



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN NORTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”

REGISTRO INTERINSTITUCIONAL

R-2022-3501-093

TESIS

“REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO EN
EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

YOKO INDIRA CORTÉS LÓPEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JORGE PROCOPIO VELAZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DEL 2023.



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz

Coordinadora de Educación e Investigación en Salud

Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" Centro Médico Nacional La Raza.



Dra. Elena Urdez Hernández

Profesora Titular del Curso Universitario en Infectología

Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" Centro Médico Nacional La Raza.



Dr. Jorge Prócopio Velázquez

Investigador principal de tesis

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional La Raza.



Dra. María del Carmen Silva Escamilla

Asesor estadístico de tesis

Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" Centro Médico Nacional La Raza.

No. REGISTRO : R-2022-3501-093



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3501
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CE 09 002 047
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 033 2017121

FECHA Martes, 12 de julio de 2022

Dr. jorge procopio Velazquez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **INCIDENCIA DE REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN HOMBRES Y MUJERES CON TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2022-3501-093

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Jose Arturo Velazquez Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



DATOS DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

-Dr. Jorge Procopio Velázquez

Médico adscrito al Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Av. Hospital Benito Juárez 4, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Matrícula: 99147766 Correo electrónico: jorge_kp@hotmail.com, Teléfono: 5564226478.

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

-Dra. Yoko Indira Cortés López.

Médico residente de segundo año de Infectología, Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Calle Zaachila esquina Jacarandas, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Matrícula 98130011. Correo electrónico: ultras696@hotmail.com, Teléfono: 9512267437.

-Dra. María Guadalupe Rodríguez González

Médico adscrito al Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Av. Hospital Benito Juárez 4, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Matrícula:99363807 Correo electrónico: lurodis10@hotmail.com, Teléfono: 5626761717.

-Dra. María del Carmen Silva Escamilla

Médico adscrito de Epidemiología, Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Calle Zaachila esquina Jacarandas, colonia La Raza, CP 02990, matricula:99094827, correo: maria.silvae@imss.gob.mx, Teléfono: 5528824937.

-Dra. Sonia Marilyn Guillén Chan

Médica patóloga clínica adscrito al banco de sangre de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Calle Jacarandas y Seris S/N, colonia La Raza, CP 02990, matricula:99374260, correo: soniamarilyn@gmail.com, Teléfono: 5513002334.

Dra. Karina Peñaflor Juárez

Médica patóloga clínica adscrito al banco de sangre de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Calle Jacarandas y Seris S/N, colonia La Raza, CP 02990, matricula:99364452 correo: Karina.peñaflor@imss.gob.mx, Teléfono:5579266552.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	10
1. Antecedentes científicos	11
2. Planteamiento del problema	16
3. Pregunta de Investigación	17
4. Justificación	18
5. Objetivos	19
6. Hipótesis	20
7. Material y métodos	21
A) Diseño del estudio	21
B) Criterios de selección	21
C) Tamaño de la muestra	23
D) Tipo de muestreo	24
E) Descripción del procedimiento	25
F) Análisis estadístico.....	29
G) Método estadístico para la hipótesis alterna	29
H) Variables.....	30
8. Resultados	42
9. Discusión	58
10. Conclusión	61
11. Referencias Bibliográficas	62
12. Anexos	67

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR, ENERO 2017 A MARZO 2022	43
TABLA 3 DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS DE LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE DEL CMNR, ENERO 2017 A MARZO 2022	44
TABLA 4 . DISTRIBUCIÓN DE COMPLICACIONES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022.	44
TABLA 5 DISTRIBUCIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LAS COMPLICACIONES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022	45
TABLA 6 INCIDENCIA ACUMULADA Y TASA DE INCIDENCIA DE REACTIVACIÓN POR CMV EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR.....	47
TABLA 7 DESENLACES POR PATOLOGÍAS SUBYACENTES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR.....	47
TABLA 8 DISTRIBUCIÓN DE DESENLACES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR, ENERO 2017 A MARZO 2022	48
TABLA 9 RELACIÓN ENTRE LA REACTIVACIÓN POR CMV Y LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022	51
TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022	53
TABLA 11 RELACIÓN ENTRE LA REACTIVACIÓN POR CMV Y LAS COMPLICACIONES Y DESCENLACES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTOLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022.....	55
TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022	56

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022	49
GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022	50
GRÁFICO 3 RELACIÓN ENTRE LA REACTIVACIÓN POR CMV Y DIAS POST INJERTO EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR, ENERO 2017 A MARZO 2022.....	50

Nomenclaturas

AA Anemia aplásica

Ag Antígeno

AUC Área debajo de la curva

D Donador

EICH Enfermedad Injerto contra Huésped

GCV Ganciclovir

IgG Inmunoglobulina G

LLA Leucemia Linfoblástica Aguda

LLC Leucemia linfoblástica crónica

LMA Leucemia mieloblástica aguda

LMC Leucemia mieloblástica crónica

LH Linfoma Hodgkin

LNH Linfoma No Hodgkin

MM Mieloma múltiple

POEMS Síndrome clínico: Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno de proliferación clonal.

PCR-RT Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

R Receptor

RT Radioterapia

TCMH Trasplante de células madre Hematopoyéticas.

VGC Valganciclovir

RESUMEN

Título: “REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

Introducción: El trasplante de células madre hematopoyético (TCMH) es una opción de tratamiento definitivo para personas con y sin trastornos hematológicos, la reactivación de Citomegalovirus (CMV) repercute en el pronóstico del injerto y en la morbi-mortalidad. **Objetivos:** Determinar la incidencia de reactivación CVM en los hombres y mujeres con TCMH del CMNR. Objetivos secundarios: calcular el número de copias en los que sucede la reactivación y determinar la incidencia por entidades de CMV, la mortalidad y el rechazo de injerto. **Material y métodos:** Estudio de cohorte observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo. La población de estudio personas con trasplante hematopoyético realizado en el Hospital de Especialidades (HE) “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza (CMNR), de Enero 2017 a Marzo 2022. **Análisis estadístico:** Para las variables cuantitativas, se usaron medidas de tendencia central y de dispersión, estadística descriptiva para las variables cualitativas. Prueba de Chi cuadrada para asociaciones, el valor de p significativo fue de < 0.05 . Se utilizó el programa SPSS versión 22. **Infraestructura:** se contó con los recursos necesarios en el Hospital de Especialidades. **Temporalidad:** Estudio retrospectivo de Enero de 2017 a Marzo 2022. **Resultados:** La incidencia acumulada es de $20.9 \times c/100p$, la tasa de incidencia de reactivación fue de $3.39 \text{ c/ } 1000 \text{ dp}$. La leucemia linfoblástica aguda estuvo en el 19.67% de los pacientes, la media de la viremia fue de 133 copias, la media para reactivación fue de 581 copias, para la enfermedad fue de 3778 copias. Los Factores de riesgo fueron: mucositis, EICH grado III y IV, el trasplante alogénico, la viremia, la edad mayor a 40 años. **Conclusión:** Deben continuarse las estrategias preventivas para vigilar y tratar la reactivación de CMV, el uso del esquema preventivo es aplicable en nuestra población. Se requiere mayor tiempo de seguimiento para valorar impacto en mortalidad y rechaz La **Palabras clave:** Trasplante hematopoyético, Citomegalovirus, reactivación, mortalidad, injerto.

1. Antecedentes científicos

Trasplante hematopoyético de Células madre

El trasplante hematopoyético de células madre (TCMH) es una opción de tratamiento definitivo para hombres y mujeres con trastornos hematológicos y algunos no hematológicos. De acuerdo con el tipo de donador (D) se clasifican: 1. El trasplante singénico, el D es un hermano gemelo genéticamente idéntico. 2. Trasplante autólogo, el receptor (R) es su propio donante. 3. Trasplante alogénico (TA), el D es distinto que el receptor. Los tipos específicos de D alogénicos, son compatibles y genéticamente relacionado (comparte un tipo similar de antígeno leucocitario humano (HLA)) o parcialmente relacionado, y el no relacionado y compatible. En el trasplante haploidentico el D es un progenitor compatible con el HLA⁽¹⁾. En el TCMH se usan células madre de sangre periférica, la movilización se realiza con factor estimulante de colonias (filgrastim), pueden ser positivas para el Ag CD34 seleccionadas por la depleción de las células T. La preparación o acondicionamiento de los R para la infusión celular es por un régimen mieloablativo o uno no mieloablativo, en el primero se puede usar o no radiación corporal total (RCT) más ciclofosfamida o busulfano, causando inmunosupresión profunda, el segundo de intensidad reducida puede ser con o sin RCT con dosis bajas o globulina antitímocítica (GAT), fludabarina.⁽¹⁾ La evolución esperada del TCHM es el de injerto celular (IC): un conteo de neutrófilos mayor a 500 células/ul el día 42 y plaquetario mayor a 20 000, otros escenarios son el fracaso primario del IC (no sucede el IC al día 42), el quimerismo mixto, que consiste en la persistencia de la hematopoyesis del R y del D; la recidiva, es decir: la reaparición del proceso maligno subyacente. ⁽¹⁾

Complicaciones por temporalidad del THCM

Existen 4 etapas según la temporalidad para determinar riesgos. 1. La etapa pretrasplante, 2. La etapa pre IC va del día 0 al día en el que sucede el injerto. 3. La etapa temprana pre IC, a partir del día en que se logre el injerto hasta el día 100, 4. La tardía, del día >100 del IC ⁽²⁾. Las complicaciones pueden ser mucositis, cistitis hemorrágica, enfermedad injerto contra huésped (EICH), etc.⁽³⁾ Hay relación entre

algunos agentes infecciosos virales como detonadores: el BK, Poliomavirus, la familia herpes virus del 1 al 5 o Citomegalovirus (CMV), etc, Otras complicaciones son las de etiología fúngica y las bacterianas.

