



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“FACTORES ASOCIADOS CON LA REACTIVACIÓN DE
CITOMEGALOVIRUS EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS
TRASPLANTADOS DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA”**

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. MARIA SAMMANTA ELIZABETH GARCÍA MUÑOZ

TUTOR:

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ



CIUDAD DE MÉXICO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

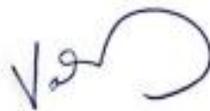
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**"FACTORES ASOCIADOS CON LA REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS
EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS TRASPLANTADOS DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA"**



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LEONOR PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
PROFESOR TITULAR DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS



DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASESOR METOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, referentes de la Infectología en México por todo el tiempo demostrarnos su excelencia y ser parte tan importante de nuestra formación. Siempre será para mí un honor haber sido parte del Instituto Nacional de Pediatría y de la máxima casa de estudios del país.

A mis tutores por todo el apoyo, son nuestro modelo a seguir.

A mi familia por ser la fuerza que me hace continuar todos los días.

A mi novio por estar presente en todo momento y ser siempre luz en mi vida.

A cada paciente del que aprendí algo, cada niño que con su agonía me mostró entereza y fortaleza, son ellos los que día a día de nuestra residencia nos inspiran a seguir adelante.

Y a Dios por darme la oportunidad de ver convertidos en realidad mis más grandes sueños.

ÍNDICE

I.	RESUMEN ESTRUCTURADO.....	1
II.	MARCO TEÓRICO.....	2
	a. Introducción.....	2
	b. Antecedentes.....	3
	c. Epidemiología.....	5
	d. Factores asociados con la reactivación del CMV posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	7
	e. Estratificación del riesgo de infección por CMV.....	10
	f. Tipos de trasplante.....	10
	g. Fisiopatología y cuadro clínico.....	11
	h. Diagnóstico.....	13
	i. Tratamiento.....	14
	j. Prevención.....	16
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
V.	JUSTIFICACIÓN.....	17
VI.	HIPÓTESIS.....	18
	a. Primaria.....	18
	b. Secundaria.....	18
VII.	OBJETIVOS.....	18
	a. General.....	18
	b. Específicos.....	18
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
	a. Diseño de estudio.....	19
	b. Población objetivo.....	19
	c. Población elegible.....	19
	d. Criterios de selección.....	19
	e. Ubicación del estudio.....	19

IX.	METODOLOGÍA.....	20
	a. Definición operacional de las variables.....	20
	b. Recursos materiales y humanos.....	21
	c. Cálculo de tamaño de la muestra.....	21
	d. Análisis estadístico.....	22
	e. Aspectos éticos.....	22
X.	RESULTADOS.....	23
	a. Modelo predictivo de regresión logística binomial.....	33
XI.	DISCUSIÓN.....	35
XII.	CONCLUSIÓN.....	37
XIII.	REFERENCIAS.....	38
XIV.	ANEXOS.....	41
	a. Cronograma de actividades.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cronología de las principales infecciones posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	4
Figura 2. Distribución por sexo.....	23
Figura 3. Distribución por edad.....	24
Figura 4. Enfermedad de base de los pacientes sometidos a TCPH.....	25
Figura 5. Estado serológico para CMV del donador de células progenitoras hematopoyéticas.....	26
Figura 6. Origen de las células progenitoras hematopoyéticas.....	28
Figura 7. Desenlace fatal (muerte) en los pacientes sometidos a TCPH.....	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de riesgo de infección por CMV	5
Tabla 2. Factores de riesgo de infección o reactivación por CMV.....	8
Tabla 3. Esquema de profilaxis y tratamiento en infección por CMV.....	15
Tabla 4. Distribución por sexo.....	23
Tabla 5. Pacientes con infección por CMV.....	24
Tabla 6. Estado serológico del receptor previo al trasplante.....	24
Tabla 7. Uso de ganciclovir profiláctico.....	24
Tabla 8. Diagnóstico de base por el cual se realizó el TCPH.....	25
Tabla 9. Proporción de pacientes según riesgo de reactivación en base al estado serológico del receptor y donador.....	26
Tabla 10. Tipo de trasplante.....	27
Tabla 11. Donador de células progenitoras hematopoyéticas.....	27
Tabla 12. Fase del TCPH donde se presentó la infección por CMV.....	28
Tabla 13. Manifestaciones clínicas de la infección por CMV.....	28
Tabla 14. Exámenes de laboratorio alterados.....	29
Tabla 15. Uso de ganciclovir a dosis terapéutica.....	29
Tabla 16. Enfermedad de injerto contra huésped (EICH).....	29
Tabla 17. Localización del EICH.....	29
Tabla 18. Pacientes con infección por CMV que cursaron con EICH.....	30
Tabla 19. Falla al primer injerto de progenitores hematopoyéticos.....	30
Tabla 20. Pacientes con infección por CMV con pérdida del injerto.....	30
Tabla 21. Asociaciones bivariadas con Chi Cuadrada.....	32
Tabla 22. Resultado de pruebas de asociación (T).....	33
Tabla 23. Modelos de regresión logística binomial para Falla del injerto y Mortalidad.....	34

