



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Factores de riesgo asociados a la
presencia de infección y recurrencia
por citomegalovirus en pacientes
pediátricos post trasplantados de
células progenitoras
hematopoyéticas.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Mónica Jimena Olguín Quintero

TUTOR:
Dra. Martha J. Avilés Robles



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2021

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE
INFECCIÓN Y RECURRENCIA POR CITOMEGALOVIRUS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS POST TRASPLANTADOS DE
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS".**

HOJA DE APROBACIÓN

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**



**DRA. MARTHA J. AVILÉS ROBLES
ASESOR DE TESIS**

**JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**

Dedicatorias

A mis padres

Por el apoyo incondicional que me han brindado siempre. Han sido pilar importante en mi vida profesional.

Admiro la dedicación y empeño que siempre han mostrado y que me han inculcado desde pequeña. El sentido de la responsabilidad que me ha llevado hasta donde estoy ahora.

Gracias a ustedes por brindarme su amor, comprensión, su apoyo en las noches de desvelo, de ausencia en compromisos familiares.

Estos 2 años han sido de crecimiento profesional, de retos y obstáculos, pero gracias a ustedes estos 2 años han sido de los mejores. Gracias por hacerme sentir lo orgullosos que están de mi.

A mis hermanos

Por su paciencia cada que necesitaba espacio para estudiar o realizar proyectos. Por aguantar mis días de postguardia y entender el cansancio físico y/o mental que a veces llevaba a casa. Por animarme y alegrar mis días con sus ocurrencias.

A mi tutor

Por su paciencia, por su tiempo y por demostrarme que por más trabajo que se tenga, siempre hay tiempo para la enseñanza.

Mi respeto y admiración, son un gran ejemplo para mí, no sólo en lo profesional, sino también como seres humanos.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Marco teórico.....	4
Pregunta de investigación.....	19
Justificación.....	19
Objetivos.....	19
Hipótesis.....	19
Metodología.....	20
Análisis y métodos estadísticos.....	21
Consideraciones éticas.....	21
Descripción de variables.....	22
Resultados.....	26
Discusión.....	31
Conclusiones.....	33
Cronograma de actividades.....	34
Referencias bibliográficas.....	35
Limitaciones del estudio.....	37
Anexos.....	37

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento médico que consiste en la infusión de células hematopoyéticas, generalmente derivadas de la médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical. El TCPH se realiza para sustituir la médula ósea del receptor después de la terapia mieloablativa para una enfermedad maligna o no maligna subyacente, con el de un donador sano histocompatible.

El TCPH puede ser autólogo o alogénico, se encuentra relacionado con la inmunosupresión grave debido a la terapia inicial para la enfermedad primaria (como es la quimioterapia), acondicionamiento previo al trasplante (quimioterapia a dosis alta o radiación corporal total) y terapia inmunosupresora después del trasplante.

Con respecto al riesgo de infección, inmunosupresión y respuesta inmune, se describen 3 fases post trasplante: fase temprana (del día 0 al día 30); fase intermedia (del día 31 al día 100); y fase tardía (desde el día 101, generalmente hasta el final del primer año después del TCPH).

El riesgo de enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) aguda y su profilaxis con fármacos inmunosupresores podrían influir negativamente en la inmunosupresión. Esto hace que los pacientes sean especialmente susceptibles a las recurrencias virales, incluidas las recurrencias por citomegalovirus (CMV).

El CMV sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. La infección por CMV es una infección grave para el sistema inmunológico y puede afectar negativamente los resultados del trasplante, aumentando la toxicidad del órgano directamente a través de la propia infección por CMV e indirectamente a través de los efectos secundarios asociados de la terapia antiviral. Esto conduce a un mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas.

La infección por CMV disminuye la supervivencia después del TCPH.

Los factores de riesgo de recurrencia de CMV después de un TCPH alogénico dependen de: el receptor (estado serológico del CMV), del donador (coincidencia del estado serológico del CMV, tipo de donador familiar / no emparentado, coincidencia de HLA, fuente de las células madre), del trasplante (intensidad del acondicionamiento mieloablativo, tipo de acondicionamiento, del tratamiento inmunosupresor (profilaxis, aparición y tratamiento de la EICH aguda y / o crónica, inmunosupresores utilizados en profilaxis y terapia), así como de la recuperación inmunitaria después del TCPH (velocidad de reconstitución inmunitaria de las células asesinas naturales, células B, células T, recuperación de linfocitos T citotóxicos específicos de CMV).

Antecedentes.

La palabra trasplante, es utilizada desde la antigüedad para referirse a la acción de trasladar plantas del sitio en el que están arraigadas y plantarlas en otro. Tiene su connotación médica en el siglo XIX para referirse al traslado de un órgano o un tejido vivo desde un organismo donante a uno receptor, para sustituir en este al que está enfermo o inútil. (1).

Es definido por la Ley General de Salud como la transferencia de un órgano, tejido o células de una parte del cuerpo a otra, o de un individuo a otro y que se integren al organismo. (2).

El TCPH es un procedimiento en el que las células progenitoras hematopoyéticas son infundidas para restaurar la función de la médula ósea, afectada parcial o completamente por enfermedades propias de la médula o como consecuencia de una alteración secundaria. (2)

Inicialmente el trasplante era considerado como un tratamiento de rescate para enfermedades primarias medulares, sin embargo actualmente es un abordaje válido de ingeniería celular para tumores sólidos, hemoglobinopatías, enfermedades autoinmunes, desordenes hereditarios del metabolismo y otros trastornos no malignos, que sin el procedimiento se considerarían incurables. (4).

Se tienen registros publicados del primer TCPH en 1939, con el diagnóstico de anemia aplásica secundaria a sales de oro, infundido con médula extraída de

su hermano, compatible con el grupo sanguíneo, sin embargo falleció a los 5 días posteriores al trasplante. Desde entonces a la fecha existen avances que permiten que más de 125,000 pacientes alrededor del mundo, se encuentren vivos a 5 años del procedimiento.

Con la definición del sistema antígeno leucocitario humano (HLA) en los años 60's junto con la descripción de hematopoyesis, partiendo de que una sola célula multipotencial es capaz de autorrenovarse y diferenciarse en células más especializadas, marcaron la pauta para el desarrollo del primer trasplante exitoso, siendo éste en 1968, en una paciente con inmunodeficiencia común variable, la cual se documentó sobrevivida por más de 25 años.

Posteriormente con la introducción de la citometría de flujo y el inmunofenotipo, se pudo caracterizar adecuadamente la célula progenitora o "stem cell", permitiendo cuantificar el número necesario para el injerto estable, y la recolección periférica de las mismas por medio de aféresis. Ahora, con los nuevos esquemas de inmunosupresión se han realizado exitosamente trasplantes de donadores no relaciones, incluyendo sangre periférica y cordón umbilical. (4)

Lo precedente permitió que en 1990 se otorgara el Premio Nobel de Medicina al Dr. E.D. Thomas, considerado como el padre del TCPH, quien en 1957, realizó 6 trasplantes a pacientes con diversas patologías. Las células progenitoras hematopoyéticas fueron obtenidas de costillas de cadáveres, costillas resecadas de pacientes durante cirugía y mediante la aspiración de crestas iliacas de pacientes y de donadores sanos, logrando un injerto transitorio en 2 casos.

En México, la historia de los trasplantes de CPH puede dividirse en 2 etapas. La primera inicia en el año de 1980 cuando el Dr. Ricardo Sosa y sus colaboradores llevaron a cabo el primer TCPH en el Instituto Nacional de la Nutrición, en la Ciudad de México. La segunda etapa comenzó a partir de 1995, con el entrenamiento en el extranjero de médicos mexicanos en TCPH.