Citomegalovirus

El CMV, es un virus DNA de doble cadena, pertenece a la subfamilia herpesviridae, prototipo Betaherpesvirinae mide aproximadamente de 150 a 200 nm, Tiene la capacidad de establecer latencia, permaneciendo principalmente en la vasculatura arterial⁽⁴⁾, afecta hasta al 60% de los adultos en los países desarrollados y hasta el 90% de adultos en los países en vía de desarrollo.⁽⁵⁾ Las vías de transmisión es por contacto de fluidos corporales, por transfusión de hemoderivados contaminados u órganos⁽³⁻⁵⁾

Factores de riesgo para reactivación de CMV

La reactivación de CMV es la presencia del síndrome clínico y la detección del virus por medio de PCR-RT, cada centro de trasplante tiene autonomía para definir cuantitativamente el número de copias o UI/mL. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta condición son multifactoriales, entre los factores plenamente identificados se encuentran los siguientes. 1. El estado serológico tanto del D como del R, por el riesgo de reactivación (D+,R+), 2.El tipo de trasplante: de cordón umbilical y el TA son de mayor riesgo.^(3-4,6-7). Webb et al. ⁽⁸⁾ (2018) E.U.A. observaron en población estadounidense una incidencia de CMV en el 34,8% de los TA y en el 2,1 % de los autólogos. 3. La disparidad de HLA. 4. La edad avanzada. 5. La EICH por depleción de las células T, 6. La RCT, 7. El Uso de GAT, alemtuzumab. Hilal et al. ⁽⁹⁾ 2017 en E.U.A. observaron que el 34% de los R que recibieron Alemtuzumab desarrollaron una reactivación del CMV. 9.Temporalidad: IC agudo y tardío por disfunción tímica que compromete el funcionamiento de las células T citotóxicas y su reconstitución lenta^(4,10). Boeckh et al.⁽¹¹⁾ 2003 en E.U.A observó que la reactivación tardía por CMV se desarrolló en el 17,8% de R.13. Las viremias.

Manifestaciones clínicas

Son de acuerdo al sistema afectado, la presentación clínica habitual en los R con TA (10-30%) era la neumonía sin embargo actualmente la tendencia es la afectación gastrointestinal: odinofagia, disfagia, úlceras en tubo digestivo alto, colitis: diarrea, dolor abdominal, anorexia, fiebre y distensión. Otros órganos afectados son retina hígado, páncreas, corazón, vejiga, riñón, SNC. ^(5-6,12)

Diagnóstico por entidades de CMV.

1. La viremia es el aislamiento de CMV por técnicas de cultivo estándar o rápidas antigenemia (Ag pp65), ADNemia (ADN), ARNemia (ARN) del CMV en plasma, suero, sangre total o muestras de capa leucocíticas, sin síndrome clínico ⁽⁶⁻⁷⁾, se asocia a reactivación, rechazo de injerto, recaída de la enfermedad e incremento en la mortalidad. ^(5,7-13). Con resultados discrepantes, Green et al. ⁽¹⁴⁾ 2016 en E.U.A. observaron que la Ag pp65 se asoció con una disminución del riesgo de recaída para el día 100 entre R con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) pero no en R con otros trastornos hematológicos en los cuales hubo mayor mortalidad. Teira et al ⁽¹⁵⁾ 2016 en E.U.A, observaron que la reactivación de CMV se asoció con una supervivencia (S) general más baja para LMA, $P < 0,0001$. Marioti et al. ⁽¹⁶⁾ 2014 en Italia reportaron que la positividad de Ag pp65 ocurrió en el 50% de sus R con un 90% de reactivación, de los cuales el 40% de R experimentaron una recaída o progresión de la enfermedad después del trasplante. 2. La infección Primaria es la primera infección por CMV en un individuo sin exposición previa, (IgG -), aunque el resultado puede variar de acuerdo al grado de inmunosupresión del paciente⁽⁶⁻⁷⁾. 3. La reactivación es el aislamiento de CMV más signos y síntomas compatibles más el antecedente de IgG (+). ⁽⁶⁻⁷⁾ 4. La enfermedad es la afectación a órgano diana probada por histología (cuerpos de inclusión), el síndrome clínico y el aislamiento de CMV. 5. La reinfección es detectar una cepa distinta a la inicial.⁽⁶⁻⁷⁾

La monitorización de la carga vírica de CMV mediante el empleo de técnicas cuantitativas de PCR (*polymerase chain reaction*) o reacción en cadena de la polimerasa. El reporte del número de copias reportado puede ser expresado de dos formas, en número de copias/mL o UI/mL, en función al equipo usado para

determinarlo: ya sea Abbott- COBAS/Ampli Prep que detecta de 34.5 UI/mL a 1×10^7 UI/mL o TaqMan 48 que detecta de 150 a 10,000,000 copias de DNA.

Medidas de Prevención

1. Buscar la compatibilidad de haplotipo. Para R seronegativos de TA. 2. La recepción de hemoderivados de CMV seronegativos, o leucodepletados. Kroger et al. ⁽¹⁷⁾ 2002 en Alemania encontró que la S global a 3 años fue del 70% para los hombres y mujeres CMV negativos y del 29% en la cohorte seropositiva, $P > 0,001$. 3. Farmacología: 1.1 La profilaxis: se administra Ganciclovir (GCV) desde el trasplante hasta 100 días, la protección desaparece al retirar el fármaco, se deja entrevisto los efectos adversos (EA) y la posibilidad de resistencias. 1.2. La terapia preventiva: se realizan mediciones semanales de carga viral (CV) con PCR –RT, con el fin de detectar la presencia del virus y evitar la reactivación, el corte cuantitativo se rige por cada centro, para el inicio del GCV, los R con PCR bajas continúan monitorizados^(4,12-18). 1.3 La terapia híbrida es una combinación.

Tratamiento

El fármaco de primera línea es el GCV y/o su profármaco valganciclovir, es un análogo de nucleótido que cataliza la acción de la ADN polimerasa del CMV e inhibe de forma competitiva la síntesis del ADN.⁽¹⁸⁾ Los EA son neutropenia y trombocitopenia. Yanada et al. ⁽¹⁹⁾ 2003 en Japón, encontró el uso de GCV, como factor de riesgo para enfermedades fúngicas y bacterianas. Estos resultados cuestionan el uso de la profilaxis. Si se opta por la terapia preventiva o la híbrida, el monitoreo debe considerarse a largo plazo, pues la reactivación por CMV puede manifestarse en periodos tardíos al injerto.^(11,20) Debe sospecharse resistencia antiviral si la Ag o los niveles de ADN incrementan después de 2 semanas de tratamiento, para lo cual se sugeriría genotipo de la cepa infectante y considerar los medicamentos de segunda línea como foscarnet o cidofovir sin embargo los EA mielotoxicidad y la nefrotoxicidad.⁽¹⁸⁾

Mortalidad y CMV

Sobre la mortalidad (M) ⁽²⁰⁾, Sousa et al. ⁽²¹⁾ 2014, observaron que los hombres y mujeres que desarrollaron infección por CMV tuvieron una mediana de S postrasplante significativamente menor $P = 0,002$. Lin et al.⁽²²⁾ 2017 en China observó que el tiempo de S global pareció menor entre los hombres y mujeres con reactivación del CMV que entre los R sin reactivación del CMV ($p=0,165$) y el impacto de la viremia parece estar relacionado con la carga y el tiempo de exposición de la misma. Gimenez et al. ⁽²³⁾ 2018 en España observaron la relación entre la carga viral medida por AUC y la M postrasplante. Encontrando una incidencia acumulada de M general a los 6 meses después del TA correlacionando la concentración por AUC y el riesgo de M Solano et al. ⁽²⁴⁾ 2017 en España observó una tendencia hacia un mayor riesgo de muerte en hombres y mujeres con uno o más episodios de DNAemia por CMV que requirieron terapia antiviral $P = 0,06$ para M general.

2. Planteamiento del problema

En la Unidad de trasplante del CMNR se realiza el seguimiento de todos los hombres y mujeres postrasplantados con PCR-RT para la vigilancia de CMV semanalmente, en resultados de cohortes en poblaciones extranjeras, se ha establecido 500 UI/mL para el inicio de la terapia preventiva o híbrida. Hasta el momento no conocemos la incidencia de reactivación de CMV con esta estrategia, ni la evolución clínica por entidades del virus. Por lo cual realizamos un estudio de cohorte, retrospectivo y estimamos la tasa de incidencia de CMV en la población, espectros clínicos y sus desenlaces. Consideramos que es valioso contar con esta información, ya que puede emplearse para múltiples objetivos, entre ellos identificar áreas de oportunidad para mejorar las estrategias de prevención, conocer desde la perspectiva estadística las características específicas de nuestra población e incluso definir el punto de corte de número de copias del virus específico para nuestra población; hasta el momento desconocemos si es equiparable a lo publicado en poblaciones de otros países.

3. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la incidencia de reactivación de Citomegalovirus en el trasplante Autólogo y Alogénico del CMNR?