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un tratamiento prescrito para reconstituir el sistema hematopoyético. Someter a un paciente a este tipo de trasplante implica un riesgo mayor de infecciones.

La infección por citomegalovirus (CMV) se caracteriza por presentarse en los primeros 100 días posteriores al TCPH, siendo una etapa crucial y necesaria para establecer un seguimiento y, por tanto, la oportunidad de una terapia anticipada.

El control del CMV en el TCPH es probablemente el avance más importante en los últimos años, con un alto impacto en la sobrevida de estos pacientes.

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico. Se incluyeron 29 expedientes de pacientes menores a 18 años, los cuales fueron receptores de un TCPH en el período correspondiente a 5 años de 2017 a 2022 con seguimiento periódico de carga viral para CMV. Se detallaron las características epidemiológicas y variables relacionadas con la reactivación del virus posterior al trasplante y por medidas de tendencia central se realizó el análisis de los resultados utilizando el paquete estadístico SPSS.

Resultados: De los 29 expedientes que se revisaron se encontró que la edad media de los pacientes sometidos a TCPH fue de 107 meses (8.9 años), de los cuales el 69% (n=20) pertenecía al sexo masculino y el 31% (n=9) al sexo femenino. El 13.8% de la población presentó infección por CMV. El estado serológico positivo para CMV del receptor previo al trasplante estuvo presente en un 34.5%. La causa del trasplante en su mayoría fue Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Síndrome de Wiskott-Aldrich. EL 44.8% recibió un trasplante alogénico de donador vivo relacionado. En cuanto a la proporción de riesgo en base a la serología, la mayoría fue de riesgo bajo (R-, D+) en 65.5%. El 75% de los pacientes con infección fueron diagnosticados en la fase 2 del TCPH, cursando con trombocitopenia por laboratorio y sangrado como única manifestación clínica. En base al análisis comparativo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre trombocitopenia y el riesgo de reactivación de CMV, así como entre la mortalidad y la presencia de EICH, destacando la localización gastrointestinal en mayor proporción. Encontramos que en los pacientes que tuvieron falla al injerto, la edad fue significativamente menor.

Discusión: El TCPH representa una opción curativa para pacientes con errores innatos en la inmunidad y enfermedades hematooncológicas; al ser el Instituto un centro de referencia a nivel nacional para este tipo de enfermedades es de suma importancia conocer que factores se asocian con la reactivación del CMV y realizar intervenciones para disminuir la morbimortalidad en estos pacientes. El monitoreo semanal de la carga viral para CMV en los pacientes trasplantados comenzando en el día 10 al día +100 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) es posible, ya que se cuenta con un laboratorio de biología molecular. Gracias a estos esfuerzos nuestros pacientes reciben un tratamiento temprano y eficaz que impacta ampliamente en su desenlace.

II. MARCO TEÓRICO

a. Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un tratamiento prescrito para reconstituir el sistema hematopoyético. Someter a un paciente a este tipo de trasplante implica un riesgo mayor de infecciones, inherentes al desequilibrio inmunológico de su enfermedad que se sinergiza por la administración de dosis altas de quimioterapia previas al proceso de trasplante (etapa de acondicionamiento), por lo que estos procesos infecciosos son un factor de riesgo que pone en peligro el éxito del trasplante y la vida del paciente. (1)

