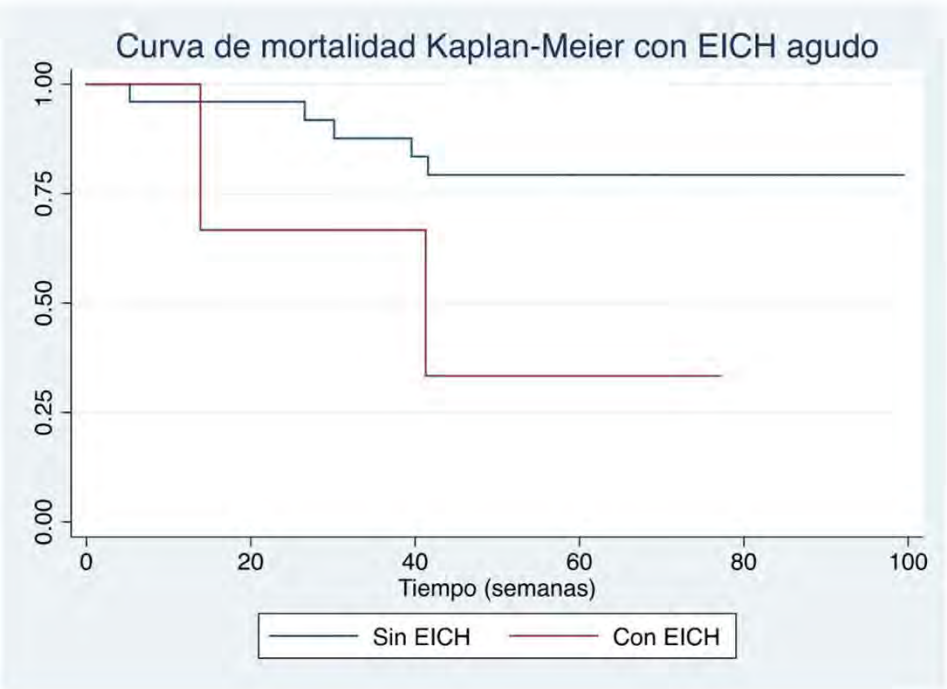
EICH AGUDO

■ No lo tiene ■ Si lo tiene ■ Intestino ■ Piel y Ojo ■ Mucosas

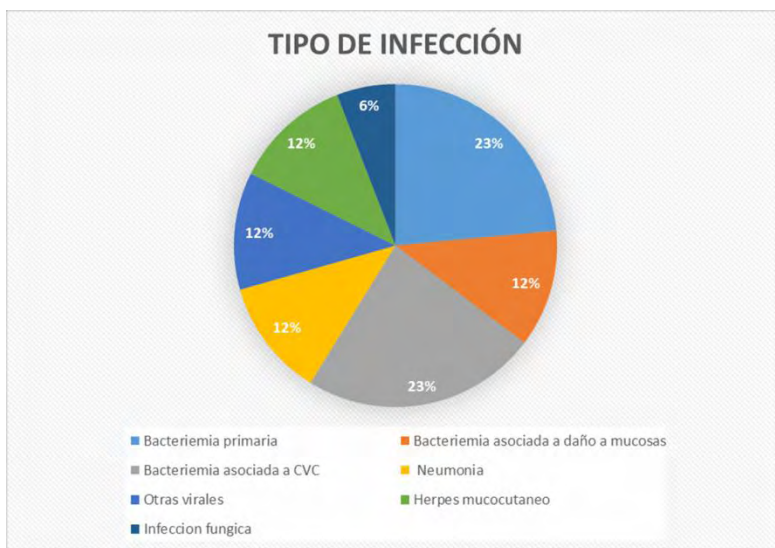
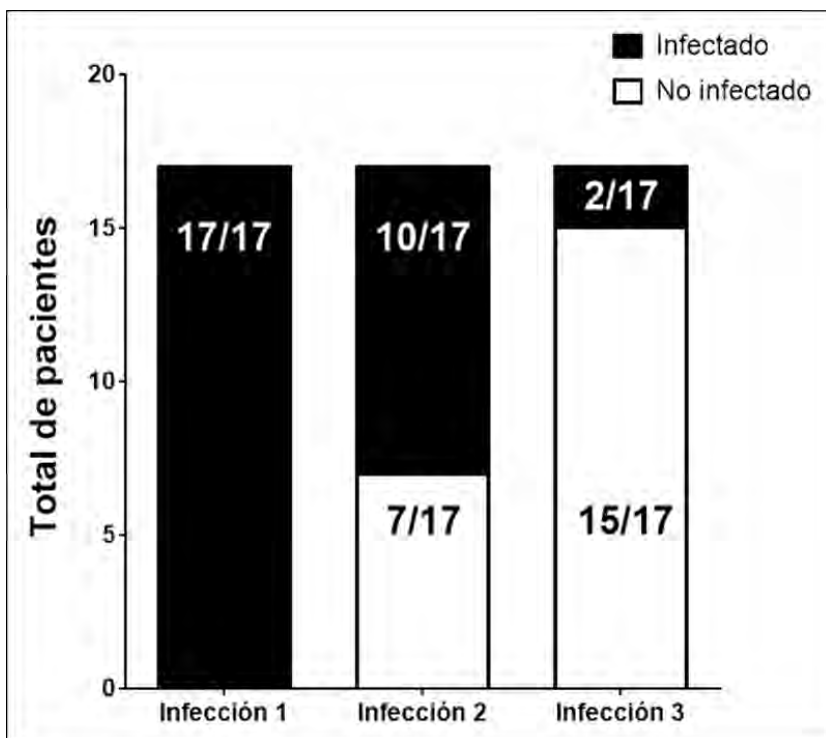


EICH CRÓNICO





Infecciones pos trasplante



DISCUSIÓN

La infección por Citomegalovirus sigue siendo una de las infecciones post trasplante más temidas en este tipo de pacientes.

A través de los años y en diversos estudios clínicos se ha corroborado la alta tasa de mortalidad causada por esta infección, es por ello que se han diseñado estrategias de profilaxis ante este virus. Dentro de los dos tipos de estrategias existe la profilaxis universal y la terapia anticipada, los dos tipos de profilaxis están dirigidos si bien a todos los pacientes que se llevaran a trasplante son una fuerte indicación para pacientes con alto riesgo serológico para CMV en el pretrasplante (D+/ R-).

El objetivo de nuestro protocolo fue realizar una revisión de tipo retrospectiva para analizar la carga viral de todos los pacientes sometidos a TAlOCHP y observar si aquellos pacientes con riesgo alto para CMV tenían más riesgo para el desarrollo tanto infección o enfermedad.