Una causa que influyó en el desarrollo de los programas de TCPH fue la evolución de los conocimientos en esta área: a) se sustituyó el uso de CPH de

médula ósea por CPH de sangre periférica; b) se simplificaron los métodos para llevar a cabo los trasplantes, y c) se iniciaron los alotrasplantes con esquemas de acondicionamiento no mieloablativos. (3)

El TCPH se encuentra relacionado con la inmunosupresión grave debido a la terapia inicial para la enfermedad primaria, acondicionamiento previo al trasplante y terapia inmunosupresora después del trasplante. Esto hace que los pacientes sean especialmente susceptibles a las recurrencias virales, incluidas las recurrencias por CMV.

Marco teórico.

Antecedentes históricos

La historia del TCPH inicia con el concepto propuesto por Arthur Pappenheim en el siglo XIX, de la existencia de una célula precursora de la que se originan todas las células hematopoyéticas. Los trabajos realizados por Lorenz et al. en 1951, mostraron que era posible evitar la muerte de ratones sometidos a dosis letales de radiación, mediante la administración de células de médula ósea de un ratón de la misma cepa (5) , y en 1956 se demostró que esto era debido a la colonización de la médula ósea del ratón receptor por las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) del donador (6).

En 1959, Mathé logró llevar a cabo el primer trasplante alogénico (7), aunque el paciente falleció por múltiples complicaciones de lo que ahora se conoce como enfermedad injerto contra hospedero (EICH) crónica. En la década de los 60's, Mathé y Thomas intentaron realizar trasplantes alogénicos en pacientes con leucemia aguda usando radiación corporal total (RCT), con dosis de 400-600cGy. Posteriormente, estudios en perros mostraron que se requerían dosis superiores a 800cGy para lograr una inmunosupresión suficiente, que permitiera que la médula ósea alogénica se injertara. Un descubrimiento crítico en el desarrollo del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas fue el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos (HLA), descrito por Dausset y Payne. Este descubrimiento hizo posible la selección donadores compatibles, que permitieran un injerto duradero sin el riesgo de EICH letal, y permitió además

que en 1968, los grupos de Minneapolis y Milwaukee, en forma simultánea, llevaron a cabo los primeros trasplantes exitosos al utilizar médula ósea alogénica de un donador HLA compatible, en niños con inmunodeficiencia grave (8,9).

En marzo de 1969, el grupo de Seattle llevó a cabo con éxito, el primer trasplante HLA compatible en un paciente leucémico, empleando RCT y ciclofosfamida (CFM) como esquema de acondicionamiento (10). Este mismo grupo publicó en 1972 (11) los primeros 4 casos de anemia aplásica grave (AAG), tratados con trasplante de médula ósea obtenida de donadores HLA idénticos, en los que se empleó CFM como única terapia de acondicionamiento, logrando que 2 de ellos fueran sobrevivientes a largo plazo. Estos estudios demostraron que los pacientes con AAG pueden ser trasplantados exitosamente, y que aquellos con leucemia aguda de mal pronóstico pueden ser curados con TCPH utilizando RCT y CFM.

TCPH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)

El primer trasplante de CPH del HIMFG fue realizado en octubre de 1989 por médicos del Servicio de Hematología, a una niña de 12 años con diagnóstico de anemia aplásica grave, sin embargo el resultado fue poco favorable y el procedimiento no volvió a realizarse hasta casi 10 años después. (3)

Clasificación del TCPH

Autólogo: La fuente de obtención celular es del mismo paciente

Singénico: La fuente de obtención celular es de un gemelo idéntico

Alogénico: La fuente de obtención celular es de otro ser vivo de la misma especie. Pudiendo ser relacionado o no relacionado, así como haploidéntico. (8)

Mecanismo de obtención

Médula ósea: procedimiento en el cual se cosechan las células progenitoras mediante punciones a cresta iliaca posterior. El injerto es más tardío, pero hay menos EICH.

Sangre periférica: procedimiento en el que se aplica factor estimulante de granulocitos previo a la cosecha, con la finalidad de movilizar las células CD34+ de médula ósea a sangre periférica, para ser recolectadas por un instrumento de aféresis en el banco de sangre. El injerto es temprano, pero hay mayor riesgo de EICH.

Cordón umbilical: Se obtienen células progenitoras, de bancos de sangre de cordón previamente tipificados por HLA. Existe retraso en el injerto, con mayor porcentaje de falla del mismo, pero hay menor riesgo de presentar EICH. (10)

Acondicionamiento

Dependiendo de la intensidad de la mielosupresión del régimen de acondicionamiento, se clasifica en:

- Acondicionamiento mieloablatoivo: Aquel que utiliza radioterapia o alquilantes que no permiten recuperación autóloga de la hematopoyesis del hospedero. Necesitará la infusión de células progenitoras de un donador para prevenir la muerte relacionada con aplasia medular. Los regímenes más frecuentes son busulfán con ciclofosfamida, o bien ciclofosfamida e irradiación corporal total.
- Acondicionamiento no mieloablatoivo: Aquel que provocará depleción del sistema inmune, no necesariamente se requiere infusión de células progenitoras para lograr recuperación medular, sin embargo la inmunosupresión será suficiente para lograr el injerto. Ejemplos frecuentes son esquemas de globulina antitimocito, fludarabina o irradiación corporal total.
- Acondicionamiento de intensidad reducida: De intensidad y tiempo de recuperación variable, puede o no requerirse la infusión de células progenitoras como rescate. (11)

Fases del trasplante de médula ósea

De acuerdo a la temporalidad de eventos, puede dividirse en 5 fases, con complicaciones específicas cada una:

1.- Fase de Quimioterapia. Desde la aplicación del esquema del acondicionamiento y hasta el día de la infusión de células progenitoras hematopoyéticas.

2.- Fase citopénica. Inicia con la infusión de células progenitoras y termina con el injerto de las células del donador. En esta fase se desarrolla pancitopenia o mielosupresión.

3.- Fase de recuperación temprana. Inicia con el injerto de neutrófilos y termina al día +30 del trasplante. En este periodo pueden iniciar manifestaciones de la EICH.

4.- Fase de convalecencia temprana. Inicia el día +30 hasta el 1er año pos trasplante. Existe inmunodeficiencia. Termina al tener subpoblación linfocitaria normal.

5.- Fase de convalecencia tardía. Se caracteriza por la reconstitución inmune del receptor, aparición o cronicidad de la EICH y complicaciones a largo plazo, desde el día +365 en adelante.

Citomegalovirus

El nombre de este virus deriva de su particularidad de producir agrandamiento celular (citomegalia) con inclusiones características (inclusiones citomegálicas) en el núcleo celular de los tejidos infectados. Estas inclusiones se denominan en “ojo de búho” y se pueden observar en tinciones histológicas habituales.

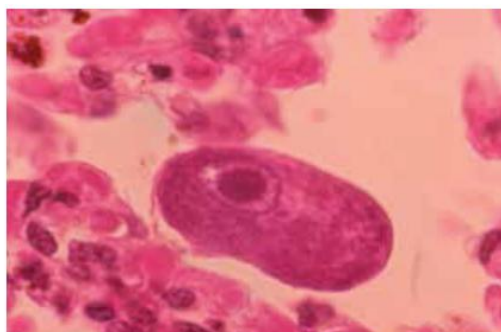


Figura 23.4.1. Célula citomegálica. Se observa una inclusión de gran tamaño en el núcleo de una célula de un tejido infectado con citomegalovirus. Hematoxilina-eosina (100x).