El proceso de reconstitución inmunológica después del TCPH se inicia con recuperación de la inmunidad innata, seguido de la recuperación del sistema inmunitario adaptativo. La recuperación de granulocitos, monocitos y células dendríticas marca el inicio de la recuperación celular y esto ocurre en las dos a tres semanas posteriores al trasplante según la fuente del mismo y la intensidad del esquema de acondicionamiento prescrito. A pesar de la recuperación temprana en la cuenta de neutrófilos, su función es óptima a partir del segundo mes postrasplante. (2)

Existen elementos propios del paciente y factores externos que determinan el riesgo de adquirir una infección posterior al trasplante. Entre los primeros intervienen factores que alteran el estado inmunológico del paciente, incluida la edad, la existencia de comorbilidades, el diagnóstico de base, así como los esquemas de tratamiento previamente recibidos, como la administración prolongada de esteroides. Otros factores que influyen en la aparición de infecciones son los relacionados con el trasplante en sí, principalmente los que intervienen en la reconstitución inmunitaria. El régimen de acondicionamiento, el tipo de donador, la fuente de progenitores hematopoyéticos, la manipulación de las células hematopoyéticas, la administración de tratamiento inmunosupresor y la existencia de enfermedad injerto contra huésped pueden predisponer a complicaciones infecciosas. (2)

b. Antecedentes

El TCPH ha sido en los últimos años una opción terapéutica curativa para pacientes con alteraciones hematológicas benignas o malignas. Las infecciones son causa importante de morbimortalidad, la etiología y el riesgo de infección varían en relación con la etapa post-trasplante en la que se presente. Las infecciones virales representan en particular un porcentaje significativo de morbimortalidad; dada la presencia de inmunosupresión prolongada incrementan el riesgo de infección, por lo que el tamizaje o evaluación anticipada de infecciones tanto en el receptor como en el donador es piedra angular, pues permite la identificación de posibles riesgos e implementación de estrategias preventivas.(3)

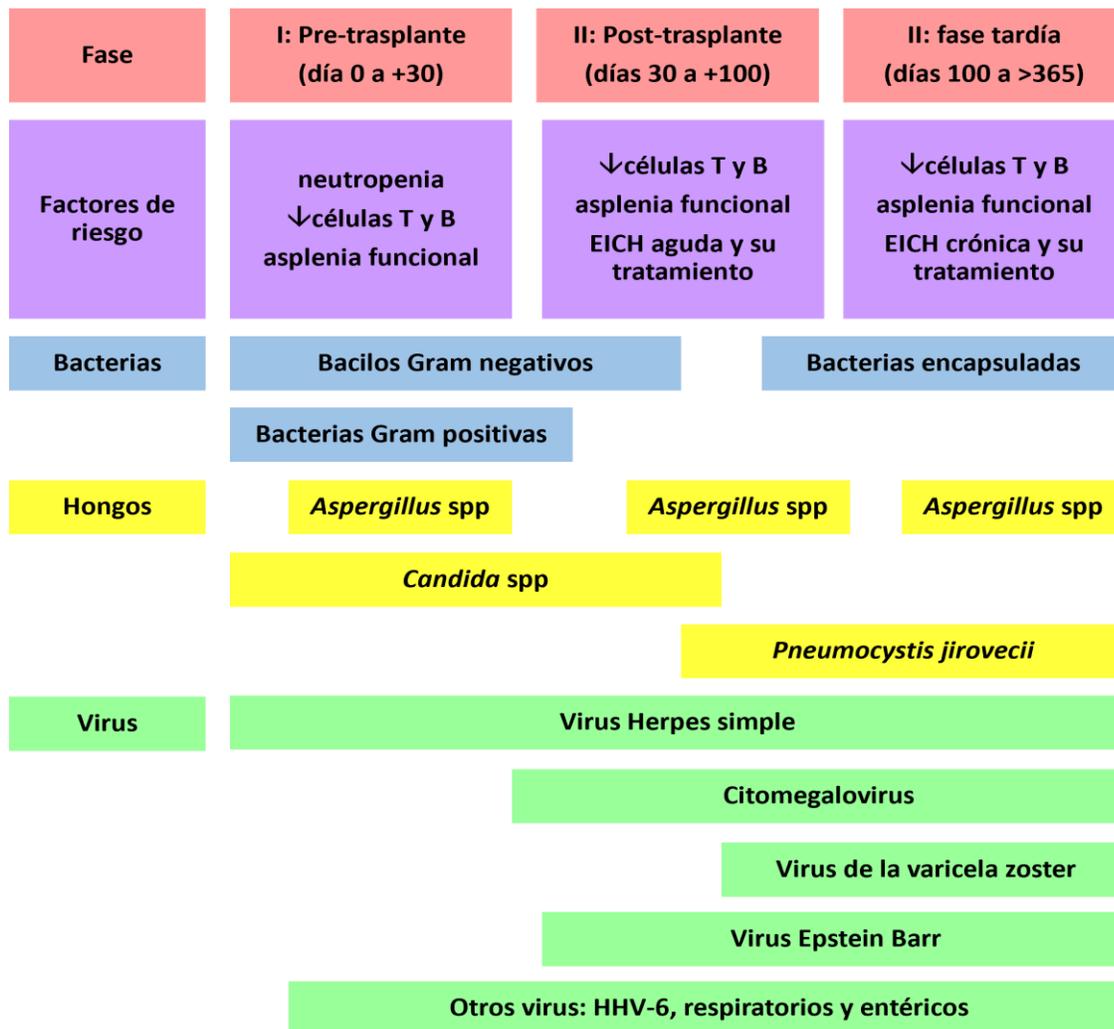
El citomegalovirus (CMV) se reconoce como una causa importante de morbilidad y mortalidad en los receptores de TCPH. (4)

