



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**"INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES
TRASPLANTADOS DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS: EXPERIENCIA EN EL INP 2008 -
2017"**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA
DRA. SILVIA EUGENIA FUENTES SOLIZ**

**TUTOR:
DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA**

**CO-TUTOR:
DR. ALBERTO OLAYA VÁSQUEZ**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
TUTORES METODOLÓGICOS**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.


TÍTULO DE TESIS:
**"INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS: EXPERIENCIA EN EL INP
2008 - 2017"**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**





**DR. NAPOLEÓN GONZALEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA**



**DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS**



**DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
CO-TUTOR DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
TUTORES METODOLÓGICOS**

AGRADECIMIENTOS

Durante nuestra formación, en este largo trayecto de la medicina, es pieza fundamental el amor y apoyo que recibimos de nuestra familia es por esto que agradezco a mis padres y hermanos por brindarme su cariño y agradezco a Dios por permitirme estar aquí y ahora cumpliendo mis metas mejorando en el área profesional y personal.

ÍNDICE

I. RESUMEN ESTRUCTURADO	6
II. INTRODUCCIÓN	7
III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	14
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
V. JUSTIFICACIÓN	15
VI. OBJETIVOS	15
a. Objetivo general	
b. Objetivos específicos	
VII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	16
VIII. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	16
a. Población objetivo	
b. Población accesible	
c. Criterios de inclusión	
d. Criterios de exclusión	
e. Criterios de eliminación	
f. Ubicación del estudio	
g. Muestreo y tamaño de muestra	
h. Variables del estudio	
IX. MATERIAL Y MÉTODOS	20
X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20

XI. RESULTADOS	21
XII. DISCUSIÓN	25
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
XIV. ANEXOS	30

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

TITULO	INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS: EXPERIENCIA EN EL INP 2007 – 2017
AUTOR	AUTOR: Dra. Silvia Fuentes Soliz. TUTOR: Dr. Francisco Otero Mendoza COTUTOR: Dr. Alberto Olaya Vargas
INTRODUCCIÓN	La última década ha visto cambios importantes en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (HSCT), sin embargo, a pesar de la introducción de acondicionamiento de intensidad reducida y medidas de atención de apoyo, las infecciones continúan siendo una de las principales complicaciones. El citomegalovirus (CMV) es el principal agente viral que ocasiona infección en estos pacientes, por lo que es importante conocer la epidemiología de esta infección para reducir el impacto en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.
JUSTIFICACIÓN	Al ser el Instituto un centro de referencia nacional de pacientes hemato-oncológicos para efectivizar un HSCT es importante conocer los principales agentes infecciosos que afectan a estos pacientes, en este trabajo se quiere hacer énfasis en la infección viral provocada por CMV dada la frecuencia referida en literatura internacional de hasta 80%, para conocer la presentación clínica, evolución y mortalidad en esta población y así para mejorar las estrategias de prevención y reducir la mortalidad en estos pacientes.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	El periodo de mayor riesgo para la adquisición de la infección por CMV está dentro los primeros 100 días después del HSCT, habiendo casos en que se manifiesta tardíamente (>100 días). En los últimos años, debido a los avances en las pruebas diagnósticas se puede discernir entre un estado de latencia y replicación activa, pudiendo modificar el abordaje y conducta terapéutica. La infección del CMV una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes de alto riesgo en el HSCT por lo que se ha visto oportuno conocer la presentación clínica, evolución y mortalidad en estos pacientes para mejorar las medidas de prevención y tratamiento en estos pacientes.
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	Describir las manifestaciones clínicas, evolución, tipo de tratamiento y mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea que presentan infección por citomegalovirus en el Instituto Nacional de Pediatría en las gestiones 2007 a 2017. Objetivos específicos: Identificar la frecuencia de pacientes con infección por CMV. Describir la distribución por género y edad de la población de estudio. Determinar la presentación clínica de las infecciones por CMV en la población de estudio. Identificar asociaciones entre las características de los pacientes y la infección con CMV en la población de estudio. Describir las complicaciones que presentaron los pacientes con infección por citomegalovirus sometidos a trasplante de médula ósea. Describir la prevalencia de reactivación por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. Estimar la tasa de mortalidad en pacientes con infección por citomegalovirus sometidos a trasplante de médula ósea.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.
CRITERIOS DE SELECCIÓN	Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, receptores de trasplante de células hematopoyéticas (autólogos y alogénicos de médula ósea, sangre periférica y cordón), de cualquier sexo, en todas las fases de injerto, diagnosticados a través de PCR en tiempo real. Criterios de exclusión: Expedientes clínicos incompletos.
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	Se realizará un análisis univariado para identificar las medidas de tendencia central y así conocer las características de la muestra estudiada y establecer el tipo de distribución de cada variable.

II. INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) desde su introducción hace 30 años, ha incrementado sus indicaciones terapéuticas, siendo actualmente útil en enfermedades oncológicas (leucemia, linfoma, síndromes mielodisplásicos, tumores sólidos como los de células germinales, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, tumor de Wilms, tumores cerebrales), enfermedades hematológicas (talasemia, anemia aplásica severa, anemia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond) inmunodeficiencias (Enfermedad de Kostman, Wiskott Aldrich, Chediak Higashi) y mucopolisacaridosis (Hurler, Hurler-Scheie y Maroteaux-Lamy). Todos estos pacientes, padecen una gran susceptibilidad para presentar infecciones (60%) por lo que una amplia gama de bacterias, hongos, virus y protozoarios pueden producir enfermedades letales durante las distintas fases del trasplante. En la última década se ha visto cambios importantes, a pesar de la introducción de acondicionamiento de intensidad reducida y medidas de atención de apoyo, se informan que las complicaciones infecciosas se mantienen como causa significativa de morbilidad y mortalidad siendo el citomegalovirus (CMV) el principal agente viral que ocasiona infección en estos pacientes, por lo que es importante conocer la epidemiología de las infecciones provocadas por este agente.