El CMV pertenece a la subfamilia *Betaherpesvirinae*, dentro de la familia *Herpesviridae*, y se clasifica como herpesvirus humano 5. Se caracteriza por

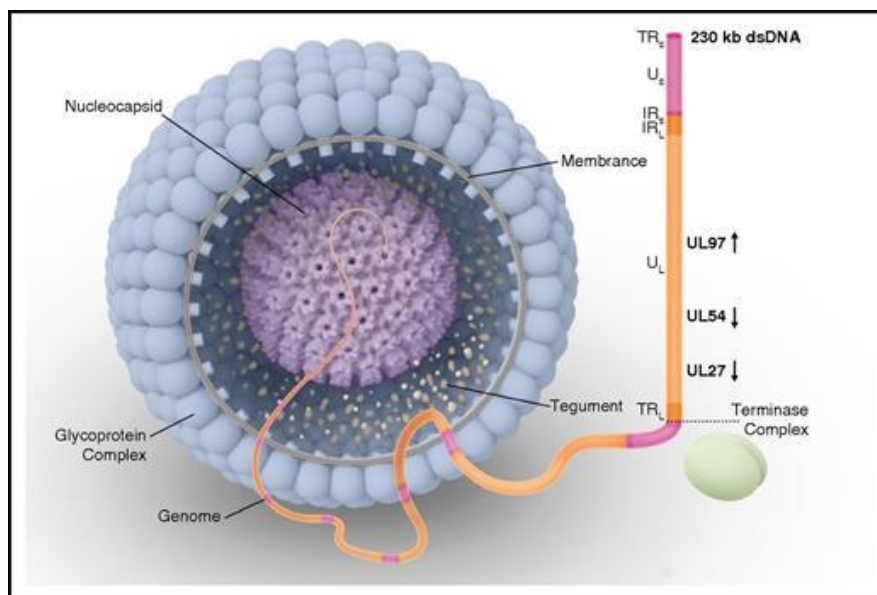
ser el integrante de mayor tamaño del grupo de virus herpes, y el más grande de los que infectan al ser humano.

Estructura

Tiene un diámetro de 180-200 nm y presenta un core denso, una cápside con simetría icosaédrica, un tegumento y una envoltura.

El genoma es DNA de cadena doble, con un tamaño de 245 000 bp, siendo uno de los más extensos y complejos genomas de los virus animales. El DNA está contenido en una nucleocápside icosaédrica compuesta por 162 capsómeros de forma hexagonal. Las principales proteínas son: la proteína principal de la cápside (UL86); la proteína menor de la cápside (UL85); la proteína del ensamblaje (UL80) y la proteína pequeña de la cápside (UL48/49).

Por fuera de la cápside, se encuentra el tegumento o matriz formado por alrededor de 25 proteínas, muchas de ellas fosforiladas. Las principales con pp65 y pp150, siendo altamente inmunogénicas. El virus codifica proteínas que inhiben la inmunidad del huésped, mediante diferentes mecanismos, impidiendo la expresión de moléculas HLA-1 y por tanto su unión a antígenos virales sobre la superficie celular, que permite al genoma del CMV permanecer en las células infectadas y evitar la destrucción por el sistema inmune. (12)



Replicación

Su replicación es lenta en cultivo celular, produciendo las características células citomegálicas.

Con respecto a la proteína que sirve como receptor para la entrada del CMV, aún no ha sido identificada, sin embargo, el virión entra a la célula mediante endocitosis. Al ingresar a la célula, el CMV pierde su cubierta, esta fase es conocida como desdoblamiento, posteriormente el material genético y las proteínas son trasladadas hacia el núcleo celular. Tras la infección, se sintetiza la polimerasa de ADN, para posteriormente iniciar la replicación viral formando así grandes inclusiones nucleares.

La ADN polimerasa es codificada por el marco de lectura UL54 junto con una proteína accesoria, UL44. Esta molécula se ha vuelto una diana terapéutica para los fármacos antivirales. (13) Otra proteína importante en el mecanismo de acción de los antivirales es la UL97, la cual es capaz de fosforilar a ganciclovir y múltiples residuos de serina. (12)

Epidemiología

El hombre es el único reservorio del CMV humano y la transmisión ocurre por contacto directo con secreciones infectadas.

La infección es más frecuente en países en vías de desarrollo o en áreas de bajo nivel socioeconómico y escasa higiene. Numerosos estudios de seroprevalencia realizados han demostrado que el 40-90% de adultos en países desarrollados presenta anticuerpos, mientras que el 100% de habitantes de áreas en vías de desarrollo es seropositivo.

La adquisición del CMV durante la infancia se incrementa a medida que aumenta la edad, y al llegar a la pubertad el 20% de los niños son seropositivos.(12)

Después de una infección primaria, el virus entra en estado de latencia de por vida, sin presentar sintomatología, sin embargo en pacientes con supresión inmunológica la infección puede reactivarse, es por ello que CMV es una importante causa de morbi mortalidad en pacientes inmunocomprometidos,

como es el caso de los pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea.
(12)

La tasa de recurrencia de CMV después de un TCPH alogénico en pacientes seropositivos oscila entre 30-80%. Para el caso del trasplante autólogo de médula ósea, la tasa de reactivación es menor oscilando entre 0-33%.(13)

Después de un trasplante de órgano sólido, la tasa de infección por CMV oscila entre 16-56%, encontrándose más alta en trasplante de pulmón, intestino delgado y menor tasa en riñón e hígado.

La reactivación se ve influida por el estado serológico del donante y receptor y las estrategias de prevención de la infección.

Los pacientes con VIH tienen un riesgo de infección por CMV entre 5.2% y 51%.

Factores de riesgo

En los TCPH alogénicos, la incidencia de infección y enfermedad están estrictamente relacionados a la seroreactividad pre trasplante del donante y del receptor. En receptores seropositivos para CMV, la reactivación ocurre en el 80% y la incidencia de la enfermedad temprana (dentro de los 100 días del tratamiento) era del 20-30% sin profilaxis, y actualmente es menor al 5% con ella. En receptores seronegativos que reciben células progenitoras seropositivas, la primo infección ocurre en el 30% de los casos, pero la incidencia de enfermedad es muy baja con profilaxis. En pacientes, receptores y donadores seronegativos, el riesgo de infección primaria es a través de las transfusiones de hemoderivados, motivo por el que se utilizan donadores seronegativos o hemoderivados con filtrado de leucocitos. El riesgo de infección y enfermedad con esta última estrategia es alrededor del 1-2%. Otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad son: tratamiento no relacionados y HLA no idénticos; tratamiento con dosis altas de corticoides (>1 mg/kg/día de prednisona) o con depleción de células T por selección de CD34 o el tratamiento con anticuerpos anti-linfocitos (anti-CD52) y análogos de purina; la EICH aguda y crónica, el retraso en recuperar la respuesta T citotóxica y carga viral de CMV elevada. (12)

Los factores de riesgo para enfermedad tardía son: infección y enfermedad por CMV en los primeros 3 meses post trasplante; la EICH crónica que requiera tratamiento inmunosupresor; el uso de altas dosis de corticoides y terapias anti-linfocitarias; CD4 <50 mm³ y TCPH alogénicos no relacionados, con disparidad HLA, con depleción de células T o de sangre de cordón. (12)

En los TCPH autólogos seropositivos, la infección y la enfermedad son mucho menos frecuentes, presentándose en 39% y 1-5% de los casos, respectivamente. Los factores de riesgo para enfermedad son: terapias anti-linfocitarias (fludarabina, gammaglobulina anti-linfocitaria, timoglobulina o alemtuzumab); y corticoesteroides en altas dosis; la irradiación corporal total y la selección de CD34. (12)

A continuación se presenta de forma individual cada punto comentado previamente:

- Acondicionamiento: Se ha encontrado mayor reactivación en esquemas mieloablativos que en aquellos de intensidad reducida, esto se debe al quimerismo mixto de células T de huésped, disminuyendo el riesgo de infección temprana sin embargo se observa un incremento en el riesgo de enfermedad tardía, lo cual no protege de complicaciones graves por CMV. (14)
- Tipo de donante: El mayor riesgo se ha encontrado con donantes no relacionados o no emparejados que en donantes relacionados. (14)
- Fuente de células progenitoras hematopoyéticas: Algunos estudios sugieren mayor riesgo de infección por células provenientes de cordón, sin embargo actualmente no se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la fuente de células progenitoras hematopoyéticas. (14)
- Enfermedad de injerto contra hospedero: este es un factor de riesgo presente en todos los estudios tanto para reactivación temprana como tardía. (14)

La reactivación tardía es influida por otros factores, lo que ha permitido establecer grupos de riesgo; siendo el más alto en pacientes que reciben CPH de donadores no relacionados, el desarrollo de la EICH y más de dos episodios de reactivación temprana. (14)

Efecto protector de Sirolimus.