4. Justificación

El CMNR, cuenta con una Unidad de TCMH que atiende a hombres y mujeres con diversos trastornos hematológicos y no hematológicos: para el año 2017 de acuerdo el reporte del Dr. Limón et al. ⁽²⁵⁾ en el HE del CMNR se reportó un total de 1006 TCMH en adultos; ello convierte a esta institución en uno de los principales centros de atención del país. La reactivación por CMV es una de las principales enfermedades que pueden poner en riesgo tanto el éxito del injerto como la morbi-mortalidad, tanto en el periodo temprano como tardío del injerto, por lo cual el escrutinio en el donador como en el receptor, como parte de la preparación previa al procedimiento y la vigilancia durante el trasplante continúa siendo una de las prioridades para mejorar el pronóstico de los hombres y mujeres postrasplantados.

5. Objetivos

Principal

- Determinar la incidencia de reactivación CVM en los hombres y mujeres con trasplante Autólogo y Alogénico del CMNR.

Secundarios:

- Describir las características demográficas.
- Determinar el número de copias y el tiempo en el que se manifiesta la reactivación.
- Calcular la incidencia de: viremia en los hombres y mujeres con trasplante hematopoyético, por tipo de trasplante, por padecimiento subyacente. Recaída de CMV en los hombres y mujeres con trasplante hematopoyético, por tipo de trasplante, por padecimiento subyacente. Enfermedad en los hombres y mujeres con trasplante hematopoyético, por tipo de trasplante, por padecimiento subyacente.
- Determinar los factores de riesgo relacionados a reactivación por CMV en los hombres y mujeres con trasplante hematopoyético.
- Describir las características clínicas
- Calcular el índice de rechazo de injerto global y por padecimiento subyacente.
- Determinar la mortalidad global y por desenlaces: viremia en los hombres y mujeres con trasplante hematopoyético, por tipo de trasplante, por padecimiento subyacente. Recaída de CMV en los hombres y mujeres con trasplante hematopoyético, por tipo de trasplante, por padecimiento subyacente. Enfermedad en los hombres y mujeres con trasplante hematopoyético, por tipo de trasplante, por padecimiento subyacente.

6. Hipótesis

Hipótesis nula

No hay diferencia en la incidencia de reactivación de citomegalovirus en los pacientes con trasplante hematopoyético alogénico frente a los pacientes que recibieron trasplante autólogo con uso de tratamiento profiláctico con ganciclovir en el CMNR

Hipótesis alterna

La incidencia de Citomegalovirus en los hombres y mujeres con trasplante hematopoyético del CMNR con uso de terapia preventiva con Ganciclovir será mayor en los hombres y mujeres con trasplante Alogénico respecto al Autólogo.

7. Material y métodos

A) Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal. El diseño del estudio consistió en una cohorte retrospectiva.

Universo de trabajo y lugar en donde se desarrollará el estudio

Hombres y mujeres del CMNR que recibieron trasplante hematopoyético en él de Enero 2017 a Marzo 2022.

Temporalidad

Estudio retrospectivo, se inició la recolección de datos, posterior a la autorización del protocolo, de los pacientes con trasplante hematopoyético de Enero 2017 a Marzo 2022.

Tipo de estudio

Cohorte

B) Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres de edad mayor o igual a 18 años, con trasplante de células hematopoyéticas realizado en el CMNR durante el periodo de tiempo de Enero 2017 a Marzo 2022, que cuenten con escrutinio para CMV en la valoración pretrasplante con anticuerpos IgG positivos y seguimiento semanal con medición sérica de PCR-RT.

Criterios de no inclusión

- Hombres y mujeres con trasplante hematopoyético que no fueron trasplantados en el CMNR

Criterios de eliminación

- Hombres y mujeres con datos en expedientes clínicos incompletos.

- Hombres y mujeres sin medición de PCR-RT al menos 5 determinaciones de CV.
- Hombres y mujeres con datos en expedientes clínicos incompletos.

C) Tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra con la fórmula para un estudio de cohorte o de seguimiento. Se obtuvo un total de 179 participantes en cada grupo (expuestos y no expuestos de acuerdo al tipo de trasplante, siendo la población expuesta el trasplante alogénico y la no expuesta el trasplante autólogo), con un total mínimo de muestra de 358 participantes, el cálculo realizado se muestra en la Figura 1.

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

Nivel de confianza: 0.05 (1.96)

P1: 0.34 (proporción de expuestos)

P2: 0.21 (proporción de no expuestos)

E: Precisión 0.3

$$n = (1.96)^2 \frac{(1-0.34)/0.34 + (1-0.21)/0.21}{(\ln(1-0.3))^2}$$

n= 179 en cada grupo

D) Tipo de muestreo

Probabilístico sistematizado.

E) Descripción del procedimiento

Para la identificación de los hombres y mujeres candidatos a este estudio se tomarán a todos los hombres y mujeres trasplantados del periodo de Enero 2017 a Marzo 2022:

Los datos sobre el antecedente trasplante lo obtendremos de las siguientes formas:

1. Revisión de censo de hombres y mujeres con trasplante hematopoyético, se realizará el muestreo probabilístico sistematizado.
2. De los hombres y mujeres obtenidos, se revisarán los reportes de laboratorio de PCR-RT en los concentrados del servicio de trasplante y en el expediente clínico.
3. Identificación de datos estadísticos propios del Hospital, a través del Servicio de Epidemiología y trasplantes.
4. Una vez captados los hombres y mujeres, se buscarán en los expedientes clínicos si cursaron con características de los objetivos secundarios, tomando en cuenta las siguientes definiciones de las variables buscadas en este estudio:

El objetivo principal: fue determinar la incidencia de reactivación de CMV, la reactivación se define como aquellos hombres y mujeres con determinación de PCR-RT de CMV detectable, reportada en copias o UI/mL que cursen con cuadro clínico sugestivo.

Para clasificar al resto de hombres y mujeres tomamos en cuenta las siguientes definiciones:

- La viremia se define como el aislamiento de CMV por la antigenemia es la detección del antígeno pp65, por PCR-RT o la ADNemia, ARNemia en plasma, suero, sangre total, o muestras de capa leucocíticas sin síndrome clínico.
- La enfermedad por CMV se definió como la demostración de CMV en tejido por histología; en el caso de neumonía, lavado broncoalveolar (BAL) por

citología en presencia de infiltrados pulmonares nuevos o cambiantes, más síndrome clínico y detección por PCR –RT de CMV.

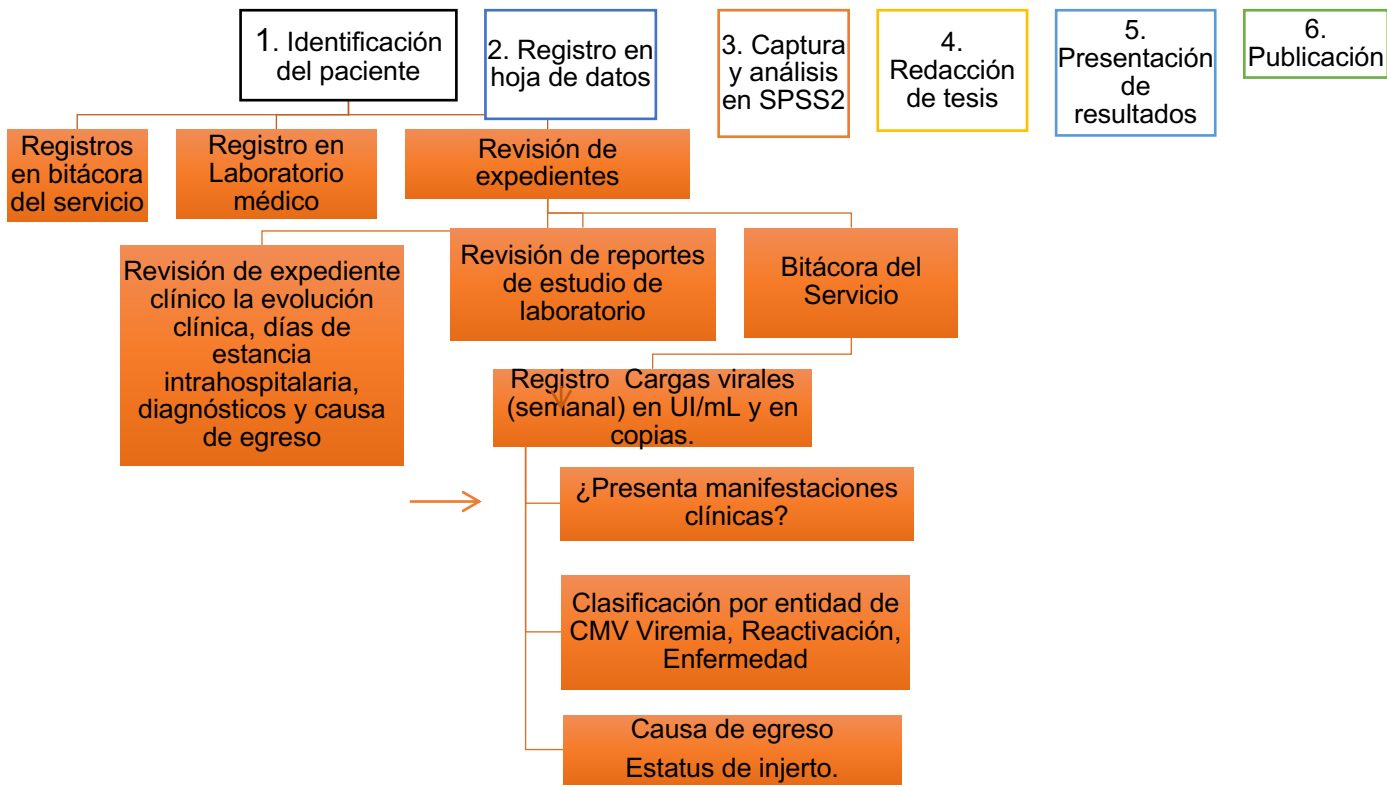
Para realizar el diagnóstico de algunas complicaciones se consideró lo siguiente:

- En el caso de la retinitis por CMV se considerará aquellos hombres y mujeres con síndrome clínico (alteraciones en la visión como disminución) más la valoración por el servicio de oftalmología que haya dictaminado de acuerdo a los hallazgos al realizar el fondo de ojo.
- La EICH aguda se definió como la enfermedad que ocurre durante los primeros 100 días posteriores al trasplante, involucra la piel, el tubo gastrointestinal y el hígado. Para la tardía se tomará en consideración a partir de los siguientes 100 días.