Como virus de la Familia Herpesviridae comparte sus propiedades de amplia distribución mundial, su capacidad de transmisión a través de contacto directo con diferentes fluidos biológicos, entre otros, sangre, sus derivados y tejidos.

La infección se traduce en un síndrome febril entre la 4^a y 8^a semana post-trasplante, pero también se puede manifestar como leucopenia, trombocitopenia, o como enfermedad órgano específica: hígado, pulmón, intestino, retina, sistema nervioso central o con un conjunto de ellas, como enfermedad diseminada. (5)

En general, los receptores de TCP alogénicos están en riesgo de infección durante los tres períodos, mientras que los receptores de TCP autólogos suelen ser solo vulnerables a la infección durante los períodos posteriores al injerto pre e inmediato; además el riesgo de infección no se limita al período de granulocitopenia, sino que persiste de 6 a 12 meses después de la TCP autóloga y de 12 a 24 meses después de la TCP alogénica, hasta que se produce la recuperación inmune de las células B y T (figura 1). (6)

Figura 1. Cronología de las principales infecciones posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas



(Adaptado de Kenyon M, Babic A. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. 2018).

Los receptores que son seropositivos para CMV tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad por CMV después del trasplante. En especial cuando se administran injertos de donantes seronegativos para CMV debido a la falta de inmunidad específica para CMV transferida por el donante durante la reactivación del huésped del CMV latente endógeno. En consecuencia, los pacientes seropositivos para CMV deben ser monitoreados de cerca en búsqueda de la reactivación de CMV y para recibir profilaxis o terapia preventiva contra CMV (tabla 1).(7)

Tabla 1. Clasificación de riesgo de infección por CMV

Alto riesgo	D (-) R (+)
Riesgo intermedio	D (+)/ R (+)
Bajo riesgo	D (-)/ R (-), D (+)/R (-)

D (-) = Donador seronegativo para citomegalovirus, D (+) = Donador seropositivo para citomegalovirus, R (-) = Receptor seronegativo para citomegalovirus, R (+) = Receptor seropositivo para citomegalovirus

(Tomado de: Morayta A, Bonilla A, Martínez M, Ordoñez J, Miranda R, Gutiérrez S. Infección por citomegalovirus en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Latinoam Infectología Pediátrica [Internet]. 2018;31:76–9).

c. Epidemiología

La infección por CMV fue descrita como una causa importante de mortalidad relacionada en el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas desde su inicio en los años 70. (8)

En general, las infecciones representan la causa más importante en frecuencia y gravedad después de un TCPH y son la causa de muerte de aproximadamente 8% de los pacientes que reciben un trasplante autólogo y entre 17 y 20% de los que reciben trasplante alogénico. Se ha reportado una incidencia actual de enfermedad por CMV posterior al trasplante alogénico de 5-8%. Habitualmente la infección por CMV se asocia con alteración en la respuesta inmunitaria celular mediada por linfocitos T; sin embargo, la alteración en la respuesta humoral también influye en la existencia de la enfermedad. Se han documentado diferentes polimorfismos en receptores de interleucinas o agentes quimiotácticos que contribuyen a la fisiopatología del CMV. (2)