Se observó que los regímenes de inmunosupresión basados en sirolimus reducen la incidencia acumulada de enfermedad por CMV. El cual tiene propiedades antiproliferativas, que inhibe la replicación viral. (14)

Infección por CMV

Implica dos momentos: La infección por CMV tanto por primo-infección como secundaria, y la falta de control de la infección que se presenta clínicamente como enfermedad órgano terminal.

Infección se define como el aislamiento o detección de proteínas virales o ácidos nucleicos en algún fluido o tejido.(15). Puede producir tanto infección primaria como secundaria. La primaria se presenta en paciente seronegativos, la fuente de infección es el órgano trasplantado o las transfusiones sanguíneas, y la secundaria representa la activación de infección viral latente o bien por una cepa diferente en pacientes que ya presentaban inmunidad en contra del virus. (13)

Otro término empleado es replicación, la cual indica la presencia del virus en multiplicación. La enfermedad clínica por CMV puede deberse tanto a infección primaria como infección recurrente, reinfección o reactivación, siendo más grave la debida a primo-infección, ya que carece de exposición previa a los antígenos virales teniendo así el virus una mayor tasa de replicación. (13)

La infección primaria es definida como la detección de CMV en un individuo en quien no hay evidencia de exposición previo al trasplante. (15)

La infección recurrente es aquella infección en pacientes con previa evidencia de infección por CMV en quienes no se había detectado el virus por un intervalo de 4 semanas; esta puede ser el resultado de la reactivación de un virus latente o bien por una reinfección (15)

La reactivación es aquella que se produce por 2 cepas que son indistinguibles por secuenciación de regiones específicas del genoma viral o mediante técnicas moleculares que examinen genes que son polimórficos entre las cepas. (15)

La reinfección es definida como la detección de una cepa distinta de la que inicialmente provocó la infección inicial, por tanto proviene de un agente exógeno. (15)

La enfermedad por CMV comprobada requiere además de los síntomas clínicos y signos, la demostración de la infección por el virus en el órgano diana.

Diagnóstico

Se requiere la detección de CMV en sangre por cultivo, antigenemia o PCR con al menos 2 de los siguientes:

- 1.- Fiebre > 38°C durante al menos 2 días
- 2.- Nuevo malestar o mayor (grado de toxicidad 2), fatiga de inicio o incrementada (grado de toxicidad 3).
- 3.- Leucopenia o neutropenia en 2 o más mediciones separadas por al menos 24 horas con un recuento total <3500 células/μl, si la cuenta total previa a los síntomas era mayor a 4000 células/μl, o una disminución de más del 20% si la cuenta de neutrófilos totales era menor a 4000 células/μl. O una cuenta menor a 1500 células/μl.
- 4.- Una cantidad igual o mayor a 5% de linfocitos atípicos.
- 5.- Trombocitopenia <100 000/μl o una disminución de más del 20%.
- 6.- Elevación de aminotransferasas hepáticas > 2 veces el límite superior del valor normal. (14)

Detección en sangre

La respuesta humoral a la infección por CMV induce la producción de anticuerpos específicos. La IgM específica se detecta a las 2-4 semanas luego de la primo-infección y la IgG aparece posteriormente, de 6 a 8 semanas y puede persistir indefinidamente.

Ante la sospecha de primoinfección, la detección de IgM anti-CMV o la seroconversión para IgG en muestras pareadas permite afirmar un diagnóstico de infección reciente.

La serología continúa siendo una parte integral del manejo clínico de los pacientes candidatos a trasplante ya que permite identificar a donantes y receptores previamente infectados. Esto es fundamental durante la evaluación inicial de los pacientes para determinar su riesgo de infección y/o enfermedad pos-trasplante. (12)

PCR cuantitativa: siendo la prueba más importante para el diagnóstico de replicación viral y en la toma de decisiones para el tratamiento preventivo y el monitoreo de respuesta al tratamiento. Se realiza mediante PCR en tiempo real, que proporciona una mejor precisión y respuesta rápida. (16)

Prevención

Puede llevarse a cabo con dos estrategias:

La profilaxis y el tratamiento preventivo, siendo éste el más utilizado actualmente.

La profilaxis consiste en el uso de ganciclovir IV desde el injerto o desde el día +10 post TCPH, hasta el día +100 a todos los trasplantados CMV R+ o D+.

Para el tratamiento preventivo, se realiza monitoreo semanal o, en pacientes de muy alto riesgo, dos veces por semana desde el injerto hasta el día +100. Dado que las técnicas moleculares son las más sensibles, se emplean de preferencia en la actualidad, en especial la carga viral plasmática.

El tratamiento preventivo consiste en una fase de inducción con ganciclovir IV por 7 a 14 días, seguido por una fase de mantenimiento hasta negativizar las pruebas de replicación viral.

Los puntos de corte para indicar tratamiento varían según el periodo post TCPH, la magnitud de la inmunosupresión. Respecto a la carga viral plasmática, siempre iniciar tratamiento con > 1000 copias/ml. No obstante,

algunos expertos recomiendan comenzar tratamiento con >100 a >500 copias cuando la inmunosupresión es grave.

Hasta ahora, el Ganciclovir IV ha sido aprobado para uso en profilaxis y tratamiento preventivo.

El esquema de tratamiento de la enfermedad varía según el órgano afectado. La recurrencia puede observarse hasta en el 30% de los pacientes que continúan gravemente inmunodeprimidos. Por esta razón, estos pacientes pueden beneficiarse con profilaxis secundaria hasta que la inmunodepresión pueda ser reducida. (12)

Tratamiento

El ganciclovir y el foscarnet son efectivos contra CMV, aunque presentan efectos adversos graves. El ganciclovir es la droga de elección.

Es un análogo de la desoxiguanosina, similar al aciclovir, pero difiere por la presencia de un grupo hidroximetilo. Es efectivo en las infecciones activas por CMV en pacientes con trasplante o con VIH/SIDA.

Además de estos dos antivirales, el valganciclovir y el cidofovir son también opciones terapéuticas. Considerándose análogos de guanosina. (12)

El primer paso de su mecanismo de acción es la fosforilación por la cinasa viral codificada en el gen UL97, posterior a esto el monofosfato es convertido a di y trifosfato por las cinasas de la célula, ya fosforilado inhibe la síntesis viral por una inhibición competitiva de las polimerasas de DNA víricas incorporándose al ADN vírico finalizando su elongación. (17)

El efecto adverso más importante del ganciclovir es la depresión de la médula ósea, siendo más importante la neutropenia, y también cabe citar la neurotoxicidad, la erupción cutánea y la anemia.

Para que el ganciclovir actúe se requiere de la fosforilación inicial por una fosfotransferasa viral codificada por el gen UL97.

El foscarnet es otra alternativa, aunque es nefrotóxico. Esta droga no requiere de una fosforilación previa y bloquea la DNA polimerasa viral. (12)

Resistencia a antivirales

Se ha documentado que la incidencia de la resistencia generalmente se asocia con exposición prolongada previa de al menos seis semanas a los medicamentos antivirales. Se sospecha resistencia a medicamentos antivirales cuando la viremia por CMV no mejora después de dos semanas de tratamiento antiviral apropiado. (18)

Dos son los genes involucrados en la resistencia a ganciclovir, el UL 97 que codifica para la fosfotransferasa, que fosforila y activa al ganciclovir y el UL54 para la DNA polimerasa viral.