Objetivo secundario: desenlace, para definirlo se tomaron en cuenta a la mortalidad global, por reactivación de CMV, y el rechazo de injerto.

- La mortalidad global se define como la defunción del paciente por cualquier causa y la asociada al CMV se definió como la muerte dentro de las 6 semanas posteriores al diagnóstico de la enfermedad por CMV o al CMV identificado en muestras de autopsia.
 - Revisión de estudios de imagen de los hombres y mujeres trasplantados.
5. Se registrarán los resultados en la hoja de captura y finalmente en el programa SPSS versión 22, para el análisis estadístico.

Figura 1. Algoritmo de plan de Ejecución.



Recursos financieros y factibilidad:

Recursos materiales

Censo de hombres y mujeres postrasplantados del servicio de Trasplantes CMNR

Expediente clínico

Hoja de recolección de datos.

Computadora personal.

Hojas blancas

Plumas

Bitácora de cargas PCR-RT de CMV del servicio de Laboratorios

Bitácora de cargas PCR-RT de CMV del servicio de Banco de Sangre

Recursos financieros.

Este estudio no requiere de financiamiento externo. Se utilizarán los recursos propios del investigador y de la Unidad.

Factibilidad.

Es factible la realización de este protocolo ya que el instituto cuenta con todos los recursos físicos y materiales necesarios, no se generará ningún costo extraordinario.

Recursos Humanos

- Dra. Yoko Indira Cortés López. Médica Tesista.
- Dres. María Guadalupe Rodríguez González, Jorge Procopio Velázquez, Dra. Sonia Marilyn Guillén Chan y Dra. Karina Peñaflor Juárez asesores expertos.
- Dra. María del Carmen Silva Escamilla, asesora metodológica.

Implicaciones éticas

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicada en 1984, con actualizaciones hasta 2013 (última reforma publicada por el Diario Oficial de la Federación el 24-abril-2013) artículos 101, 102 y 103. Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17; la presente investigación se clasifica como *riesgo mínimo*. Apegándose el presente protocolo a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente será

garantizada mediante la asignación de números o folios que solo los investigadores identifiquen, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Considerando el balance riesgo beneficio, esta investigación está justificada ya que: 1) los riesgos potenciales de los individuos son mínimos, y se respeta la integridad física y emocional de los sujetos de investigación; 2) los beneficios potenciales a la sociedad se pueden maximizar y 3) los beneficios potenciales exceden a los riesgos asumidos, además de cumplir con los principios de no maleficencia y beneficencia.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses por parte del investigador principal e investigador asociado.

F) Análisis estadístico

Para el análisis univariado se realizará la descripción de las variables de acuerdo con su naturaleza:

- a) Para las variables cualitativas se describirán los resultados en frecuencias simples y porcentajes.
- b) Para las variables cuantitativas: aquellas con distribución normal se reportarán resultados en media y desviación estándar y para las que tengan distribución no normal, se reportarán los resultados en mediana y percentil 25 – 75.
- c) Se utilizará el programa SPSS versión 22.

G) Método estadístico para la hipótesis alterna

Se evaluará si existen diferencias significativas entre los grupos por medio de la prueba de t de Student y U de Mann-Whitney para variables cuantitativas (edad, días de estancia, días de uso de Ganciclovir, tiempo de uso de quimioterapia, tiempo de uso de acondicionamiento, días transcurridos de identificación de viremia, días transcurridos de identificación de reactivación, días de duración de mucositis, días de duración de EICH, número de comorbilidades) según su distribución.

Para las variables de naturaleza cualitativa (sexo, tipo de trasplante, uso de antivirales, tipo de antiviral, tipo de padecimiento, uso de quimioterapia, tipo de quimioterapia, uso de acondicionamiento, tipo de acondicionamiento, presencia de viremia, presencia de mucositis, grado de mucositis, presencia de EICH, grado de daño de EICH, motivo de egreso y comorbilidades, tipo de desenlace) se realizará prueba de Chi cuadrada.

Para estimar la asociación entre la reactivación de CMV y desenlace (muerte y rechazo de injerto) por medio de una regresión de Poisson para la obtención de riesgo relativo (RR) como medida de asociación, con intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis multivariado se realizarán modelos de regresión de logística binomial múltiple y de Poisson múltiple para la obtención de RR e intervalo de confianza al 95% con ajuste por variables confusoras.

Se construirán modelos de ajuste, considerando aquellas variables con significancia estadística en el análisis bivariado y con plausibilidad biológica en la asociación.

H) Variables				
Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escal/ Unidad de medición
Variable directa / dependiente				
Incidencia de CMV	Proporción de casos nuevos de una enfermedad con respecto al total de	Se medirá la incidencia acumulada y la tasa de reactivación. Se tomarán en cuenta a todos los hombres y	Cuantitativa Continua	Variable de razón. Número de casos totales

	<p>la población es estudio y a la velocidad.</p>	<p>mujeres con reactivación para el objetivo primario, para el secundario viremia y enfermedad.</p> <p>Reactivación:</p> <p>Total de hombres y mujeres postrasplantados que cumplan con la detección por PCR-RT (expresada en copias o UI/mL) más cuadro clínico: alteración del estado mental, y/o úlceras, diarrea y/o tos, disnea, fiebre, taquipnea, disminución de oxemia, nuevos infiltrados pulmonares y/o alteraciones visuales, y</p>		
--	--	---	--	--

		<p>cambios en retina valorados por oftalmología.</p> <p>Viremia: detección por PCR-RT de CMV en muestras séricas sin síndrome clínico asociado.</p> <p>Enfermedad: confirmación histológica de daño a órgano diana más detección de CMV por PCR-RT y síndrome clínico.</p>		
Variables Indirectas / independientes				
Uso de Antivirales	Administración de antiviral (sustancia química que a bajas concentraciones actúa	Administración de antiviral (sustancia química que a bajas concentraciones actúa contra los virus) posterior al trasplante.	Cualitativa Dicotómica	Nominal Sí/No

	contra los virus.			
Tipo de antiviral	Clasificación de antiviral de acuerdo a su mecanismo de acción.	Clasificación de antiviral por: Ganciclovir Aciclovir Valganciclovir	Cualitativa	Nominal Ganciclovir Aciclovir Valganciclovir
Tiempo de uso de antiviral	Periodo determinado en el que se administró el antiviral	Tiempo en días, dosis en los que se administró el antiviral al paciente.	Cuantitativa Discreta	Razón días
Días de estancia intrahospitalaria	Periodo determinado e el que se mantuvo hospitalizado en un nosocomio.	Días transcurridos desde el ingreso al egreso.	Cuantitativa Discreta	Días de estancia intrahospitalaria Periodo determinado e el que se mantuvo hospitalizado en un nosocomio.

Mortalidad Global.	Total de hombres y mujeres muertos	Total de defunciones global y por entidades de CMV de acuerdo en reporte de expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Mortalidad Global. Total de hombres y mujeres muertos
Rechazo de injerto	Total de hombres y mujeres con rechazo de injerto	Total de rechazo de injerto global y por entidades de CMV de acuerdo en reporte de expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Rechazo de injerto Total de hombres y mujeres con rechazo de injerto
Motivo de egreso	Motivo por el cual se decide salida de la atención intrahospitalaria.	Motivo por el cual es dado de alta un paciente, anotado en la hoja de egreso hospitalario : mejoría, alta voluntaria, transitorio, máximo alcance o defunción.	Cualitativa Política	Nominal Mejoría Defunción Voluntaria
Variables confusoras				

Edad	Tiempo de años que ha vivido una persona desde su nacimiento	Total de años del paciente referido en el expediente.	Cuantitativa Discreta	Variable de razón Años
Sexo	Conjunto de los individuos que comparten esta misma condición orgánica	Sexo del paciente de acuerdo a características del tipo de aparato reproductor del nacimiento y referido en el expediente.	Cualitativa Dicotómica	Nominal Hombre Mujer
Tipo de trasplante hematopoyético	Procedimiento terapéutico usado en enfermedades neoplásicas o con alteración en la	Se usarán las siguientes definiciones para la clasificación de los hombres y mujeres. El trasplante singénico, el D es un hermano gemelo genéticamente idéntico. 2.	Cualitativa Dicotómica	Nominal Autólogo o Alogénico singénico o