La mayoría de los pacientes recibió profilaxis con Ganciclovir en el periodo de inducción y posterior al día +2 se continuó con Aciclovir hasta el día +100. En todos los pacientes se solicitó carga viral de CMV de forma semanal. Sin embargo solo aquellos con replicación viral recibieron terapia anticipada (Ganciclovir IV) hasta la negativización de la carga.

Los resultados que se obtuvieron en cuanto al desarrollo de infección corroboran lo que algunos otros autores han comentado en estudios previos, el administrar Ganciclovir en la terapia de inducción hace más difícil permitir que la aparición del virus una vez que el paciente se encuentra con altas dosis de quimioterapia ablativa. De esta forma observamos que la mayoría de los apacientes aún con riesgo alto en el screening pretrasplante para CMV desarrollo enfermedad por CMV. Ya que si bien en algunos se tuvo replicación viral (infección por CMV) el administrar de forma temprana Ganciclovir evito que presentaran Enfermedad por CMV.

No se logró asociar mortalidad con el estatus serológico para CMV, sin embargo se tuvo una asociación estadísticamente significativa con pacientes que presentaron Enfermedad Injerto contra Huésped Agudo. Como se ha documentado en algunos otros estudios clínicos, la infección por CMV se ha asociado no solo a la aparición por CMV sino también el grado de éste.

Por otra parte la adquisición de otras infecciones tanto en el periodo de hospitalización como posterior a éste tiene implicaciones en cuanto a la mortalidad, ya que aquellos pacientes que presentaron alguna bacteriemia por Bacilos Gram Negativos no sólo se prolongó la estancia hospitalaria sino que en dos pacientes fueron la causa directa de muerte. Esto corrobora lo que ya se ha documentado en estudios previos, la adquisición de bacteriemias por bacterias Gram Negativas sigue siendo un factor de riesgo para mortalidad en pacientes sumamente críticos.

De igual forma se ha documentado que este tipo pacientes con neutropenias prolongadas están expuestos no solo a la adquisición de infecciones bacterianas sino el periodo de neutropenia profunda y por ende alteración en cuanto a los mecanismos de respuesta los

hacen más susceptibles a infecciones fúngicas incluso por Micobacterias. En nuestro estudio el 30% de los pacientes presentaban por determinación de PPD criterios de Tuberculosis latente, todos recibieron tratamiento con Isoniazida una vez que se descartó Tuberculosis activa. En el seguimiento por lo menos hasta el día +180 del trasplante ninguno desarrollo la enfermedad.

Por todo lo anterior en nuestro trabajo no se logró asociar mortalidad con el estado serológico para CMV, ya que los pacientes con alto riesgo para en la valoración pretrasplante si bien presentaron replicación viral ninguno de ellos desarrollo enfermedad por CMV, esto confirma la importancia de la vigilancia semanal en cuanto a la carga viral en el periodo postrasplante así como el pilar que juega la terapia anticipada en este tipo de pacientes.

CONCLUSIÓN

La infección por Citomegalovirus es la infección más frecuente en pacientes con TAlloCHP, sin embargo el riesgo de presentar enfermedad por CMV se disminuye si los pacientes reciben profilaxis con fármacos antivirales en forma anticipada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Klemola E, Kaarianinen L: Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J* 2 : 1099-1102,1965
- 2.- Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *Am Soc Nephrol*. 2001 Apr;12(4):848-55.
- 3.- La Rosa C, Diamond DJ (2012) The immune response to human CMV. *Future Virol* 7(3):279–293.
- 4.- Rossini G, Cerboni C, Santoni A et al, Interplay between human cytomegalovirus and intrinsic/innate host responses: a complex bidirectional relationship. *Mediat Inflamm* 2012:607276
- 5.- Kern F, Bunde T, Faulhaber N et al (2002) Cytomegalovirus (CMV) phosphoprotein 65 makes a large contribution to shaping the T cell repertoire in CMV-exposed individuals. *J Infect Dis* 185(12):1709–1716
- 6.- Moss P, Khan N (2004) CD8 T-cell immunity to cytomegalovirus. *Hum Immunol* 65(5):456–464
- 7.- Braendstrup P, Mortensen BK, Justesen S et al (2014) Identification and HLA-tetramer-validation of human CD4 and CD8 T cell responses against HCMV proteins IE1 and IE2. *PLoS One* 9(4):e94892.
- 8.- Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology Am Soc Hematol*. 2011;2011:305-9
- 9.- M. Boeckh et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015) S19- S2
- 10.- Ljungman P. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: viral status. *Best practice & research Clinical haematology* 2007;20(2):209-217
- 11.- Ariza-Heredia EJ et al, Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett* 2014 Jan 1;342(1):1-8.
- 12.- H.A. Torres, E. Aguilera, A. Safdar, N. Rohatgi, I.I Raad, C. Sepulveda, M. Luna, D.P. Kontoyiannis, R.F. Chemaly, Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancies: an autopsy-based case-control study, *Clin. Microbiol. Infect.* 14 (2008) 1160–116.
- 13.- M. Boeckh, W.G. Nichols, The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy, *Blood* 103 (2004) 2003–2008