El CMV es un virus DNA perteneciente a la subfamilia Beta herpes viridae, posee el mayor genoma de los herpesvirus humanos de 235 pares de bases codificados por aproximadamente 165 genes, posee una doble cadena lineal de DNA que se encuentra envuelta por una matriz proteinácea llamada tegumento, la cual está rodeada por una bicapa lipídica que contiene glucoproteínas virales. Los viriones maduros tienen un diámetro de casi 200 a 300 nm (nanómetros). La forma de transmisión de este virus es por medio de la saliva, contacto sexual, vía transplacentaria, alimentación al seno materno, transfusión sanguínea, trasplante de órgano sólido o de médula ósea. El riesgo de adquisición de este virus durante la vida del ser humano se incrementa progresivamente en la infancia. El mayor reservorio en la infección latente por CMV in vivo es la estirpe celular mieloide. Tiene una distribución mundial; infecta a los seres humanos en todas las edades, sin tener

un modelo epidemiológico o estacional de transmisión. La seropositividad se incrementa con la edad en la población de un 40 a 100%. Se ha descrito en grupos socioeconómicos pobres, así como en países subdesarrollados, una incidencia que excede el 90%. En Estados Unidos se describe en la población de mayor de 40 años una seropositividad de 50 a 85% y en México una seropositividad en mujeres en edad reproductiva de un 90%, teniendo una prevalencia de 9 de 10 mujeres a los 14 años. Los datos obtenidos en el INPER indican prevalencia de anticuerpos contra el citomegalovirus en 605 de 737 mujeres (82%).

Los pacientes sometidos a TCPH cursan con deficiencias inmunitarias humorales, celulares y en la fagocitosis. Estos defectos inmunitarios causan enfermedad en tres periodos de tiempo. El abordaje del paciente trasplantado se encuentra determinado por el conocimiento de las alteraciones inmunológicas y el tipo de microorganismo que se pueden presentar en cada una de las fases del trasplante. En primer lugar, se somete al paciente al acondicionamiento que es la preparación del receptor antes de la infusión de las células madre, mediante la ablación hematopoyética con quimioterapia y/o radioterapia (acondicionamiento mieloablativo) o la inmunosupresión (acondicionamiento no mieloablativo). Después continúa con la fase de preinjerto (desde la infusión del trasplante que se considera día 0, hasta que se logra el injerto lo cual se identifica con el conteo en dos ocasiones de 500 o más neutrófilos totales en la biometría hemática del paciente, generalmente dura 30 días), el segundo período es el injerto temprano (del día 30 postinjerto hasta el día 100), y el tercero es el periodo tardío (después del día 100 del injerto).

FASE I. PREINJERTO

El periodo de preinjerto inicia con la presencia de neutropenia que tiene una duración de tres a cuatro semanas. Durante este periodo, la mayoría de las infecciones son causadas por hongos y bacterias; además de algunas infecciones virales como herpes simple (HSV), CMV.⁵ El riesgo de desarrollar una infección en este periodo se determina por la duración y la severidad de la neutropenia, el daño a la mucosa, la colonización bacteriana, infecciones micóticas, infecciones virales y

reactivación de infecciones que se adquirieron en eventos previos de neutropenia, el uso de un catéter venoso central, el número de las células madre en el injerto y el tipo de profilaxis utilizada para enfermedad de injerto contra huésped.⁷ Las principales bacterias encontradas son Gram positivos dentro de ellas *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Corynebacterium* sp, *Streptococcus alfa hemolíticos*. Dichos patógenos van seguidos de los gérmenes gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas* sp. Las infecciones por gérmenes gram positivos se asocian principalmente a infección de catéter venoso central y mucositis severa y los gram negativos a daño severo de la mucosa gastrointestinal.⁷

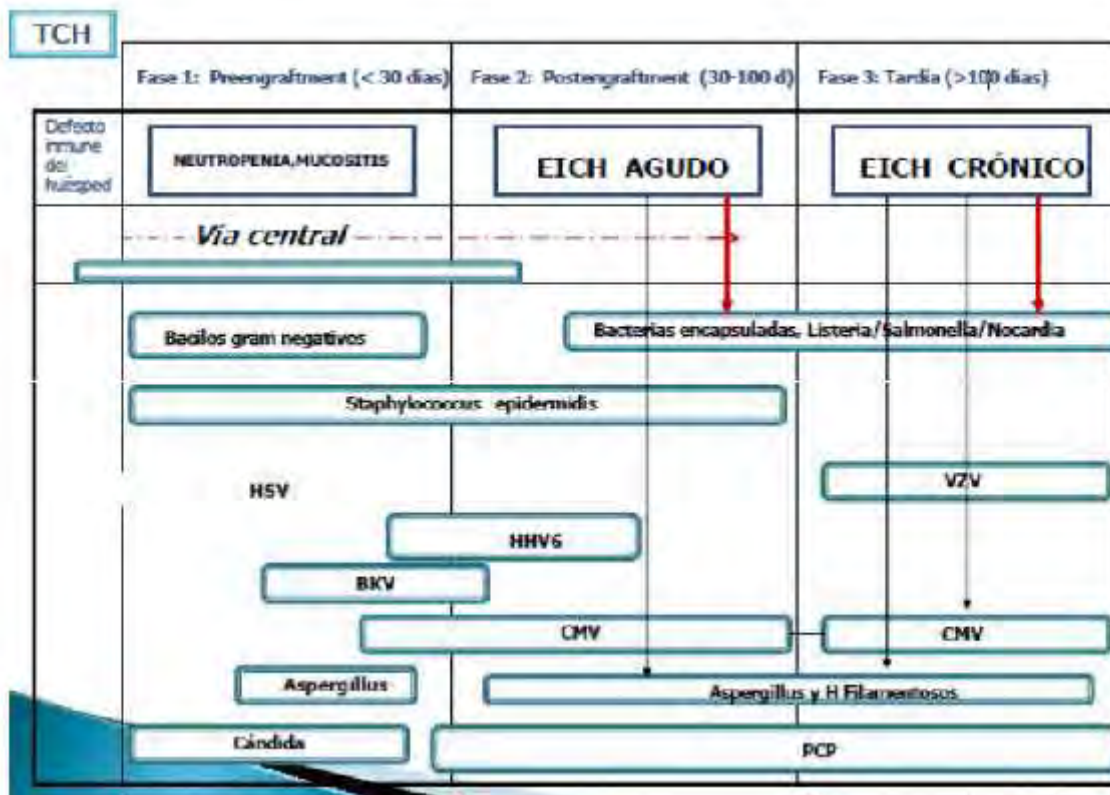
FASE II. INJERTO TEMPRANO

En el periodo de injerto temprano encontramos una deficiencia combinada severa cuantitativa y funcional de los linfocitos T y linfocitos B a pesar de que ha iniciado la recuperación de granulocitos continúa aproximadamente hasta el día 100 posterior a trasplante. Estas deficiencias se manifiestan como desórdenes en la función de los linfocitos T. Pacientes con trasplante alogénico desarrollan procesos infecciosos serios, principalmente en los días posteriores al +30. Los agentes virales, son los agentes infecciosos más frecuentes, dentro de ellos sobresalen Citomegalovirus y Hérpes zóster, además puede presentarse infección por hongos, también por *Pneumocystis jirovecii*.