	Médula ósea.	Autólogo, el receptor es su propio donante. 3. Alogénico (TA), el D es distinto que el receptor.		
Tipo de padecimiento	Clasificación de padecimiento de acuerdo a alteración hematológica o no hematológica	Clasificación de padecimiento de acuerdo a alteración hematológica o no hematológica por el cual se realizó el trasplante, acentado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal Anemia Linfoma Leucemia aguda Leucemia crónica Mieloma Síndrome mielodisplásico Esclerosis múltiple
Uso de Quimioterapia	Administración de medicamentos para interrumpir la formación de células	Administración de medicamentos para el tratamiento del padecimiento hematológico, en el caso de la	Cualitativa Dicotómica	Nominal Sí/No

	cancerosa s, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación.	esclerosis múltiple, se considerará Rituximab y esteroides.		
Tipo de Quimioterapia	Clasificación de fármacos para interrumpir la formación de células cancerosas, de acuerdo a grupo de familia a la que pertenece n.	Clasificación de fármacos de acuerdo a familia.	Cualitativa	Nominal Agentes alquilantes Antimetabolitos Antibióticos antitumorales Inhibidores de topoisomerasa Inhibidores de mitosis Otros: rituximab y esteroides. Combinación 2 o más

Tiempo de uso de quimioterapia	Tiempo de exposición a a quimioterapia por cualquier causa.	Tiempo de exposición a a quimioterapia por cualquier causa.	Cuantitativa Discreta	Razón días
Uso de acondicionamiento	Administración de medicamentos para lograr inmunosupresión	Administración de medicamento para la inmunosupresión	Cualitativa Dicotómica	Nominal Sí/No
Tipo de acondicionamiento	Clasificación de las terapias para favorecer la inmunosupresión.	Clasificación de acuerdo al grado de inmunosupresión .	Cualitativa	Nominal Mieloablatoivo No mieloablatoivo Incluyó radiación.
Tiempo de uso de acondicionamiento	Tiempo de exposición a los fármacos para el acondicionamiento.	Tiempo de exposición a los fármacos para el acondicionamiento.	Cuantitativa Discreta	Razón días

Mucositis	Lesiones inflamatorias y/o ulcerativas del tracto oral y/o gastrointestinal (boca, laringe, faringe, estómago, duodeno, intestino delgado y grueso, ano	Lesiones inflamatorias y/o ulcerativas del tracto oral y/o GI (boca, laringe, faringe, estómago, duodeno, intestino delgado, grueso, ano) presentadas posterior al trasplante.	Cualitativa Dicotómica	Nominal Sí/No
Días duración de mucositis	Periodo determinado e el que se mantuvo con mucositis	Días reportados con diagnóstico de mucositis	Cuantitativa Discreta	Razón Días
Grado de mucositis	Clasificación de acuerdo a gravedad OMS.	Clasificación de acuerdo a gravedad OMS.	Cualitativa	Nominal 0-4

Presencia EICH	Enfermedad que ocurre durante los primeros 100 días posteriores al trasplante, involucra la piel, el tubo gastrointestinal y el hígado.	Enfermedad que ocurre durante los primeros 100 días posteriores al trasplante, involucra la piel, el tubo gastrointestinal y el hígado. Para la tardía se tomará en consideración a partir de los siguientes 100 días, se considerará el diagnóstico por biopsia, o bien la respuesta a tratamiento que otorga el servicio de trasplantes.	Cualitativa Dicotómica	Nominal Sí/No
Grado de EICH	Clasificación de acuerdo a gravedad OMS.	Clasificación de acuerdo a temporalidad agudo (piel) I-IV o daño a órgano diana ojo,	Cualitativa	Nominal I-IV Daño a órgano diana Crónico

		higado, etc. O crónico		
Días duración de EICH	Periodo determinado e el que se mantuvo con EICH	Días reportados con diagnóstico de EICH en expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Razón Días
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Padecimientos crónicos degenerativos conocidos por el paciente.	Cualitativa	Nominal Sí/No
Número de Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Total de padecimientos crónicos degenerativos conocidos por el paciente.	Cuantitativa Continua	Variable de razón. Número comorbilidades
Variables control				

Uso de Ciclofosfamida, Alentuzumab o ciclofosfamida para la inducción	Fármacos (anticuerpos monoclonales, agentes alquilantes) que favorecen la inmunosupresión.	Clasificación de acuerdo al fármaco añadido para lograr inmunosupresión	Cualitativa	Nominal Ciclofosfamida Alentuzumab Busulfano
---	--	---	-------------	---

8. Resultados

Características demográficas

Se realizó la revisión del registro y el historial de personas con trasplante de células madre hematopoyéticas, durante el periodo de Enero de 2017 a Marzo del 2022, con un total de 343 pacientes. De los cuales 292 cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. No se eliminaron casos durante el proceso. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la normalidad de la distribución.

De los 292 pacientes, 173 (59.2%) fueron hombres y 119 (40.8%) mujeres, la media para la edad de la población total fue de 43.8 años, predominando el grupo de entre 58 a 60 años (15.4%), la principal comorbilidad fue Hipertensión arterial sistémica en el 40.5% (n= 17). (Ver tabla 1).

TABLA 1 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR, ENERO 2017 A MARZO 2022

Características	No.	%
Diagnóstico hematológico		
MM	114	39.0
LNH	52	17.8
LH	49	16.8
Anemia aplasica	11	3.8
LLA	24	8.2
LMC	13	4.5
LMA	8	2.7
Esclerosis multiple	5	1.7
SMD	4	1.4
Amiloidosis	4	1.4
LCP	4	1.4
Plasmocitoma	2	0.7
POEMS	2	0.7
TIPO DE TRASPLANTE		
Alogénico	66	22.6
Autólogo	226	77.4
QUIMIOTERAPIA		
Sí	280	95.9
RADIOTERAPIA		
Sí	83	28.4
No	209	71.6

La media de injertos por persona fue de 1.1, la media de tiempo en la que se registró el injerto fue de 14.57 días (Tabla 3).

TABLA 2 DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS DE LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE DEL CMNR, ENERO 2017 A MARZO 2022

VARIABLES	Media	Desviación	Mínimo	Máximo
Edad	43.87	13.979	16	74
No. Trasplantes	1.1	0.295	1	2
Injerto (días)	14.59	4.82	0	41

Complicaciones

Mucositis

La mucositis se registró en el 17.1% de personas (n=52), el grado de mucositis que predominó fue el grado 3 en el 49.12%. La media de tiempo en la que se presentó de la mucositis fue de 1.7 días post infusión de las células madre hematopoyéticas. (Ver tablas 4 y 5).

Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH).

La EICH se presentó en el 8.9% de pacientes (n= 26), predominó la variedad Gastrointestinal y hepática en el 61.23% de pacientes (n=16), la media de inicio en tiempo apartir de la infusión de las células madre hematopoyéticas fue de 4.57 días. (Ver tablas 4 y 5).

TABLA 3 . DISTRIBUCIÓN DE COMPLICACIONES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022.

VARIABLES	No.	%
Complicaciones		

Mucositis	57	17.8
Grado		
1	7	0.03
2	21	36.84
3	26	49.12
4	1	0.01
EICH		
Total	26	8.9
GI o Hepático	16	61.23
Cutáneo	10	38.46

TABLA 4 DISTRIBUCIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LAS COMPLICACIONES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022

Variables	Media	Desviación	Mínimo	Máximo
Inicio de mucositis (días)	1.72	5.19	1	60
Inicio de EICH (días)	4.27	25.804	3	365

Descenlaces

Viremia

La viremia se presentó en el 20.9% del total de pacientes (n=61), de los cuales 52.45% corresponden a trasplante autólogo (n=32) y 47.5% a trasplante alogénico (n=29), en el 100% de los pacientes con trasplante autólogo tuvieron compatibilidad de HLA. La media de detección fue 133.57 copias

(20 -725 copias) o 121.54 UI/mL, el 45.90% (n= 28) presentaron reactivación, el 4.91% (n=3) presentó enfermedad. La incidencia acumulada por cada 100 pacientes es de 20.9 y la tasa de incidencia 1000 dp de reactivación por CMV fue de 3.39. La patología en la cual se asoció más fue en LLA en el 19.67 % (n=12). (Ver tablas 6-8).

Reactivación

El 9.6% de pacientes presentaron reactivación (n=28), el 75% corresponde a trasplante autólogo (n=21) y 25% a trasplante alogénico (n=7). La media en la que se detectó la reactivación fue de 13 días, a partir de la infusión de las células madre y de 9.9 días a partir del injerto del trasplante, con una mediana de 581.73 copias/mL (79-1217 copias/mL) o 528.71 UI/mL. La incidencia acumulada por cada 1000 pacientes fue de 9.58 y la tasa de incidencia 1000 dp de reactivación por CMV en la población con trasplante fue de 1.55. La patología hematológica con más casos de reactivación fue la LLA en el 28.57% (n=8). El síndrome clínico que predominó fue el gastrointestinal en el 96.4% (n=27), y la neumonía en el 3.5% (n=1). Solo un paciente que cursó con síndrome clínico no fue antecedido de viremia. La incidencia acumulada por cada 100 pacientes es de 9.59 y la tasa de incidencia 1000 dp que presentó síndrome clínico fue de 1.56. (Ver tablas 6-8).