Más del 70% de los receptores de TCPH seropositivos para CMV exhiben niveles de ADN de CMV detectables dentro de los primeros 100 días posteriores al trasplante. La reactivación del CMV puede resultar en una enfermedad invasiva, con tasas de mortalidad de hasta el 60% en aquellos con neumonitis por CMV. (9)

El riesgo de reactivación en pacientes sometidos a TCPH alogénico es de alrededor de 50 a 80 % en los pacientes seropositivos para CMV que no reciben tratamiento antiviral profiláctico. Asimismo, el riesgo de infección primaria en receptores seronegativos de donadores seropositivos es de aproximadamente 30 a 40 %.(10)

La infección con CMV es una de las infecciones virales más difundidas en todo el mundo y puede afectar al humano desde su nacimiento. Los estudios epidemiológicos han reportado una amplia prevalencia de esta infección de manera universal, la cual en países desarrollados se reporta hasta en un 40% en niños y aumenta en la adolescencia para alcanzar un punto máximo de 85 a 87% en las edades de 30 a 40 años, mientras que, en países subdesarrollados, la cifra fluctúa entre 90 y 100% en cualquier etapa de la vida, lo que ilustra que esta variación depende de los patrones de transmisión, así como de los de higiene individual y social. El primer pico de seropositividad ocurre en la infancia temprana y resulta de la transmisión vertical y horizontal mediante ciertas secreciones, tales como las respiratorias. Un nuevo pico tiene lugar en adultos jóvenes, mayormente debido a la transmisión sexual. (11)

Datos de un estudio del Center for International Blood and Marrow Transplant de 9,469 pacientes trasplantados entre 2003 y 2010 confirmaron que la reactivación temprana del CMV permanece significativamente asociada con un aumento de mortalidad, sin variaciones a través del tiempo. (9)

El control del CMV en el TCPH es probablemente el avance más importante en los últimos años, con un alto impacto en la sobrevida de estos pacientes. Esto es debido fundamentalmente a los avances en la prevención por medios diagnósticos como la antigenemia y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desarrollados desde 1988 y la introducción de medicamentos antivirales como el ganciclovir y foscarnet.(10)

d. Factores asociados con la reactivación del CMV posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos

El virus del herpes humano 5, más conocido como CMV, infecta al 50-90% de la población adulta en todo el mundo y es la infección oportunista más común en los receptores de trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas, causando una morbilidad y mortalidad significativas. El genoma del CMV es el más grande entre los virus humanos conocidos (230 kb), y contiene 200 genes que codifican proteínas. Sin profilaxis, la reactivación del CMV se produce en hasta el 80% de los receptores de TCPH seropositivos para CMV y en el 30% de los receptores de TCPH seronegativos para CMV que reciben injertos de donantes seropositivos.(12)

Si bien la infección primaria suele ser asintomática en individuos inmunocompetentes, el virus establece una infección latente de por vida que nunca es eliminada por el sistema inmunológico del huésped. (13)

La reactivación de este agente se ha relacionado con estados de inmunosupresión, por lo que el TCPH constituye un factor de riesgo importante; sin embargo, pocos casos son causados por una exposición primaria al virus. Gran parte de los pacientes que reciben un TCPH o sus donadores tienen serología positiva para CMV, por lo que la reactivación del virus puede ocurrir en 60 a 70% de los casos. Los pacientes que reciben un TCPH alogénico y tienen serología positiva para CMV tienen mayor riesgo de reactivación viral cuando sus donadores son seronegativos. Esto se debe a que el injerto no cuenta con la respuesta celular apropiada dirigida contra CMV en caso de que exista una reactivación endógena en el receptor.(2)

El estado serológico del donante y del receptor es el principal factor de riesgo de reactivación del CMV. La reactivación del CMV es poco común después de un autotrasplante, excepto en el contexto de una depleción de células T. El riesgo es mayor entre los receptores de TCH alogénicos seropositivos (R +) que reciben injertos de donantes seronegativos (D -; sin inmunidad al CMV) y casi nulo en los receptores seronegativos (R -) de donantes seronegativos que reciben hemoderivados leucorreducidos. (12)