Las mutaciones más frecuentes en el gen UL97 están en los codones 460, 520, 591, 595 y 607. Existen siete mutaciones comunes de UL97 que representan más del 80% de las cepas resistente a ganciclovir, mientras que las mutaciones de UL54 se asocian a resistencias a foscarnet y cidofovir. (18)

La resistencia a foscarnet se produce por mutaciones en la DNA polimerasa viral y también dan resistencia para el ganciclovir.

Las mutaciones suelen aparecer dentro de los tres meses de tratamiento con ganciclovir y se mantienen estables por largos periodos. (12)

Pregunta de investigación.

Cuáles son los factores de riesgo asociados a la presencia de infección y recurrencia por CMV en pacientes pediátricos post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de la Unidad de Trasplantes de Médula ósea del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Justificación.

La infección por citomegalovirus (CMV) es una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), cuyos factores de riesgo para reactivación se encuentran poco conocidos en pediatría.

El conocer los factores de riesgo de la reactivación de CMV, podría minimizar el riesgo de recurrencia, previniendo y tratando oportunamente la infección por este virus.

Objetivo primario.

Determinar los factores de riesgo para la infección y recurrencia de CMV en los primeros 100 días post TCPH en pacientes de la Unidad de Trasplantes de Médula ósea del Hospital Infantil de México Federico Gómez (UTMO-HIMFG).

Objetivos secundarios.

Describir la incidencia de infección y recurrencia de CMV en TCPH.

Describir el periodo post TCPH en que son más frecuentes las reactivaciones.

Describir las complicaciones y mortalidad de la infección y recurrencia de CMV.

Hipótesis.

La presencia de enfermedad injerto contra hospedero y el estado serológico del donador serán los factores de riesgo más importantes asociados a la presencia de infección por citomegalovirus en los primeros 100 días post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Metodología (material y métodos).

- Diseño de estudio: Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico.
- Población objeto de estudio: Pacientes pediátricos de 6 meses a 18 años de edad con TCPH del 2014 al 2020.
- Lugar de estudio: Unidad de Trasplantes de Médula ósea del Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos entre 6 meses a 18 años de edad post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, que hayan presentado infección o recurrencia por citomegalovirus.
- Criterios de exclusión: Expedientes con información incompleta que no contengan las variables de estudio.
- Tamaño de la muestra: Muestreo no probabilístico por conveniencia.
- Descripción del procedimiento de observación:

Se elaboró una hoja de recolección de datos (ver anexo) que incluye las variables de estudio.

Se solicitó en archivo clínico la base de datos para el periodo y la población de interés.

Se identificaron los pacientes que cumplen los criterios de inclusión.

Se aplicó la recolección de datos de estos pacientes en los expedientes clínicos.

Se realizó un análisis estadístico de los datos recolectados.

- **Análisis y métodos estadísticos.**

Para el análisis estadístico se realizará estadística descriptiva y estadística inferencial con cálculo de OR con tablas de contingencia. Para los factores de riesgo significativos se realizará un análisis multivariado.

- **Consideraciones éticas.**

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios éticos establecidos en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la información fue de carácter confidencial, sin utilizar nombres propios que contenían los expedientes elegidos. La aplicación del instrumento para este estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Infantil de México Federico Gómez, específicamente en el área de archivo clínico.

Por tratarse de un estudio de tipo observacional, sin ningún tipo de intervención, no se requirió de consentimiento informado.

• Descripción de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Carga viral por PCR de CMV	Determinación del número de copias virales /ml	Se consideró positiva una determinación mayor a 500 copias/ml	Cualitativa, dicotómica	Positiva/Negativa
Infección por CMV	Presencia de síntomas con viriones, antígenos o ácido nucleico del CMV detectables pero sin signos de enfermedad de los órganos blanco del CMV	Presencia de fiebre con o sin supresión de la médula ósea, con carga viral por PCR positiva para CMV, pero sin daño a órgano blanco	Cualitativa, dicotómica	Si /No
Recurrencia por CMV	Nueva infección por CMV en un paciente con evidencia previa de infección por CMV	Infección por CMV en un paciente con evidencia previa de infección por CMV en el que no se ha detectado el virus durante al menos 4 semanas	Cualitativa, dicotómica	Si/ No
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años/meses
Sexo	Conjuntos de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer	Condición orgánica del receptor que distingue como masculino o femenino	Cualitativa, dicotómica	Masculino/ Femenino
Diagnóstico de base	Patología susceptible a ser trasplantada	Enfermedad que presentó el paciente previo al TCPH	Cualitativa, nominal	
Tipo de trasplante	Sitio de procedencia de las células	Sitio de procedencia de las CPH del	Cualitativa, dicotómica	Autólogo/ Alogénico

	progenitoras hematopoyéticas	propio paciente (autólogo) o del donador relacionado o no relacionado (allogénico)		
Fuente de células hematopoyéticas	Lugar de obtención de las células madre hematopoyéticas	Lugar de obtención de las células madre hematopoyéticas como médula ósea, cordón umbilical o sangre periférica	Cualitativa, nominal	Sangre periférica, cordón umbilical, médula ósea
Acondicionamiento	Intensidad de la preparación para el TCPH	Intensidad de la preparación para el TCPH mediante aplicación de quimioterapia asociada o no a radioterapia previo al TCPH	Cualitativa, dicotómica	Mieloablativo/intensidad reducida
Periodo post trasplante	Días transcurridos posterior al trasplante	Periodo posterior al TCPH: Fase temprana (del día 0 al día 30); fase intermedia (del día 31 al día 100); y fase tardía (desde el día 101 hasta el final del primer año)	Cuantitativa continua	0-30 31-100 >101
Profilaxis contra EICH	Terapia que se utiliza para prevenir la presencia de EICH	Uso de medicamentos inmunosupresores posterior a trasplante o depleción de linfocitos de la médula ósea del donador	Cualitativa, dicotómica	Si/No
Tipo de EICH	Manifestaciones clínicas que se presentan de forma temprana tras el TCPH, en los primeros 100 días afectando algunos órganos	Signos y síntomas presentados dentro de los primeros 100 días posterior al trasplante que afecten piel (cutáneo),	Cualitativa, nominal	Cutáneo/pulmonar/GI/Hepático

	diana.	pulmón (pulmonar), intestinos (gastro intestinal) o hígado (hepático)		
Presencia de EICH	Afección que se produce cuando las células madre de un donador provoca una tormenta de citocinas que ocasiona daño tisular a múltiples tejidos del hospedero	Presencia o ausencia de datos que apoyen el diagnóstico de EICH	Cualitativa, dicotómica	Si /No
Tratamiento EICH	Uso de medicamentos para aliviar los síntomas o curar la enfermedad injerto contra hospedero mediante inmunosupresión	Empleo de corticoesteroides o globulina antitimocito para tratamiento de EICH	Cualitativa, dicotómica	Si /No
Profilaxis CMV	Administración de un agente antiviral en todos los pacientes de riesgo	Administración de Aciclovir previo a trasplante en pacientes de riesgo para CMV bajo, intermedio o alto	Cualitativa, dicotómica	Si/No
Terapia anticipada contra CMV	Terapia preventiva que consiste en la detección de replicación viral asintomática (infección) a fin de poder tratarla satisfactoriamente y evitar que se torne sintomática (enfermedad)	Terapia preventiva que consiste en la detección de CMV a fin de poder tratar la infección y evitar que se torne en enfermedad	Cualitativa, dicotómica	Si/No
Riesgo para CMV	Riesgo de infección o enfermedad por CMV dependiendo del estado serológico	Riesgo Bajo: Receptor seronegativo y donador seropositivo Riesgo	Cualitativa, nominal	Bajo/ intermedio/ Alto

	del donador y del receptor	Intermedio: Receptor y donador seropositivos Riesgo Alto: Receptor seropositivo y donador seronegativo		
Serología donador	Presencia de anticuerpos séricos de tipo IgM e IgG contra CMV en el donador	Presencia de anticuerpos IgM e IgG contra CMV determinada mediante ELISA en el donador de CPH	Cualitativa, dicotómica	Positiva/Negativa
Serología receptor	Presencia de anticuerpos séricos de tipo IgM e IgG contra CMV en el receptor	Presencia de anticuerpos IgM e IgG contra CMV determinada mediante ELISA en el receptor de CPH	Cualitativa, dicotómica	Positiva/Negativa
Tratamiento para CMV	Uso de antiviral para aliviar los síntomas o curar la enfermedad contra CMV	Uso de Ganciclovir para negativizar la carga viral contra CMV	Cualitativa, dicotómica	Si/No
Daño órgano blanco por CMV	Paciente con síntomas y/o signos del órgano afectado más la detección del CMV por biopsia o muestras de otros procedimientos invasivos	Detección de CMV por biopsia en intestino, encéfalo o examen oftalmológico con hallazgos de retinitis	Cualitativa Nominal	Enteritis Retinitis Encefalitis
Desenlace	Referido como el efecto de una actividad, situación o proceso.	Definiendo vivo como presencia de funciones vitales y muerte como cese de las funciones vitales posterior al TCPH	Cualitativa, dicotómica	Vivo/Muerte

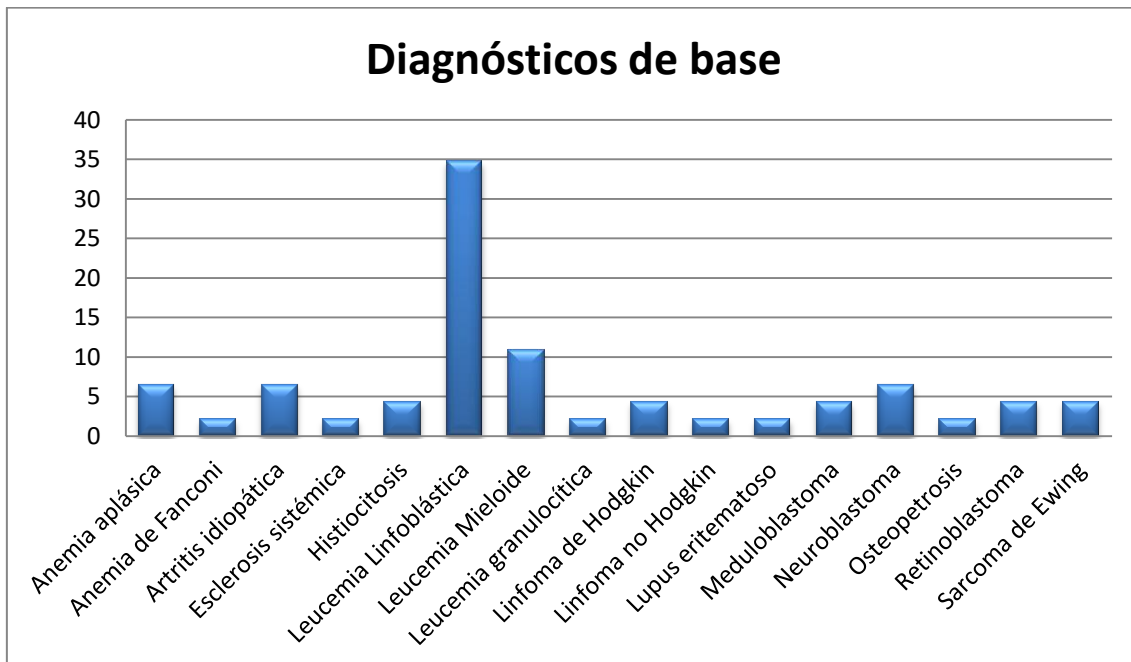
Resultados.

Se identificaron a todos los pacientes pediátricos entre 6 meses a 18 años de edad post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, en un periodo del 2014 al 2020, de los cuales 46 cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyó 1 paciente, el cual entró a protocolo sin embargo no se logró trasplantar a pesar de cosecha celular.

Características demográficas

De la población estudiada, el sexo masculino fue el predominante, siendo del 56.5% (26), mientras que el 43.4% (20) fueron del sexo femenino. La edad promedio fue de 9.1 años, con una desviación estándar (DE) 5.14 años, mínimo 1 año y máximo 18 años.

En la gráfica 1, se muestran los diagnósticos de base más frecuentes, siendo la Leucemia Linfoblástica la más frecuente en el 34.7% (16), seguidos de Leucemia Mieloide en el 10.87% (5) y anemia aplásica, artritis idiopática y neuroblastoma con el 6.5% (3).



Gráfica 1. Diagnósticos de base

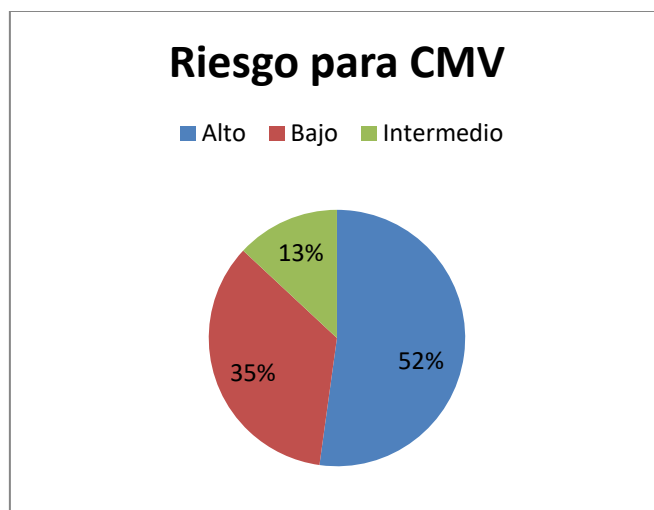
Entre los tipos de trasplante, el tipo alogénico fue el más frecuente, en el 41.3% (19), mientras que el autólogo correspondió al 34.7% (16) y el haploidéntico en el 23.9% (11).

La fuente celular más empleada para el trasplante correspondió a sangre periférica, siendo de 30/33 pacientes (90.9%).

De los 46 trasplantes reportados, se realizaron 33 trasplantes con incompatibilidad, siendo del 71.7% (33).

En cuanto a la serología para CMV del donador, reportado en este trabajo, se describe positivo para IgG en 24/29 (82.7%). Mientras que la IgG para CMV del receptor fue de 8/13 (61.5%) positiva.

En la gráfica 2, se muestra el riesgo para infección y recurrencia por CMV, predominando el riesgo alto de 12/23 (52.17%).



Gráfica 2. Riesgo para CMV

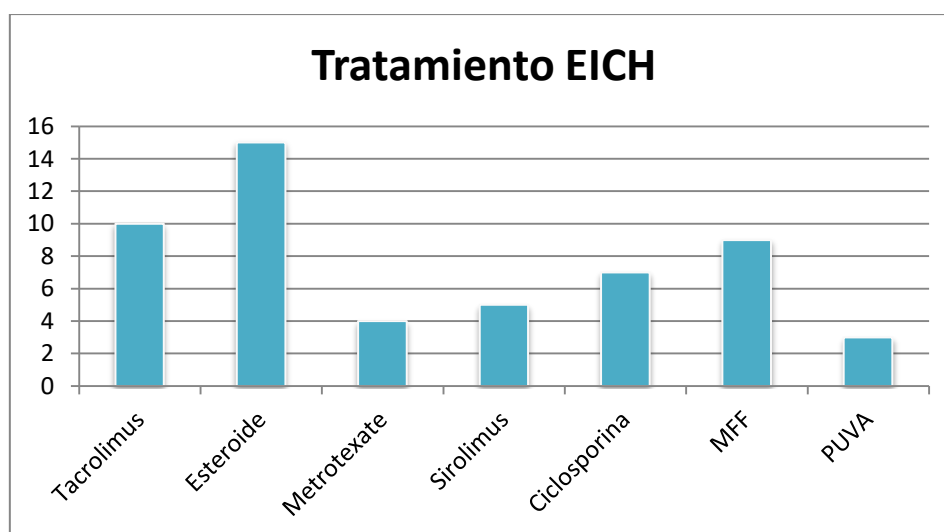
El acondicionamiento más utilizado por orden de frecuencia fue el mieloablatoivo con 34/38 (89.4%). Los siguientes esquemas utilizados fueron Radioterapia corporal total 15/38 (39.4%), depleción de células T 8/37 (21.62%) y Timogobulina 5/36 (13.89%).

Enfermedad Injerto contra hospedero

27 pacientes de 28 que recibieron profilaxis contra la EICH, es decir el 96.43%, 67.8% (19) recibieron profilaxis con ciclosporina, 46.4% (13) con metrotexate, 39.9% (11) con micofenolato y tacrolimus, y el 14.2% (4) con esteroide.

En cuanto a su manifestación, ésta se presentó en 19/28 trasplantes (67.86%), siendo la presentación hepática y cutánea las más frecuentes, desarrolladas en 14 de los 28 trasplantes (50%), seguido del EICH pulmonar e intestinal en 3 pacientes (10.79%).

El tratamiento de la EICH se documentó en el expediente en 18 de los 28 pacientes (64.2%) que la presentaron. En la gráfica 3, se describe el tratamiento utilizado, tratada con mayor frecuencia por esteroide 15/28 (53.5%).



Gráfica 3. Tratamiento EICH

Citomegalovirus

En cuanto a la infección por CMV, de los 46 pacientes, el 15.2% (7) presentó la enfermedad. La mediana de la carga viral en sangre fue de 8,814 copias/ml, con una DE 15,271 copias/ml, mínimo 1,011 copias/ml y máximo 40,753 copias/ml.

Para la carga viral en plasma, se obtuvo una mediana de 7,427 copias/ml, con DE 9,359 copias/ml, mínima 662 copias/ml y máximo 23,292 copias/ml.

La mediana de la viremia fue de 13.5 días (DE 13.1 días, mínimo 6 días, máximo 34 días).

La recurrencia se presentó en 5/45 pacientes (11.11%), presentando uno de los pacientes hasta 6 recurrencias, egresándose con Valganciclovir como tratamiento profiláctico.

La mortalidad reportada fue de 23.9%(11). Siendo por causas no asociadas al CMV.

Factores de riesgo para infección y recurrencia de infección por CMV

Se buscaron los factores de riesgo asociados a infección (Tabla 1) y recurrencia (Tabla 2) por CMV, los cuales se presentan a continuación.

	Sin infección por CMV	Infección por CMV	p
Haploidéntico			0.75
No	30 (85.71%)	5 (14.29%)	
Si	9 (81.82%)	2 (18.18%)	
Incompatibilidad			0.98
No	28 (84.85%)	5 (15.15%)	
Si	11 (84.62%)	2 (15.38%)	
Fuente celular			0.03
Sangre periférica	29 (96.67%)	1 (3.33%)	
Médula ósea	2 (66.67%)	1 (33.33%)	
Riesgo alto CMV			0.94
No	10 (90.91%)	1 (9.09%)	
Si	11 (91.67%)	1 (8.33%)	
Radioterapia			0.97
No	20 (86.96%)	3 (13.04%)	
Si	13 (86.67%)	2 (13.33%)	
Mieloablatoivo			0.41
No	4 (100%)	0 (0%)	
Si	29 (85.29%)	5 (14.71%)	
Timoglobulina			0.49
No	28 (90.32%)	3 (9.68%)	
Si	4 (80%)	1 (20%)	
Depleción células T			0.26
No	25 (86.21%)	4 (13.79%)	
Si	8 (100%)	0 (0%)	
EICH			0.52
No	8 (88.89%)	1 (11.11%)	
Si	15 (78.95%)	4 (21.05%)	
Tratamiento EICH			0.41
No	9 (90%)	1 (10%)	
Si	14 (77.78%)	4 (22.22%)	

Tratamiento EICH Esteroides			0.19
No	12 (92.31%)	1 (7.69%)	
SI	11 (73.33%)	4 (26.67%)	
Tratamiento EICH Tacrolimus			0.23
No	15 (88.24%)	2 (11.76%)	
SI	7 (70%)	3 (30%)	
Tratamiento EICH Metrotexate			0.001
No	22 (91.67%)	2 (8.33%)	
SI	1 (25%)	3 (75%)	
Tratamiento EICH Sirolimus			<0.001
No	22 (96.65%)	1 (4.35%)	
SI	1 (20%)	4 (80%)	
Tratamiento EICH Ciclosporina			0.77
No	17 (80.95%)	4 (19.05%)	
SI	6 (85.71%)	1 (14.29%)	

Tabla 1. Factores de riesgo para infección por CMV

Recurrencia de CMV

	Sin recurrencia por CMV	Recurrencia por CMV	p
Haploidéntico			0.39
No	31 (91.18%)	3 (8.82%)	
Si	9 (81.82%)	2 (18.18%)	
Incompatibilidad			0.56
No	29 (90.62%)	3 (9.38%)	
Si	11 (84.62%)	2 (15.38%)	
Fuente celular			0.001
Sangre periférica	30 (100%)	0 (0%)	
Médula ósea	2 (66.67%)	1 (33.33%)	
Riesgo alto CMV			0.32
No	11 (100%)	0 (0%)	
Si	11 (91.67%)	1 (8.33%)	
Radioterapia			0.86
No	21 (91.30%)	2 (8.70%)	
Si	13 (92.86%)	1 (7.14%)	
Mieloablativo			0.52
No	4 (100%)	0 (0%)	
SI	30 (90.91%)	3 (9.09%)	
EICH			0.52
No	8 (88.89%)	1 (11.11%)	
SI	15 (78.95%)	4 (21.05%)	
Tratamiento EICH			0.41
No	9 (90%)	1 (10%)	
SI	14 (77.78%)	4 (22.22%)	
Tratamiento EICH			0.19

Esteroides			
No	12 (92.31%)	1 (7.69%)	
SI	11 (73.33%)	4 (26.67%)	
Tratamiento EICH Tacrolimus			0.23
No	15 (88.24%)	2 (11.76%)	
SI	7 (70%)	3 (30%)	
Tratamiento EICH Metrotexate			0.001
No	22 (91.67%)	2 (8.33%)	
SI	1 (25%)	3 (75%)	
Tratamiento EICH Sirolimus			< 0.001
No	22 (96.65%)	1 (4.35%)	
SI	1 (20%)	4 (80%)	
Tratamiento EICH Ciclosporina			0.77
No	17 (80.95%)	4 (19.05%)	
SI	6 (85.71%)	1 (14.29%)	

Tabla 2. Factores de riesgo para recurrencia de infección por CMV

Discusión.

La infección por citomegalovirus, es una importante causa de morbi-mortalidad, aumentando el riesgo en aquellos pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.

En este estudio, la prevalencia de infección por CMV fue del 15%, similar a lo reportado en otros estudios que van de un rango de entre el 15 y el 30%. Se observó más frecuentemente en pacientes con trasplante alogénico (41%), lo cual también concuerda con lo reportado en la literatura, aumentando aún más el riesgo al no ser de donador relacionado, sin embargo no se demostró en este estudio diferencia significativa entre ambos grupos.

Dentro de los factores de riesgo más importantes asociados a la presencia de infección por CMV, se encuentran la presencia de EICH y el estado serológico tanto del donador como del receptor, así como el régimen de acondicionamiento e intensidad de inmunosupresión. Comparando estos datos con la población de estudio, se encontró que con el tratamiento esteroideo para la EICH, demostró una tendencia a aumentar el riesgo tanto de infección como para reactivación de CMV, así como la presencia de la EICH.

Llamó la atención la fuente celular del trasplante, ya que la sangre periférica pareciera ser un factor protector para no desarrollar infección o reactivación por CMV, con una p significativa ($p = 0.001$). El empleo de la sangre de cordón umbilical como fuente celular para el trasplante, se ha reportado como un factor asociado para infecciones por CMV debido a que el tiempo del injerto se prolonga hasta 3 a 4 semanas; sin embargo dado que en nuestro estudio no identificamos dicha fuente celular, no pudimos hacer el análisis de este factor de riesgo.

Así como el tratamiento farmacológico con Sirolimus y Metrotexate durante el tratamiento para la EICH, resultando también protectoras y significativas para este estudio.

La resolución de la infección por CMV fue adecuada en todos los pacientes, sin demostrarse daño a órgano blanco, lo cual evidencia la importancia de una terapia anticipada con escrutinio semanal de cargas virales para CMV para identificar de forma temprana la reactivación, y dar un tratamiento temprano. Llama la atención que a excepción de un paciente, el resto de pacientes con infección por CMV tuvieron más de una reactivación, sin llevarlos a manifestar daño a órgano blanco, dado que la viremia se controló y negativizó de forma temprana. En el paciente con 6 reactivaciones, se observaron cargas virales elevadas, persistentes motivo por el cual se indicó la profilaxis. En este paciente, a pesar de las viremias, no se consideró la presencia de mutaciones en CMV debido a que disminuían (aunque de forma lenta) y a que durante esos eventos de reactivación se encontraba en un grado intenso de inmunosupresión con un EICH descontrolado, que incluso requirió de 2da línea de tratamiento para la misma.

Conforme a lo esperado, la enfermedad por CMV no es una causa frecuente de mortalidad, y en nuestra población el desenlace fue favorable.

Conclusiones.

La prevalencia de infección por citomegalovirus en pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue del 15.2%.

Los factores de riesgo más importantes en la población estudiada fueron el acondicionamiento previo al trasplante, siendo la mieloablación la más relacionada. Así como la presencia de enfermedad de injerto contra huésped.

Dentro de los pacientes que presentaron recurrencia, 1 de ellos presentó 6 recurrencias, teniendo como factor de riesgo la presencia de EICH crónico, con afección cutánea, pulmonar, hepática e intestinal.

El tratamiento de la EICH con Sirolimus y metrotexate parecieran ser factores protectores para no desarrollar infección o reactivación por CMV.

El conocer los factores de riesgo de la reactivación de CMV, podrían minimizar el riesgo de recurrencia, previniendo y tratando oportunamente la infección por este virus.

• **Referencias Bibliográficas.**

1. (Real Academia Española) (2020). Diccionario de la lengua española. (23.a ed.) Madrid, España.
2. Ley General de Salud DOF 04-06-2014
3. Gaytán Morales, Félix. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Pediatría. Gaceta Mexicana de Oncología. 2013;12 (3):174-181
4. Gyurkocza et al. Allogenic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert Rev Hematol. 2010 Junio; 3(3): 285-299
5. Lorenz E, Uphoff D, Reid Tr, et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. J Natl Cancer Inst 1951;12:197-201.
6. Lindley DL, Odell TT Jr, Taushe FG. Implantation of functional erythropoietin elements following total-body irradiation. Proc Soc Ex Biol Med 1955;90:512-515.
7. Mathé G, Jammet H, Pendic B, et al. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés a hautes dose accidentellement. Rev Fr Etudes Clin Biol 1959;4:226-238.
8. Thomas ED, Buckner CD, Storb R, et al. Aplastic anemia treated by marrow transplantation. Lancet 1972;1:284-289.
9. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968 ii:1366-1369.
10. Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet 1968;ii:1364-1346.
11. Thomas ED, Bryant JI, Buckner CD, et al. Allogenic marrow grafting using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. Trans Assoc Am Physicians 1971;84:248-261.
12. Carballal et al. Virología Médica. Corpus Editorial, 2014. Capítulo 23. Citomegalovirus humano. Pp 404-414

13. Crumpacker II CS. Citomegalovirus. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Vol. 2. 8ª ed. España: Elsevier; 2015. P. 1825-1841
14. Dzienzic et al. Risk factors for citomegalovirus infection after allogenic hematopoietic cell transplantation in malignancies: proposal for classification. Anticancer Res 2017;37: 6551-6556
15. Ljungmanet et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. Clin Infect Dis 2016; 64(1):87-91
16. Azevedo et al. Cytomegalovirus infection in trasplant recipients. Clinics 2015;70 (7): 515-523
17. Chaer et al. How I treat resistant citomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood 2016; 128(23): 2624-2633
18. Maffini et al. Treatmente of CMV Infection after allogeneic Hematopoietic Stem Cell transplantation. Expert Review of Hematology 2016:1-18

• **Limitaciones del estudio.**

Al ser un estudio retrospectivo, no enfrentamos a la limitante de no contar con todos los expedientes de los pacientes, sobre todo de los más antiguos y de los que han llegado a fallecer. Además de esto, dada la gran cantidad de tomos de expediente clínico por sujeto, en ocasiones no se contaba con todos los tomos del evento del trasplante. Todo esto, pudo haber disminuido el número de sujetos con reactivación por CMV.

• **Anexos.**

Tabla de Recolección de Datos.

1.-Paciente										
Nombre	Registro		Edad	Sexo	F	M				
Fecha de ingreso	Fecha de egreso		Desenlace	Vivo	Muerto	Fecha de defunción	Causa defunción			
2.- Datos del trasplante										
Tipo de trasplante	autólogo	allogénico	haploidéntico							
Fuente de trasplante	sangre periférica		cordón umbilical		médula ósea					
Tipo de donador	relacionado (parentesco)		no relacionado		haploidéntico					
Fecha de trasplante			Fecha de injerto							
3.-Estatus Pre-trasplante para CMV										
Serologías del donador	IgG	"+"	"-"							
Serologías del receptor	IgG	"+"	"-"							
Riesgo para CMV	bajo	intermedio	alto							
4.- Acondicionamiento										
Regimen de acondicionamiento	Mieloablatoivo		Intensidad reducida /		Depleción de células T		Radiación			
Tipo de acondicionamiento	Basado en TBI (irradiación corporal total)				Quimioterapia					
5.- Profilaxis anti-infecciosa vs CMV										
ó			Terapia anticipada							
Si	No			Si	No					
Con qué medicamento		Dosis		Tiempo de inicio		-7	-1	Por cuánto tiempo		
6.- Profilaxis contra EICH (Enfermedad Injerto contra Huésped)										
Si	No									
Tipo de profilaxis	Sirolimus	Metrotexate	Ciclosporina		MMF	Prednisona	Intensidad de la inmunosupresión		alta	
Tipo de EICH	Cutáneo	Pulmonar	GI	Hepático	Dosis					baja
Presencia de EICH	Si	No	Agudo (<100 días)		Crónico (>100 días)					
Tratamiento del EICH	esteroides	Ciclosporina	MMF		Tacrolimus	Rituximab	Infliximab	Sirolimus		
7.- Infección por CMV										
Si	No									
Infección por CMV documentada										
Carga viral	PCR CMV	Positiva	Valor Plasma		Valor sérico		Fecha			
Periodo post trasplante que adquirió CMV			0-30 días							
			31-100 días							
			> 101 días							
8.-Recurrencia										
Si	No	Fecha								
Tiempo en el que se presentó recurrencia			días							
Número de recurrencias										
9.- Tratamiento para CMV										
Si	No									
Antiviral	Dosis		Por cuánto tiempo							