Enfermedad

El 1.4% de las personas con trasplante presentó enfermedad el 100% (n=4) corresponden a trasplante alogénico. La media en tiempo en el que se identificó la enfermedad fue de 92 días. La media para PCR para CMV fue de 3778.76 copias (150- 56 000 copias) o 3480 UI/mL. La incidencia acumulada por cada 1000 pacientes fue de 1.37 y la tasa de incidencia 1000 dp de reactivación por CMV en la población con trasplante fue de 0.22. La patología con más casos de enfermedad fue LMA con (n=3). (Ver tablas 6 y 7).

TABLA 5 INCIDENCIA ACUMULADA Y TASA DE INCIDENCIA DE REACTIVACIÓN POR CMV EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR

Condición	Casos	Incidencia acumulada x 1000 pacientes	IC 95%	Tasa de Incidencia 1000 dp
Viremia	61	20.69	(16.62-25.92)	3.39
Reactivación por CMV	28	9.58	(6.72 – 13.51)	1.55
Enfermedad	4	1.37	(0.53-3.47)	0.22
Síndrome clínico	28	9.58	(6.72-13.51)	1.56
Defunción	6	1.69	(1.34-5.6)	1.69

TABLA 6 DESENLACES POR PATOLOGÍAS SUBYACENTES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR

Desenlace	Patología	% de casos
Viremia (n =61)	LLA (n=12)	19.67%
	MM (n=10)	16.39%
	LNH (N=9)	14.75%
Reactivación (n =28)	LLA (n=8)	28.57%
	LMC (n=7)	25%
	LMA (n=4)	14.28%

Enfermedad (n =4)	LMA (n=3)	75%
	AA (n=1)	25%
Síndrome clínico (n =28)	LLA (n=8)	28.57%
	LMC (n=7)	25%
	AA (n=4)	14.28%
Rechazo	LLA (n=2)	50%
	AA (n=2)	50%
Muerte	LLA (n=2)	50%
	LMA(n=2)	50%

Motivo de egreso

En la mayor parte de la población la causa de egreso fue por mejoría clínica en el 95.2% (n=276), el egreso por defunción fue en el 3.1% (n=9), de los cuales 6 fueron atribuidos a defunción por reactivación siendo el 88.8% de las defunciones totales, y 2.7% de acuerdo a la población total. Solo un paciente solicitó egreso voluntario. (Ver tablas 6-8)

TABLA 7 DISTRIBUCIÓN DE DESENLACES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR, ENERO 2017 A MARZO 2022

Variables	Media	Desviación	Mínimo	Máximo
Tiempo de recaída (meses)	2.05	6.157	1	41

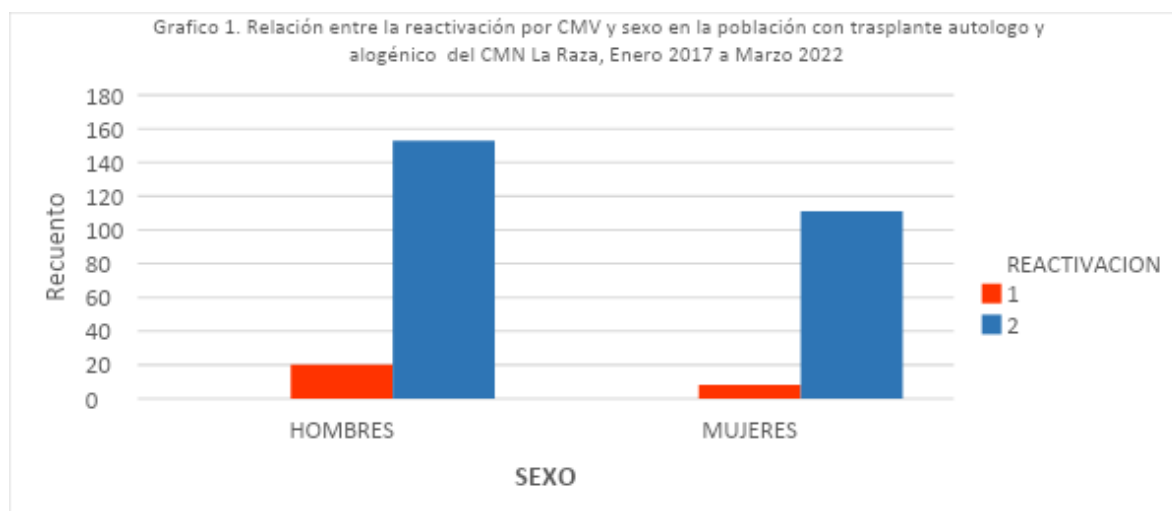
La media estimada de tiempo para la recaída fue de 2.05 meses.

Análisis bivariado

Se realizó el análisis bivariado para las variables cuantitativas descritas en la población de pacientes que presentaron reactivación (n=28), el 71.4% son hombres (n=20) y el 28.57% son mujeres (n= 8), con variabilidad en las edades, acentuándose en el grupo de entre 26 a 30 años en el 25% (n=7), sin predominar una comorbilidad ajena al trasplante en específico. (Ver figura 1 y tabla 6)

Gráfico 1. Relación entre la reactivación por CMV y sexo en la población de trasplante autólogo y alogénico del CMNR, Enero 2017 a Marzo 2022

GRÁFICO 1 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022



Del 92.5% de las personas que fueron trasplantados y tuvieron reactivación de CMV la causa del trasplante fue por un padecimiento hematológico y tuvieron exposición al menos a una línea de quimioterapia (n=26). El 28.5% (n=8) tenían como diagnóstico Leucemia Linfoblástica aguda y el 25% (n=7) tuvieron Leucemia Mieloide Crónica. Hasta el 61.5% tuvo exposición a una segunda línea de tratamiento, por el trastorno de base.

Los pacientes que recibieron trasplante hematopoyético sin un padecimiento propiamente hematológico, fueron el 7.1 %(n=2), ambos con diagnóstico de

Esclerosis múltiple, no se encontró otro trastorno no hematológico, con reactivación de Citomegalovirus.

De acuerdo al tipo de trasplante, el de tipo alogénico fue el grupo que tuvo mayor número de reactivación en un 75% (n=21), mientras que en el autólogo se presentó en el 25% (n=7). El 96.4% (n= 27) de los pacientes tuvo la reactivación en el primer trasplante, ya que solo se encontró al 4.6% que corresponde a un paciente, quien requirió un segundo trasplante y fue el momento de la reactivación. (ver tabla 9).

GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022

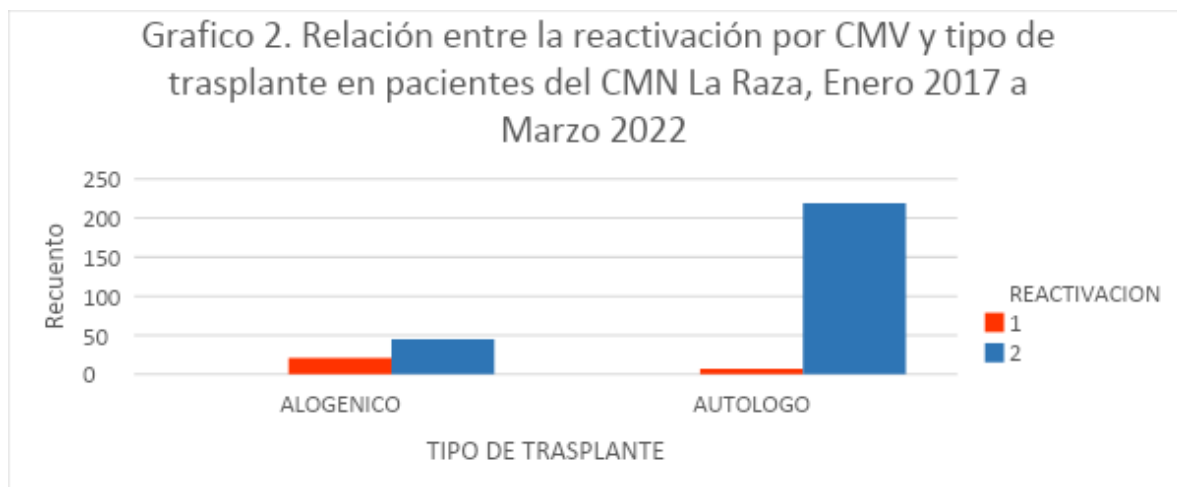


GRÁFICO 3 RELACIÓN ENTRE LA REACTIVACIÓN POR CMV Y DIAS POST INJERTO EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMNR, ENERO 2017 A MARZO 2022.



TABLA 8 RELACIÓN ENTRE LA REACTIVACIÓN POR CMV Y LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022

Características	Reactivación CMV			
	Sí	%	No	%
Sexo				
Hombres	20	6.8	153	52.4
Mujeres	8	2.7	111	38.0
Edad (años)				
16 A 20	3	1.0	10	3.4
21 A 25	2	0.7	25	8.6
26 A 30	7	2.4	20	6.8
31 A 35	5	1.7	22	7.5
36 A 40	3	1.0	20	6.8
41 A 45	3	1.0	22	7.5
46 A 50	3	1.0	39	13.4
51 A 55	0	-	31	10.6
56 A 60	0	-	45	15.4

61 A 65	1	0.3	24	8.2
Mayor a 65	1	0.3	6	2.1
Comorbilidades				
Con otras enfermedades:	3	1.0	39	13.4
Hipertensión arterial	1	0.3	16	5.5
Diabetes Mellitus tipo 2	1	0.3	10	3.4
Enfermedad renal crónica	0	-	9	3.1
Enfermedades pulmonares	1	0.3	3	1.0
Enfermedad hematológica	1	0.3	0	-
VIH	0	-	3	1.0
Enfermedad tiroidea	0	-	2	0.7
Depresión	0	-	2	0.7
Cancer de mama	0	-	2	0.7
Artritis reumatoide	0	-	1	0.3
Enfermedad metabólica	0	-	1	0.3

El 100% de los pacientes con trasplante hematopoyético y reactivación de CMV tuvo antecedente de uso de ciclofosfamida y alemtuzumab. (ver tabla 10).