FASE III. INJERTO TARDÍO

En el periodo de injerto tardío se encuentra un déficit en la respuesta humoral, celular y función retículo endotelial que comienza después del día 100. Es en esta etapa, cuando se encuentra la enfermedad de injerto contra huésped hasta en un 30% de los casos, la cual se caracteriza por una inmunodeficiencia combinada severa celular y humoral. El tratamiento inmuosupresor administrado a estos pacientes le confiere mayor riesgo por depleción linfocitaria. Los principales patógenos en este periodo son los virus y bacterias encapsuladas, en especial *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B. Las manifestaciones más comunes de infección serán sinusitis, otitis media y faringitis. Se pueden

encontrar también patógenos causantes de neumonía intersticial como *Pneumocystis jirovecci*, citomegalovirus y virus respiratorios. Frecuentemente, el herpes zóster o varicela zóster con manifestaciones viscerales pueden presentarse. Estas infecciones tardías constituyen un factor importante de morbilidad y pueden tomar un curso fatal en el 4-15% de los pacientes. Cabe mencionar de forma importante, que se considera recuperación inmunológica a los 365 días del trasplante, las deficiencias de la misma se presentan asociadas a otras complicaciones como por ejemplo Enfermedad de Injerto Contra Huésped, que junto con los tratamientos inmunosupresores le confieren nuevo riesgo de inmunosupresión.



En pacientes que reciben trasplante de células hematopoyéticas, a pesar de las medidas profilácticas, la enfermedad por CMV es una de las mayores complicaciones infecciosas (19-24). En terapia con trasplante de órganos y tejidos, el estatus serológico para CMV del donante y del receptor son importantes para el desarrollo de enfermedad, además de otros factores: depleción de células T,

presencia de rechazo agudo o crónico y el grado de compatibilidad del donante y receptor, (19-26) rechazo del injerto, administración de terapia antilinfocítica, altas dosis de corticoides y el uso de micofenolato (11-18). Siendo la discordancia serológica para CMV uno de los factores de riesgo más importantes, por lo que se debe someter al donante y al receptor a un tamizaje validado de CMV (IgG específica previo al trasplante) (A2). El riesgo mayor lo otorga la latencia del CMV en el receptor que previamente ha sido infectado y que se someterá a distintas situaciones de inmunosupresión que permitirán pasar al CMV desde la fase latente a la de reactivación. Para un receptor CMV (+), ser sometido a trasplante con un D (-) o un D (+) representa en ambas situaciones un riesgo potencial de reactivación del CMV del receptor o re-infección con la cepa del donante, situación que debe ser vigilada en forma activa ya que este fenómeno va a ocurrir tarde o temprano. Los factores que aumentan este riesgo son las terapias inmunosupresoras intensas, el tipo de TPH (en orden decreciente: cordón, donante no relacionado, células periféricas, médula ósea) y EICH12.

Desde que se realiza la terapia profiláctica o preventiva para CMV la incidencia de la enfermedad por CMV ha disminuido (1). Es importante realizar distinción entre infección y enfermedad por CMV, para esto nos ayudan diversas técnicas como la detección del virus por cultivo, técnicas de biología molecular o cambios en la serología definen la presencia de infección por CMV sin presencia de síntomas clínicos. La enfermedad por CMV requiere signos y síntomas clínicos como fiebre, leucopenia, comprometimiento de órganos incluidos hepatitis, neumonitis, pancreatitis, colitis, nefritis, meningoencefalitis y rara vez miocarditis (2). La coriorretinitis por CMV es más frecuente en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (3).

En la infección activa por CMV se puede realizar profilaxis con ganciclovir o bien con terapia preventiva con seguimiento de la carga viral en sangre, mediante la reacción de polimerasa en cadena (PCR) en tiempo real (4). La determinación de la carga viral se puede hacer en plasma, sangre completa o leucocitos y permite la

detección temprana de la infección activa, el control a los antivirales, el riesgo de viremia por recaída, aparición de cepas resistentes y el avance de la enfermedad. De la misma forma la PCR en tiempo real permite obtener mayor rango dinámico, precisión, exactitud, reproducibilidad y menor tiempo de respuesta (5).

Los pacientes que adquieren infección por CMV dentro de las manifestaciones clínicas que pueden adoptar va desde un síndrome febril a enfermedad multiorgánica, neumonía, hepatitis, gastroenteritis y, con menor frecuencia, compromiso de la retina y encéfalo. Asimismo, se puede presentar en forma precoz o tardía (antes/después de los 100 días post trasplante). El mecanismo patogénico de la infección por CMV también produce efectos indirectos a través de la interacción inmunológica con el hospedero, mediante la expresión de HLA y citoquinas que favorecen las infecciones bacterianas y fúngicas. Su asociación y similitud sintomática con la EICH, tanto aguda como crónica, hace difícil el diagnóstico y como consecuencia la decisión del tratamiento adecuado (6).

TIPOS DE TRASPLANTE

- Autólogo reciben sus propias células progenitoras hematopoyéticas recolectadas previo a quimioterapia o radioterapia.
- Singénico reciben células progenitoras hematopoyéticas de su gemelo idéntico. Es poco frecuente este caso y tiene la particularidad de no generar enfermedad G vs H dadas las características del donante y receptor idénticos.
- Alogénico reciben células progenitoras hematopoyéticas de otra persona que puede ser familiar, haploidéntico (el donante es compatible con el receptor sólo en un haplotipo HLA) o no familiar. Histoidéntico: el donante, emparentado o no emparentado, comparte con el paciente receptor las mismas características de histocompatibilidad y la totalidad de los antígenos HLA.

Dentro de las fuentes de tejido hematopoyético se destaca:

- Médula ósea la búsqueda de un donante puede demorar meses, requiere compatibilidad HLA estricta y la cantidad de células que se obtiene es satisfactoria
- Sangre periférica la búsqueda de un donante puede demorar meses, requiere compatibilidad HLA estricta y la cantidad de células que se obtiene es satisfactoria

- Cordón umbilical la búsqueda de un donante demora semanas, la compatibilidad HLA es más permisiva por la inmadurez de las células, pero la cantidad de células que se obtiene es limitada.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes sometidos a trasplantes debieran ser monitoreados hasta el día +100. Otras razones para continuar la vigilancia de replicación de CMV más allá del día +100 la constituyen aquellos pacientes en alto riesgo de reactivación de CMV (uso de corticoesteroides por EICH) u otras situaciones particulares analizable caso a caso.

La terapia anticipada, estrategia de mayor uso en TPH, busca detectar precozmente la presencia de CMV en sangre en los sujetos de alto riesgo. El monitoreo debe ser semanal con una prueba de alta sensibilidad y especificidad. Tanto la antigenemia como la medición de carga viral mediante la PCR son las opciones utilizadas para monitorear la replicación de CMV. La carga viral es especialmente útil cuando no es posible realizar la antigenemia durante los períodos de neutropenia, cuando el paciente tiene un recuento de leucocitos menor de 1.000/ mm³, aunque tiene como desventaja la falta de estandarización universal de sus puntos de corte. El tiempo de monitoreo más estrecho en los pacientes de riesgo debería iniciarse a los 10 días post-trasplante hasta el día 100 y realizarse en forma semanal (7).

Todo aquel receptor alogénico que demuestre evidencia de replicación viral debe recibir terapia antiviral anticipada por un mínimo de dos semanas. Si los niveles de viremia aumentan después de dos semanas de tratamiento, se debe continuar por una tercera semana y evaluar. Idealmente la terapia debe ser discontinuada con al menos dos exámenes virológicos de sangre negativos. Si hay más reactivaciones por CMV se volverá a realizar un tratamiento como el propuesto, que se suspenderá después de dos exámenes negativos, continuando con la vigilancia. Los antivirales que pueden ser usados son ganciclovir IV, y nuevas publicaciones también avalan el uso de valganciclovir oral en caso de que el paciente esté en condiciones de deglutir y no presente diarrea ni mucositis (8).

Si la viremia persiste después de tres semanas de inducción, se recomienda adicionar foscarnet. Este antiviral tiene un perfil de mayor toxicidad que requiere la hospitalización del paciente, monitorización de electrolitos (K+, Na+, Mg++, Ca++) e hidratación abundante (9). Debe usarse sólo cuando claramente no hay respuesta a ganciclovir, asociando ambos antivirales.

Algunos pacientes R (+) con trasplante autólogo pueden favorecerse con la estrategia de la terapia anticipada, especialmente aquellos que comparten algunos factores de riesgo como irradiación total, injertos depletados de células T, uso de alentuzumab (anticuerpo monoclonal anti linfocitos CD52), etc. En ellos se recomienda el seguimiento hasta el día 60 de una probable reactivación.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia que se ha tenido en el INP con los pacientes sometidos a Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que presentaron infección por citomegalovirus en un periodo del 2008 a 2017?

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones virales en los pacientes sometidos a TCPH se han convertido en la actualidad en un tema de gran interés ya que, en los últimos años, debido a los avances en las pruebas diagnósticas para discernir entre un estado de latencia y replicación activa. Siendo el periodo de mayor riesgo para la adquisición de la enfermedad los primeros 100 días después del trasplante de médula ósea, habiendo casos en que se manifiesta tardíamente (>100 días), guardando relación con la administración de ganciclovir profiláctico en caso se haya administrado. Siendo la infección y la reactivación de la infección del CMV una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes de alto riesgo en el trasplante de médula ósea por lo que se ha visto oportuno conocer la frecuencia, presentación clínica, evolución y mortalidad para mejorar las medidas de prevención y reducir la adquisición de este agente.

V. JUSTIFICACIÓN

Al ser el Instituto un centro de referencia nacional de pacientes hemato-oncológicos y de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es importante considerar que dentro de las principales causas de mortalidad se encuentran las infecciones (30%). En este trabajo se quiere hacer énfasis en la infección viral por CMV dada la frecuencia referida en literatura internacional de hasta 80%. Por tanto, es importante conocer la presentación la presentación clínica, respuesta al tratamiento suministrado y mortalidad para considerar mejoras en las estrategias de reducción de mortalidad en estos pacientes producidos por la infección por este agente.

El conocimiento de la epidemiología de los patógenos encontrados en el área hospitalaria y en la unidad de trasplantes puede ser de gran utilidad para reconocer el riesgo de microorganismos existentes para su detección temprana, así como su patrón de resistencia.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

-) Describir las manifestaciones clínicas, evolución, tipo de tratamiento y mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea que presentan infección por citomegalovirus en el Instituto Nacional de Pediatría en las gestiones 2008 a 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-) Identificar la frecuencia de pacientes con infección por CMV.
-) Describir la distribución por género y edad de la población de estudio.
-) Determinar la presentación clínica de las infecciones por CMV en la población de estudio.
-) Identificar asociaciones entre las características de los pacientes y la infección con CMV en la población de estudio.
-) Describir las complicaciones que presentaron los pacientes con infección por citomegalovirus sometidos a trasplante de médula ósea.

-) Describir la prevalencia de reactivación por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.
-) Estimar la tasa de mortalidad en pacientes con infección por citomegalovirus sometidos a trasplante de médula ósea.
-) Identificar el porcentaje de pacientes previa con CMV desarrollan la enfermedad

VII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, que incluye a todos los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que presenten infección por citomegalovirus en un periodo de tiempo establecido entre 2007 a 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría. El método diagnóstico que se utiliza en el INP para CMV es con carga viral en muestras de sangre periférica, mediante la técnica de PCR en tiempo real con el equipo Light Cycler que detecta la región genómica de la glucoproteína B.

Para llevar a cabo esta investigación se diseñó de manera específica una hoja de recolección de datos que permitió coleccionar la información que corresponda a las variables del estudio. Los datos para el llenado de la hoja de recolección provienen de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con infección por CMV por clínica y PCR en tiempo real (carga viral) de este Instituto. La recolección de datos se realizó por el autor de este trabajo. Se procedió a la captura de la información en una base de datos, la cual será revisada por un investigador diferente al que realizó la captura con el fin de verificar la información presente. Se realizó una base de datos en Excel el cual fue exportado al paquete estadístico SPSS V.21.

VIII. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

a. Población objetivo: Pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas desde el periodo de 2008 a 2017 en el INP.

b. Criterios de inclusión:

. Expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

- . Expedientes de pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas
- . Expedientes de pacientes en todas las fases de injerto, en las cuales se consideran 3 etapas:

a. Fase I: preinjerto. Comienza después del acondicionamiento, con la infusión de las células madre (día 0) hasta la recuperación de la neutropenia, considerándose 30 días.

b. Fase II: injerto temprano. Le sigue a la fase de preinjerto hasta el tercer o cuarto mes del injerto, considerándose en términos generales del día +30 al +100

c. Fase III: etapa de injerto tardío, se considerará del día +100 al +365

- . Expedientes de pacientes diagnosticados a través de PCR en tiempo real con carga viral 10.000 copias/ml.

d. Criterios de exclusión:

- . Pacientes que no cuenten con controles basales (carga viral para CMV) posterior a trasplante de células hematopoyéticas
- . Expedientes incompletos

e. Ubicación del estudio

El INP es un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. Funciona como centro de referencia para especialidades pediátricas como neurología, hematología, dermatología, cardiología, gastroenterología e inmunología. El hospital tiene 243 camas censables de hospitalización. Cuenta con un Laboratorio de Microbiología donde se realizan las cargas virales para CMV.

g. Muestreo y tamaño de muestra

La muestra es a conveniencia, se incluyeron todos los individuos hospitalizados que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo del estudio.

h. Variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
EDAD	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. Determina la frecuencia de edad	Cuantitativa, discreta	Meses
SEXO	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género	Cuantitativo, nominal, dicotómica	Femenino Masculino
MANIFESTACIONES CLINICAS	Se considerará a cada una de las complicaciones (lesiones o afecciones) que tras una enfermedad y a consecuencia de ella, permanecen durante más o menos tiempo. En esta variable observaremos cual es la más frecuente, que sistema se afecta con mayor proporción (respiratorio, gastrointestinal)	Nominal	Respiratoria Gastrointestinal
DIAGNÓSTICOS DE BASE	Correspondiente a la indicación por la cuál se realiza el trasplante de células hematopoyéticas según se indique en la nota de valoración de paciente en protocolo de TCM del expediente clínico. Se clasificará en 3 categorías: Oncológicos: Leucemia, linfoma y tumores sólidos Hematológicos: Anemia de Fanconi, anemia aplásica severa, talasemia Inmunológico: Inmunodeficiencias primarias, padecimientos autoinmunes	Cuantitativa, nominal, politómica	Oncológico Hematológico Inmunológico Enfermedades por atesoramiento
TIPO DE TRASPLANTE	Se refiere a la relación entre el donador y el receptor de los progenitores, pudiendo ser autólogo cuando los progenitores hematopoyéticos se obtienen del mismo paciente o alogénico cuando los progenitores hematopoyéticos se obtienen de un donador, este puede tener relación familiar o no. Se obtendrá de la nota de valoración de paciente en	Cualitativa, nominal, politómica	Autólogo Alogénico: Donador vivo relacionado Donador vivo no relacionado o de cordón ó haploidéntico Haploidéntico

	protocolo de TCPH del expediente clínico		
TIPO DE DONADOR EN TRASPLANTE	De acuerdo a la fuente de los progenitores hematopoyéticos, que puede ser de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. Se obtendrá de la nota de valoración de paciente en protocolo de TCPH del expediente clínico. Es importante por la diferencia de asociación de la infección por CMV a la patología de base y tipo de trasplante suministrado	Cualitativa, nominal, politómica	Médula ósea Sangre periférica Cordón umbilical
FASE DE TRASPLANTE	Se refiere a la etapa en la que se encuentra el trasplante, en relación a los días de la infusión de las células progenitoras. Se tomará la fecha de infusión calificada como día 0 en la nota de trasplante del expediente clínico. Es importante por la diferencia de asociación de tiempo de la infección por CMV	Cualitativa, nominal, politómica	Fase I: 0 - 30días Fase II: 30 - 100días Fase III: 100 - 365 días
INTENSIDAD DEL ACONDICIONAMIENTO	Protocolo de quimioterapia y/o radioterapia aplicado en la fase de acondicionamiento. Se considerará mieloablatoivo cuando hay ablación hematopoyética y no mieloablatoivo cuando es inmunosupresor	Cualitativa, nominal, dicotómica	Mieloablatoivo: se utiliza este acondicionamiento para procesos oncológicos (leucemias, linfomas, tumores sólidos). No mieloablatoivo: se utiliza en las inmunodeficiencias primarias y en las enfermedades hematológicas con falla medular
COMORBILIDADES	Se refiere a las complicaciones que presentan los pacientes trasplantados de células progenitoras de médula ósea que pudieran predisponer a la infección por CMV	Cualitativa, dicotómica	EICH aguda EICH crónica
MUERTE	Suceso obtenido como resultado de la incapacidad orgánica de sostener la homeostasis	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión con expedientes clínicos completos. De cada paciente se registraron los datos requeridos en la hoja de recolección (**Anexo 1**). De acuerdo a los resultados de la PCR en tiempo real se clasificó a los pacientes con un valor de copias ≥ 10.000 de la siguiente manera:

- **Infección por CMV:** detección del virus por cultivo, técnicas de biología molecular o cambios en la serología sin síntomas clínicos.
- **Enfermedad por CMV:** requiere signos y síntomas clínicos como fiebre, leucopenia, compromiso de órganos, incluidos hepatitis, neumonitis, pancreatitis, colitis, nefritis, meningoencefalitis, miocarditis y coriorretinitis con:
 - . Presencia de neumonía asociada a carga viral positiva en sangre y/o PCR positiva en una muestra de lavado broncoalveolar
 - . Presencia de PCR positiva en LCR
 - . Una muestra de PCR positiva en orina en un paciente con cistitis hemorrágica
 - . Presencia de PCR positiva en una muestra de biopsia de tejido asociada a una histología compatible con infección por CMV
- **Terapia preventiva:** seguimiento de la carga viral en sangre, mediante PCR en tiempo real (plasma, sangre completa o leucocitos) desde el día 10 al día 100, CV mayor al punto de corte establecido como positivo en cada institución se inicia terapia antiviral.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en Excel el cual fue exportado al paquete estadístico SPSS V.21. Donde se realizó un análisis univariado para identificar las medidas de tendencia central y así conocer las características de la muestra estudiada y establecer el tipo de distribución de cada variable.

XI. RESULTADOS

En INP es un centro de tercer nivel y referencia nacional, siendo elevada su casuística de patologías oncológicas, hematológicas e inmunológicas por lo que dentro de las opciones terapéuticas que ofrecen ante una respuesta refractaria es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Durante el periodo de estudio, que corresponde a 2008 a 2017 se realizaron 259 trasplantes, de los cuales 15.4% presentó infección por CMV y 4% desarrolló enfermedad comprometiendo el aparato intestinal seguido del aparato respiratorio.