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022

Características	Reactivación CMV			
	Sí	%	No	%
Sexo				
Hombres	20	6.8	153	52.4
Mujeres	8	2.7	111	38.0
Edad (años)				
16 A 20	3	1.0	10	3.4
21 A 25	2	0.7	25	8.6
26 A 30	7	2.4	20	6.8
31 A 35	5	1.7	22	7.5
36 A 40	3	1.0	20	6.8
41 A 45	3	1.0	22	7.5
46 A 50	3	1.0	39	13.4
51 A 55	0	-	31	10.6
56 A 60	0	-	45	15.4
61 A 65	1	0.3	24	8.2
Mayor a 65	1	0.3	6	2.1
Comorbilidades				
Con otras enfermedades:	3	1.0	39	13.4
Hipertensión arterial	1	0.3	16	5.5
Diabetes Mellitus tipo 2	1	0.3	10	3.4
Enfermedad renal crónica	0	-	9	3.1

Enfermedades pulmonares	1	0.3	3	1.0
Enfermedad hematológica	1	0.3	0	-
VIH	0	-	3	1.0
Enfermedad tiroidea	0	-	2	0.7
Depresión	0	-	2	0.7
Cancer de mama	0	-	2	0.7
Artritis reumatoide	0	-	1	0.3
Enfermedad metabólica	0	-	1	0.3

De las complicaciones la mucositis fue documentada en el 85.71% (n= 24) de los pacientes, el grado de mucositis que se presentó más fue el tipo 2 en el 50% de ellos (n=12), seguido del grado 3 en el 41.6% (n=10).

El 60.71% (n= 18) cursó con la enfermedad injerto contra huésped, de los cuales el 52.9% (n=9) tuvo la variedad hepática o Gastrointestinal y el 47% (n= 8) tuvo variedad cutánea.

El 100% (n=28) de los pacientes con reactivación tuvieron síndrome clínico, el 96.4% (n=27) tuvo síndrome gastrointestinal, las recaídas

El 89.2% (n=25) de los pacientes fue egresado por mejoría, el 7.1% (n=2) fue egreso por defunción durante el internamiento del trasplante, sin embargo hubo reintegro de posteriormente de 3 pacientes las cuales tuvieron antecedente de reactivación y fallecieron por complicaciones relacionadas con la reactivación de CMV, siendo en total 5 defunciones atribuidas al síndrome clínico correspondiente a 17.85%, únicamente se registró un egreso voluntario. En el seguimiento de los pacientes en el 7.1% de ellos (n=2), tuvo recaída de la enfermedad. No se registraron rechazos en esta población.

Tabla 10 Relación entre la reactivación por CMV y las complicaciones y desenlaces en la población con trasplante autólogo y alogénico del CMN La Raza, enero 2017 a marzo 2022

Variables	Reactivación CMV			
	Sí	%	No	%
Complicaciones				
Mucositis	24	8.2	28	9.6
Grado				
1	2	0.7	5	1.7
2	12	4.1	9	3.1
3	10	3.4	18	6.2
4	1	0.3	0	0
EICH				
Gastrointestinal o Hepático	9	3.1	7	2.4
Cutáneo.	8	2.7	2	0.7
Tipo de egreso				
Mejoría	25	8.6	253	86.6
Voluntario	1	0.3	0	-
Defunción	2	0.7	7	2.4
Evolución y desenlaces				
Viremia	22	7.5	39	13.4
Enfermedad por CMV	3	1.0	1	0.3
Síndrome clínico	28	9.6		
Defunción por CMV	5	1.7	3	1.0
Recaída	2	0.7	53	18.2
Rechazo	0	-	12	4.1

Los factores de riesgo asociados a reactivación de CMV fueron: , la mucositis con R de 27.69 (IC 10.034 - 76.425), la viremia con RR 13.88 (5.89-32.73), la edad mayor a 40 años con un RR de 12.11 (IC 5.507 - 26.619) , y la variedad cutánea de la EICH con con RR 11.28 (6.68-19.04), incrementando en los grados 3 y 4 OMS con RR de 5.87 (IC 3.05-11.28) y la EICH Gastrointestinal con un RR de 8.17 (IC 4.49-15.074), el trasplante alogénico con un RR de 3.74 (IC 1.7044-8.205) todos con un valor de $P < 0.001$. (ver tabla 12).

TABLA 11. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA POBLACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DEL CMN LA RAZA, ENERO 2017 A MARZO 2022

Características	Reactivación CMV				RR	IC 95%	P
	Sí	%	No	%			
Sexo							
Hombres	20	(11.6).	153	(88.4).	1.72	(0.784 - 3.774)	0.159
Edad (años)							
16-20 años	20	(17.1).	97	(82.9).	3.74	(1.704 - 8.205)	< 0.001
Tipo de trasplante							
Alogénico	21	(31.8).	45	(68.2).	12.11	(5.507 - 26.619)	< 0.001
Comorbilidades							
Sí	3	(7.1).	39	(92.9).	0.729	(0.229 - 2.324)	0.629
Diagnóstico							
Hematológico	27	(9.6).	255	(90.4).	0.957	(0.144 - 6.361)	0.964
Complicaciones							
Mucositis	24	(46.2).	28	(53.8).	27.69	(10.034 - 76.425)	< 0.001
Grado 3 y 4	17	(6.5).	246	(93.5).	5.87	(3.050 - 11.289)	< 0.001
EICH GI y hepático	9	(56.3).	7	(43.8).	8.171	(4.429 - 15.074)	< 0.001
Cutáneo	8	(80.0).	2	(20.0).	11.28	(6.680 - 19.048)	< 0.001

Evolución y desenlaces							
Enfermedad	3	(75.0).	1	(25.0).	8.64	(4.383 - 17.030)	< 0.05
Recaída	2	(3.6).	53	(96.4).	0.331	(0.081 - 1.355)	0.066
Defunción	5	(62.5).	3	(37.5).	7.72	(3.971 - 14.999)	< 0.001

RR= Riesgo Relativo o Razón de Incidencia Acumulada

* Cálculo con denominador respecto al total de expuestos y no expuesto

9. Discusión

La muestra calculada para este estudio no fue completada en el tiempo estipulado para la finalización del proyecto. Se estimó que la muestra probabilística requerida era de 179 personas en cada grupo divididos por tipo de trasplante autólogo y alogénico respectivamente, sin embargo sólo 292 personas cumplieron los criterios de inclusión en este estudio, de los cuales 66 pertenecían al grupo de trasplante alogénico.

Para cada tipo de desenlace (viremia, reactivación, enfermedad) estimamos la media de número de copias, y en UI, en los casos de viremia la media fue de 133 copias o 121.54 UI/mL. Aunado a ello se calculó un RR un RR de 13 (5.89-32.73), ello podría explicar por que una alta proporción de los pacientes (45.9%) cursó con reactivación del virus, lo que ocurrió de forma similar según lo reportado por Green et al en 2016, en el que encontraron que la detección de viremia, se asoció a la reactivación de CMV en el primer año postrasplante. A pesar que nuestro seguimiento ocurrió durante los primeros 6 meses pos trasplante, la viremia fue temprana, documentandola a partir del día 13. Es claro que la presencia de los casos de viremia podría incrementar si se prolonga el seguimiento, ello se evidencia en el estudio de Boeckh et al en 2003, en donde la enfermedad por CMV fue identificada en diferentes periodos pos trasplante, incluso en el tardío, pues la reconstitución celular y el grado de inmunosupresión es profundo y variable en cada persona, (multifactorial), dependiendo del trastorno subyacente, el tipo de trasplante y al grado de inmunosupresión; lo que evidentemente puede influir directamente en los desenlaces a través del tiempo.

Por otra parte la media de copias del virus en los casos de la reactivación fue de 581.73 copias (79-1217) o 528.71 UI/mL este valor es similar al que se encuentra establecido de manera general como valor de corte para inicio de profilaxis con Ganciclovir intravenoso.

En los sujetos de nuestro estudio, la reactivación se presentó en la mitad de la población de pacientes que cursaron con viremia, en contraste a los reportado por Yanada et al en 2003, quienes solo reportaron la reactivación en el 7.5% de

pacientes que presentaron antigenemia (viremia). Consideramos que se suman otros factores de riesgo como el tipo de trasplante, pues observamos que en el 75% de los casos de reactivación pertenecían al trasplante alogénico. En el análisis bivariado se indentificó un RR de 12 (5.50-26.61), similar al reporte estudio de Kroger et al en el 2002, quien reportó que el trasplante alogénico se encontraba asociado a la reactivación, pues este tipo de trasplante per sé conlleva a diversos factores de riesgo como el tipo del mielosupresión (mieloablativa total), la reconstitución retrasada de células T y el tipo de trastorno hematológico subyacente para el cual es usado, respecto al trasplante autólogo.

Otros factores de riesgo que se encuentran asociados a la reactivación del Citomegalovirus es la presencia de mucositis y la EICH, con RR de 27 (10.03-76.42) y 11 (6.68-19.04) respectivamente, sobre todo la última en los grados III y IV, coincidiendo con lo reportado por Lin et al en 2001, en donde igualmente predominó el grado III, esto explicado por la lesión endotelial, y de mucosas que favorece a la viremia y por ende a la reactivación.

El tipo de neoplasia subyacente pues encontramos el mayor número de casos de reactivación en LLA y LMA, similares a los resultados presentados por Green et al en 2016 reactivación en LMA y LLA. debido a la disfunción de células T y probablemente al tipo de quimioterapia empleado, como la ciclofosfamida y alemtuzumab ya que se encontraban en el 100% de los pacientes que tuvieron reactivación. Otras comorbilidades ajenas a las hematológicas ya explicadas, parecieran no tener relevancia, sin embargo el grupo de edad sí, ya que a pesar de ser población de edades jóvenes de entre 20-30 años, como en sucedió en el estudio de Sousa et al, en 2014, la presencia de la inmunosupresión y la exposición al trasplante, la prevalencia CMV en general en la población, favorece que al momento de la exposición a estas condiciones aparezca la reactivación, como se comentaba en los antecedentes de este trabajo, la prevalencia de CMV entre los individuos es alta, y directamente proporcional a la edad pues a mayor edad hay mayor riesgo de contraer el virus y por ende al favorecer las condiciones (como la inmunosupresión), el riesgo de reactivación es inminente.

La enfermedad a pesar de solo confirmarse en 4 personas, se observò que las cargas virales fueron mayores, pues la media estimada fue de 778.76 copias (150-56 000 copias) o 3480 UI/mL, esto puede ser relevante, para determinar la conducta soporte y el uso pleno del GCV en los pacientes con determinaciones altas de CV.

Sobre la recaídas, en contraste con otros trabajos, el porcentaje respecto al grupo de reactivación fue menor pues solo lo observamos en el 0.7% de la población, en cambio Marioti et al en 2014 quien reportó que en el 90% de su población que cursó con antigenemia antes del día 100 incidencia de recaída fue de 42%. Para poder determinar el riesgo de recaída quizá debamos ampliar el número de pacientes.

La mortalidad se registró en 9 pacientes, que representan alrededor del 32% de los pacientes con tuvo evidencia de reactivación, sobre todo en la etapa temprana postrasplante, este riesgo puede incrementar si se continua con el seguimiento de los pacientes pues en otros trabajos se ha observado hasta en el 38%, e incrementa con el número de reactivaciones, según Boeckh et al en 2003.

El impacto en el desenlace del rechazo o la mortalidad Teira et al, en el 2016 en su seguimiento observó que la supervivencia baja para LMA y LLA. En nuestro estudio a 6 meses no podemos concluir estas afirmaciones, pues necesitaríamos prolongar el seguimiento.

10. Conclusión

En este estudio concluimos que el uso de la terapia preventiva de acuerdo a lineamiento internacionales, con determinación de CV semanales, como se ha realizado durante los años previos es viable, ya que hay relación entre los factores de riesgos ya conocidos de poblaciones extranjeras respecto a nuestra población, al igual que hay similitud en los cortes de PCR.

Los puntos débiles del estudio, por tratarse de una cohorte retrospectiva, son la pérdida de algunos pacientes por la falta de datos concluyentes, y algunos datos específicos como el uso de fármacos específicos, que no se acentaron en el expediente, así mismo el seguimiento limitado a 6 meses, pues era la temporalidad en común del grupo. Por lo cual, este trabajo da pie a que pueda realizarse el seguimiento a un mayor periodo de tiempo, en el que se pueda concluir el desenlace respecto a rechazo, recaída y mortalidad directa u otras complicaciones.

11. Referencias Bibliográficas

1. Mandell G, Bennett J, Jo Anne H. Et al. Infecciones en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas . Enfermedades Infecciosas, principios y prácticas. 8th ed. España: EISEVIER; 2017.
2. Ramaprasad C, Pursell K. Infectious Complications of Stem Cell Transplantation. Infectious Complications in Cancer Patients. 2014;:351-370.
3. Nathan S, Ustun C. Complications of Stem Cell Transplantation that Affect Infections in Stem Cell Transplant Recipients, with Analogies to Patients with Hematologic Malignancies. Infectious Disease Clinics of North America. 2019;33(2):331-359.
4. Bhat V. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient. World Journal of Transplantation. 2015;5(4):287.
5. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. Nature Reviews Microbiology. 2021;19(12):759-773.
6. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch H, Josephson F, Lundgren J. Et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: Table 1. Clinical Infectious Diseases. 2016;64(1):87-91.
7. Chemaly R, El Haddad L, Winston D, Rowley S, Mulane K. Et al. Cytomegalovirus (CMV) Cell-Mediated Immunity and CMV Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The REACT Study. Clinical Infectious Diseases. 2020;.
8. Webb B, Harrington R, Schwartz J, Kammerer J, Spalding J. Et al. The clinical and economic impact of cytomegalovirus infection in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Infectious Disease. 2018;20(5):e12961.
9. Hilal T, Slone S, Peterson S, Bodine C, Gul Z. Et al. Cytomegalovirus reactivation is associated with a lower rate of early relapse in myeloid

malignancies independent of in-vivo T cell depletion strategy. *Leukemia Research*. 2017;57:37-44.

10. Verduyn Lunel F, Raymakers R, van Dijk A, van der Wagen L, Minnema M. Et al. Cytomegalovirus Status and the Outcome of T Cell-Replete Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(10):1883-1887.
11. Boeckh M, Leisenring W, Riddell S, Bowden R, Huang M. Et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407-414.
12. Saullo J, Li Y, Messina J, Thompson J, Dalton T. Et al. Cytomegalovirus in Allogeneic Hematopoietic Transplantation: Impact on Costs and Clinical Outcomes Using a Preemptive Strategy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(3):568-580.
13. Huang Y, Su Y, Kim S, Nichols P, Burack D. Et al. Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Managed by the Preemptive Approach: Estimating the Impact on Healthcare Resource Utilization and Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(4):791-799.
14. Green M, Leisenring W, Xie H, Mast T, Cui Y. Et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2016;3(3):e119-e127.

15. Teira, P., Battiwalla, M., Ramanathan, M., Barrett, A. J., Ahn, K. W., Chen, M., Green, J. S., Saad, A., Antin, J. H., Savani, B. N., Lazarus, H. M., Seftel, M., Saber, W., Marks, D., Aljurf, M., Norkin, M., Wingard, J. R., Lindemans, C. A., Boeckh, M., Riches, M. L., ... Auletta, J. J. (2016). Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*, *127*(20), 2427–2438.

16. Mariotti J, Maura F, Spina F, Roncari L, Doderò A. Et al. Impact of Cytomegalovirus Replication and Cytomegalovirus Serostatus on the Outcome of Patients with B Cell Lymphoma after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(6):885-890.

17. Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N. Et al. Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with a. *British Journal of Haematology*. 2001;113(4):1060-1071.

18. Stern A, Papanicolaou G. CMV Prevention and Treatment in Transplantation: What's New in 2019. *Current Infectious Disease Reports*. 2019;21(11).

19. Yanada M, Yamamoto K, Emi N, Naoe T, Suzuki R. et al. Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with pre-emptive ganciclovir: retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;32(8):801-807.

20. Yoon J, Lee S, Kim H, Jeon Y, Lee S. Et al. Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget*. 2016;7(13):17230-17241.
21. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira A, Pinho Vaz C. Et al. Cytomegalovirus Infection in Patients Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Portugal: A Five-Year Retrospective Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(12):1958-1967.
22. Lin H, Han S, Hwang W, Chou C, Chang K. Et al. Cytomegalovirus Infection and Treatment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution in an Endemic Area. *Turkish Journal of Hematology*. 2017;:159-166.
23. Giménez E, Solano C, Vinuesa V, Hernández-Boluda J, Albert E. Et al. Cytomegalovirus DNAemia Burden and Mortality Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Area Under a Curve-Based Investigational Approach. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(5):805-807.
24. Solano C, Giménez E, Piñana J, Albert E, Vinuesa V. Et al. Impact of cytomegalovirus DNAemia on overall and non-relapse mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2017;19(4):e12717.

25. Limón-Flores JA, Pérez-Lozano U y col. El trasplante de células Hepatopoyéticas en México. Una perspectiva de la III Jornada Académica de Trasplante hematopoyético en el IMSS de Puebla. Revista de Hematología 2017;11(4).
26. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, Última reforma publicada en el DOF 16-05-2022, Artículos 101,102,103. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_030614.pdf

12. Anexos

Enmiendas autorizadas.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



"Dictamen de Enmienda Aprobada"

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3501
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA: Lunes, 07 de noviembre de 2022

Dr. Jorge Procopio Velazquez
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA** y número de registro institucional: **R-2022-3501-093** que consiste en:

Modificar Colaboradores

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **ENMIENDA APROBADA**

ATENTAMENTE

Dr. Jose Arturo Velazquez Garcia
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3501

IMSS

SOLICITUD Y REGISTRO DE ENMIENDAS





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



"Dictamen de Enmienda Aprobada"

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3501
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA: Martes, 18 de octubre de 2022

Dr. Jorge Procopio Velazquez
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **INCIDENCIA DE REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN HOMBRES Y MUJERES CON TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA** y número de registro institucional: **R-2022-3501-093** que consiste en:

Modificar Título

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **ENMIENDA APROBADA**

ATENTAMENTE

Dr. Jose Arturo Velazquez Garcia
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3501

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD