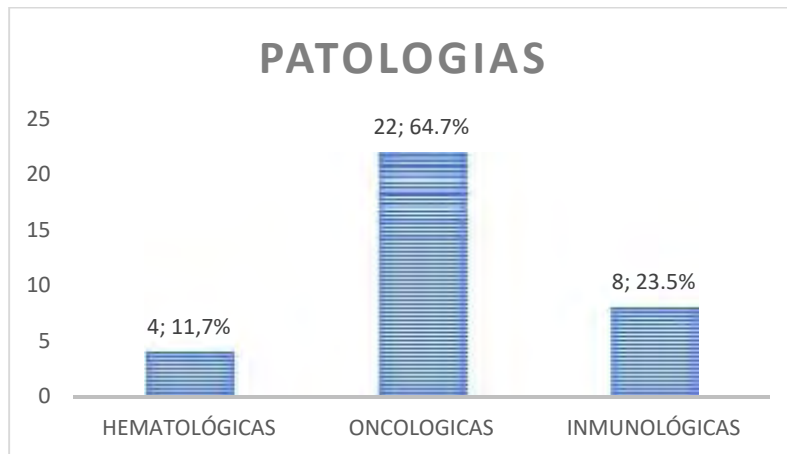
La población que desarrolló infección por CMV se detectó que 71.4% era predominantemente masculino y sólo el 28.5% afectó a las mujeres como se evidencia en la gráfica N1.



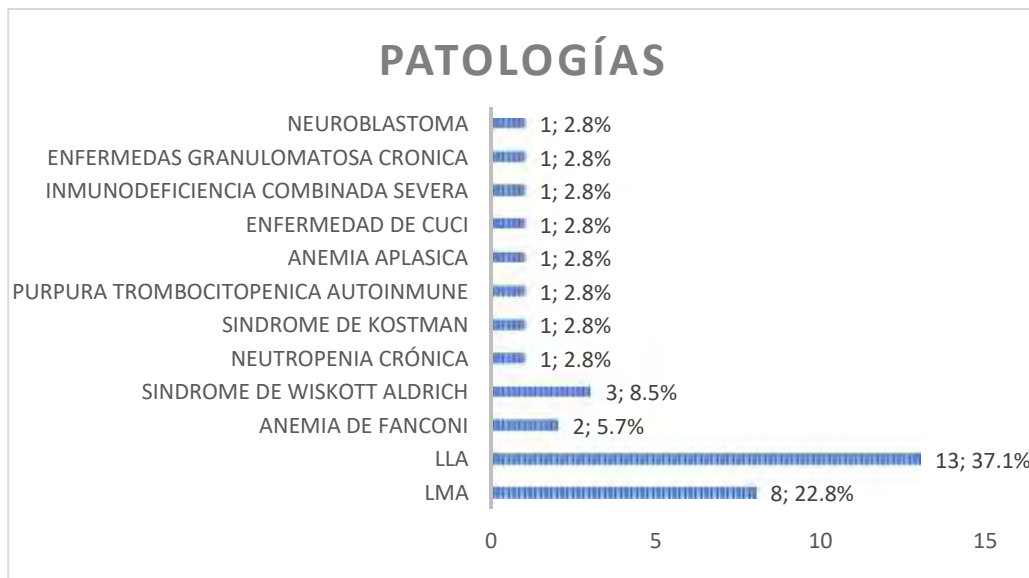
GRAFICA N1

Se realizó una agrupación acorde a la patología de base en tres grupos acorde a la etiología de su padecimiento de base en patologías hematológicas, oncológicas e inmunológicas siendo las de tipo oncológico las que alcanzan el mayor porcentaje de trasplante con un 64.7% seguido de las inmunológicas con un 23.5% y por último las hematológicas; en cambio en la Gráfica No 3 se realizó una tabla donde se evidencia el porcentaje que alcanzó cada patología para que se valore el porcentaje

de participación en el estudio por patología siendo los pacientes con LLA los que más ingresaron al estudio.



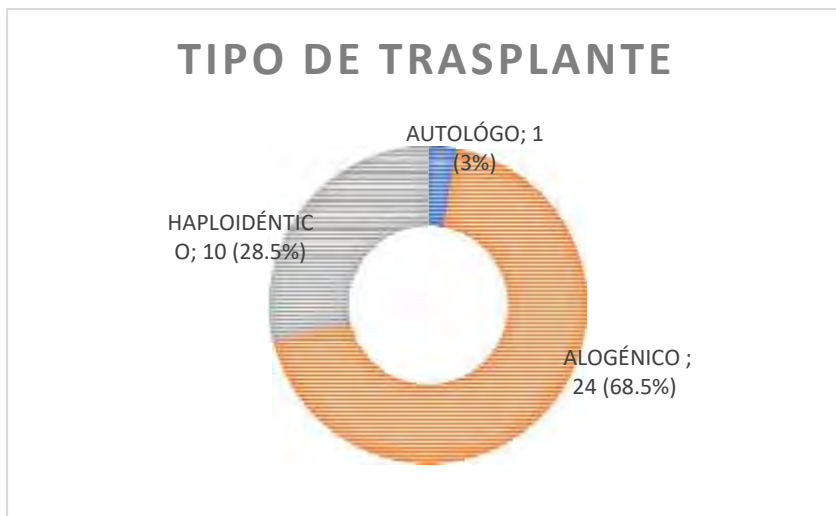
GRÁFICA No2



GRAFICA No 3

La edad en promedio de los pacientes a los que se realizó TCPH fue en promedio de 97.65 meses. Acorde al tipo de trasplante en este estudio se consideró tres grupos: autólogos, alogénicos y haploidéntico dada la diferenciación en la inmunosupresión a la que cada una de ellas es inducida; correspondiendo el mayor porcentaje a los pacientes cuyo progenitor hematopoyético se obtuvo de un donador con un 68.5% seguido de aquellos donde el donador es compatible con el receptor sólo en un haplotipo HLA en un 28.5%, correspondiendo al mínimo porcentaje

aquellos cuyo progenitor hematopoyético fue propio con 3%. Acorde al tipo de donador del trasplante, el de sangre periférica llegó a ser el más utilizado en 60% seguido de médula ósea con un 31% como se presenta en la Gráfica No 5.



GRAFICA No 4

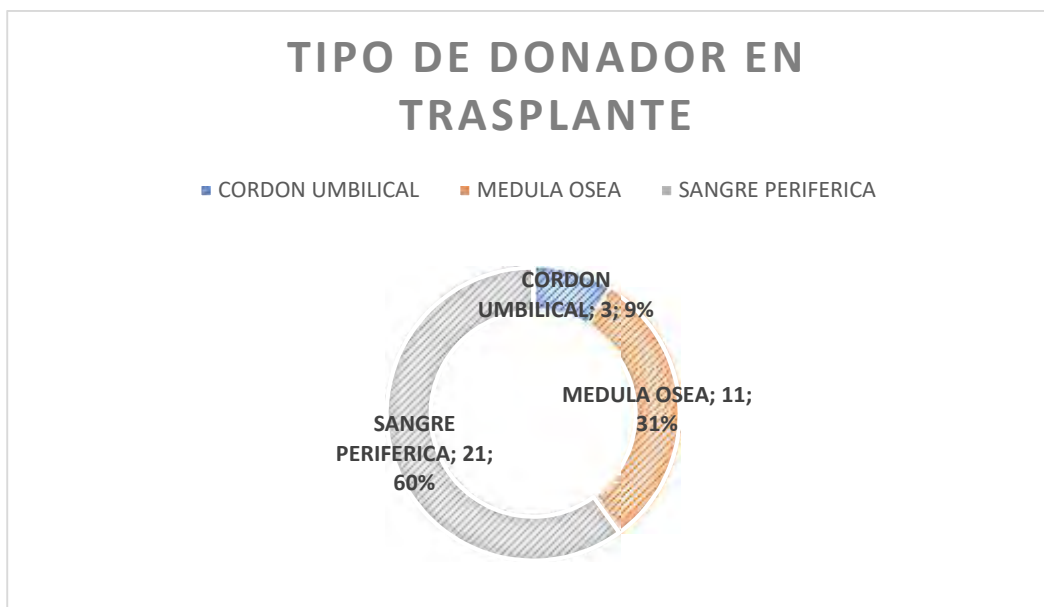
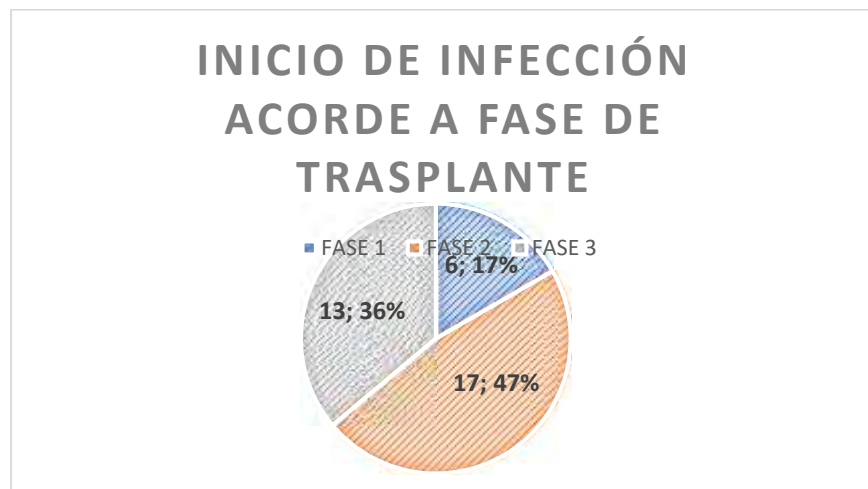


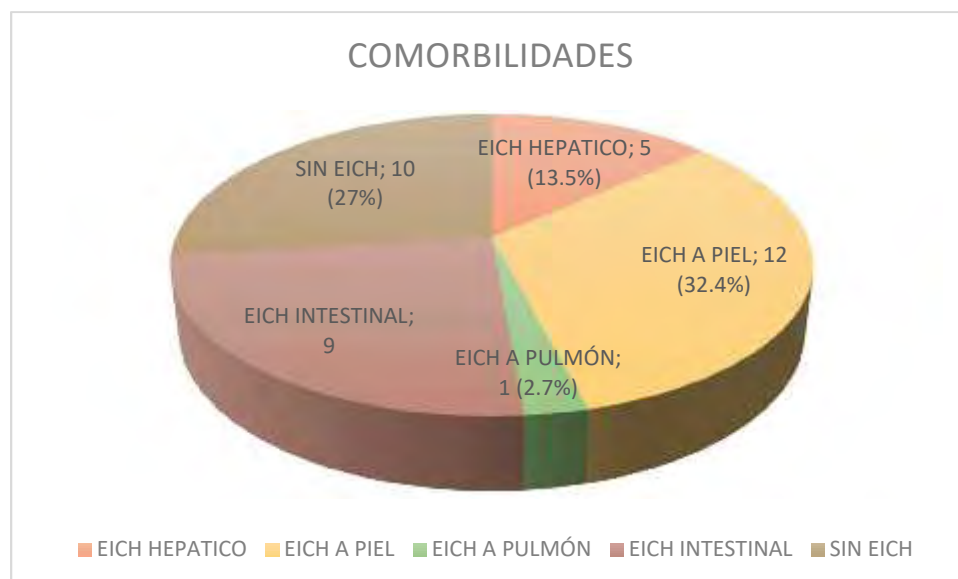
GRAFICO No5

De la población de estudio, los pacientes presentaron infección por CMV después de los 30 a 100 días que corresponde a la fase 2 (47%), seguido de la fase 3 (36%).



GRAFICA No 6

Dentro de los factores que se han descrito como comorbilidades está la enfermedad injerto contra huésped, siendo la afección a piel la que ocupa el primer lugar con 32.4% seguido de afección hepática con 13.5%.



El tiempo de administración de ganciclovir en promedio fue de 42.94 días. El tiempo en que se negativizó la carga viral después del inicio de tratamiento en promedio fue de 24.4 días.

Se registraron 5 pacientes presentaron recidiva de la infección por lo que fue necesario el reinicio de tratamiento antiviral.

Al examen físico se detectó que los pacientes sólo en el 3% se detectó adenopatías, 6% presentó hepatomegalia, 12.5% presentó hepatoesplenomegalia.

Dentro de los exámenes de laboratorio realizados a los pacientes afectados, se observó que 54.2% (19) presentaron leucopenia, plaquetopenia (17) en 48.5%. Otros exámenes que se alteraron fue a nivel de las pruebas de función hepática, presentado 11.4% elevación de la fosfatasa alcalina, 14.2% elevación de la GTT y 17.1% elevación de GPT.

Dentro de los pacientes que desarrollaron enfermedad el virus provocó en 2 pacientes síntomas respiratorios y en 3 pacientes síntomas intestinales, en cambio en 9 pacientes sólo se registró fiebre de bajo grado persistente sin un foco aparente. Pese a los cuidados 7 pacientes fallecieron, es decir el 20% de la población de estudio no se controló la infección desarrollando enfermedad con afección principalmente respiratoria.

XII. DISCUSIÓN

La infección por CMV aún es un grave problema en pacientes que reciben trasplante de células hematopoyéticas (10-11). Todas las medidas y esfuerzos van dirigidos a la detección, diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad por CMV (12-13), siendo importante contar con un estudio que nos permita conocer las características de nuestros pacientes en cuanto a presentación clínica, evolución, tipo de tratamiento y mortalidad motivo por el que se realizó el presente estudio. Dada la eficacia limitada del tratamiento antiviral en la enfermedad por CMV en los pacientes

trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, su manejo se basa en la pesquisa de la reactivación viral y su tratamiento temprano antes de la aparición de síntomas (13). Los métodos diagnósticos han ido variando en el transcurso del tiempo, desde el cultivo que fue reemplazado por la técnica de antigenemia, semi-cuantitativa y en instituto desde hace una década se viene utilizando técnicas de biología molecular que permiten medir la carga viral en sangre.

En este estudio los pacientes que han sido trasplantados a causa de LLA, tanto varones como mujeres, alcanzaron los mayores porcentajes entre 50 y 68%. Al contrario, a otros estudios el sexo masculino fue el más predominante.

La enfermedad pulmonar o del tubo digestivo son las formas clínicas más frecuentes, esto hace recomendable continuar la vigilancia o reiniciarla en aquellos pacientes con antecedente de reactivación temprana que no presentan una adecuada reconstitución inmunológica o deben recibir corticoides para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica, considerando deben desplazarse de distintos puntos del país esta recomendación tiene varias limitaciones. En caso el paciente esté internado con sospecha de infección por CMV al no negativizar las cargas virales aunado a deterioro se sugiere mayor énfasis en la detección del virus como es LBA, orina, tejido si llega a realizarse alguna biopsia.

La infección o la enfermedad por CMV se consideraron tempranas o tardías según se detectaran antes o después de los 100 días pos trasplante. La mayor limitación de la terapia temprana para el manejo de la enfermedad por CMV es la aparición de enfermedad tardía, luego del periodo de vigilancia en aquellos pacientes con el antecedente de infección temprana y sin reconstitución inmunológica adecuada¹² En este estudio la mayoría presentó infección en la fase 2 por lo que pudo detectarse a tiempo y tratarse, correspondiendo los casos con evolución desfavorable a aquellos que presentaron la reactivación en la tercera fase.

Dentro del tipo de trasplante, aquellos cuyo desenlace fue tórpido llegando a fallecer fueron los que fueron sometidos a trasplante haploidéntico que por las características del donante y sistema HLA el receptor será sometido a mayor inmunodepresión que es un factor coadyuvante importante en la reactivación de virus, sugiriendo en estos pacientes se realice un control laboratorial que sobrepase los 100 días con controles de CV quincenales o mensuales, debido a que no se cuenta con un número representativo de pacientes con estas características se debiera ampliar el estudio para conocer el tiempo óptimo que resguarde y optimice la detección de infección por CMV en estos pacientes.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Bhadauria D, Sharma RK, Kaul A, Prasad N, Gupta A, Gupta A, et al. Cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center experience. *Indian J Microbiol.* 2012 Sep;52(3):510-5.
2. Rasheed W, Ghavamzadeh A, Hamladji R, Ben T, Alseraihy A, Abdel F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation practice variation among centers in the Eastern Mediterranean Region (EMRO): Eastern Mediterranean Bone Marrow Transplantation (EMBMT) group survey. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2013;6(1):14-9.
3. Barkam C, Kamal H, Dammann E, Diedrich H, Buchholz S, Eder M, et al. Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:874601
4. Gimeno C, Solano C, Latorre JC, Hernández JC, Clari MA, Remigia MJ, et al. Quantification of DNA in plasma by an automated real-time PCR assay (Cytomegalovirus PCR Kit) for surveillance of active cytomegalovirus infection and guidance of preemptive therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(10): 3311–18.
5. Gimeno C, Solano C, Latorre JC, Hernández JC, Clari MA, Remigia MJ, et al. Quantification of DNA in plasma by an automated real-time PCR assay (Cytomegalovirus PCR Kit) for surveillance of active cytomegalovirus infection and guidance of preemptive therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(10): 3311–18.
6. Briganti E, Russ G, Graeme R, McNeil J, Atkins R, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 2002;347(2):103-9.
7. Onuigbo M, Haririan A, Ramos E, Klassen D, Wali R, Drachenberg C. Cytomegalovirus–Induced glomerular vasculopathy in renal allograft: A report of two cases. *AJT.* 2002;2:684-6.
8. Farfán M, Torres J, Vergara A, Donoso G, Alba A, París C, et al. Comparación de las técnicas de reacción de polimerasa en cadena en tiempo real y

antigenemia para la detección de citomegalovirus en sangre de niños sometidos a trasplantes. *Rev Chil Infect.* 2011; 28 (2): 113-17.

9. Gimeno C, Solano C, Latorre JC, Hernández JC, Clari MA, Remigia MJ, et al. Quantification of DNA in plasma by an automated real-time PCR assay (Cytomegalovirus PCR Kit) for surveillance of active cytomegalovirus infection and guidance of preemptive therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(10): 3311–18
10. Nichols W, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis.* 2002;185:273–82.
11. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:543–558
12. Barkam C, Kamal H, Dammann E, Diedrich H, Buchholz S, Eder M, et al. Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:874601. Epub 2012 Dec 3.
13. Pergam SA, Xie H, Sandhu R, Pollack M, Smith J, Ilieva, et al. Efficiency and risk factors for CMV transmission in seronegative hematopoietic stem cell recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Sep;18(9):1391-400.
14. Schroeder R, Michelon T, Yo F, Bortolotto A, ämmerhirt E, Oliveira J, et al. Cytomegalovirus disease latent and active infection rates during the first trimester after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(4):896–8.

XIV. ANEXOS

ANEXO 1:

CUESTIONARIO	
NOMBRE:	No de EXPEDIENTE
SEXO: F M	FECHA DE NACIMIENTO:
DIAGNOSTICO DE BASE:	
Edad en la que se trasplantó al paciente meses
Tipo de trasplante	ALOGÉNICO AUTÓLOGO HAPLOIDÉNTICO
Fuente del trasplante	MÉDULA ÓSEA SANGRE PERIFÉRICA CORDÓN UMBILICAL
Estado serológico del donador y del receptor previo trasplante	R (...) D (...)
Intensidad de acondicionamiento	MIELOABLATIVO NO MIELOABLATIVO
Comorbilidades	EICH: CUTANEO INTESTINAL PULMONAR HEPÁTICO
Carga viral de diagnóstico de Infección por CMV copias/ml
Fecha de inicio de tratamiento con ganciclovir	
Fase de injerto en la que se detectó la infección por CMV	Fase 1 (menor a 30 días) Fase 2 (30 a 100 días) Fase 3 (mayor a 100 días)
Carga viral para CMV reportada en segundo control	
Tiempo en el cual tardó en negativizar la carga viral para CMV	

Presentación clínica	Fiebre Síntomas respiratorios Síntomas intestinales Síntomas neurológicos Adenopatías Hepatomegalia Hepatoesplenomegalia
Alteración en exámenes de laboratorio	Leucopenia Trombocitopenia Elevación de FA, GGT, GPT, bilirrubinas
Fecha de fallecimiento	