La reactivación se desarrolla en más del 60% de los receptores seropositivos para CMV (R +) y en aproximadamente el 10% de los receptores seronegativos (R-) trasplantados de donantes seropositivos (D +). (13)

Además de la serología positiva para CMV, otros factores para adquirir la infección son el trasplante alogénico, la edad avanzada, la depleción de linfocitos T, la administración de radiación corporal total y la existencia de enfermedad injerto contra huésped en tratamiento con esteroides (tabla 2). La depleción de linfocitos T y la existencia de enfermedad injerto contra huésped se asocian con manifestaciones más tardías (posterior a 100 días). (2)

La actividad de las citoquinas inflamatorias como inductores de la expresión génica MIE (región inmediata temprana) y la reactivación del CMV, puede tener importancia en el trasplante de órganos que se asocia con un estado de hiperinflamación. De hecho, uno de los primeros informes de reactivación del CMV in vitro se logró utilizando un cóctel de citoquinas liberadas de las células T estimuladas alogénicamente. En consecuencia, se plantea la hipótesis de que la señalización asociada a inflamación es un factor clave de la reactivación. El hecho de que el CMV haya desarrollado mecanismos para modular la señalización de la célula huésped durante la latencia y la reactivación sería consistente con esto. Es importante destacar que en muchos escenarios de inmunosupresión hay un estado inflamatorio concomitante impulsado por coinfecciones o respuestas alogénicas de células T que exacerban la situación debido a que la inflamación asociada tiene roles provirales en la replicación. (14)

Tabla 2. Factores de riesgo de infección o reactivación por CMV

Infección previa por CMV en el Donador/Receptor

Uso de altas dosis de corticoesteroide

Depleción de células T

Enfermedad de injerto contra huésped agudo o crónico

Neoplasia hematológica

Régimen mieloablativo empleado en la fase de acondicionamiento

Depleción de CD34+ (linfopenia postrasplante)

Uso de terapia biológica (p. ej. timoglobulina, alemtuzumab)

Viremia pretrasplante

Donador no relacionado (porcentaje de compatibilidad <100%)

Mayores de cinco años

Uso de tratamiento inmunosupresor en la prevención de EICH
(tacrolimus o micofenolato)

(Tomado de: Morayta A, Bonilla A, Martínez M, Ordoñez J, Miranda R, Gutiérrez S. Infección por citomegalovirus en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Latinoam Infectología Pediátrica [Internet]. 2018;31:76–9).

Las células T CD8 funcionales específicas del CMV son fundamentales en el control de esta infección. Las respuestas del huésped al antígeno pp65 del CMV y al antígeno 1 temprano inmediato son inmunodominantes y provocan respuestas inmunes protectoras en la mayoría de los individuos. Se ha encontrado que la reconstitución de las células T CD4 específicas del CMV es crucial para la expansión y persistencia de las células T CD8 funcionales. El número de células T CD8 periféricas específicas del CMV que producen interferón- γ parece ser un marcador fiable de protección.(15)

Agentes que depletan las células T, como alemtuzumab y globulina antitimocito, aumentan el riesgo de infección por CMV en 4.8 y 1.4 veces, respectivamente. Otros factores de riesgo establecidos incluyen el desarrollo de EICH que requiere el aumento de los regímenes inmunosupresores, como corticosteroides a dosis altas y micofenolato de mofetilo, fudarabina y cladribina, irradiación corporal total y depleción de células T.

Finalmente, a pesar de reducir el riesgo de enfermedad temprana por CMV postrasplante, se ha demostrado que la terapia preventiva aumenta el riesgo de reactivación tardía del CMV. Se cree que esto es causado por una reducción en la carga de antígeno viral que retrasa el establecimiento de una eficiente respuesta inmune contra el CMV. (16)

El riesgo es mayor entre los días 30 a 100 después del trasplante, especialmente en pacientes con EICH y recuperación tardía de células T. (17)

e. Estratificación del riesgo de infección por CMV

El riesgo de infección se divide en tres periodos, según el tiempo transcurrido posterior al injerto: a) preinjerto: menor de tres semanas, b) inmediato: de tres semanas a tres meses y c) tardío: más de tres meses. La fuente de infección en la mayoría de los pacientes (96%) es secundaria a reactivación y, en menor porcentaje, a infección primaria (3.8%). (3)

f. Tipos de trasplante

- Autólogo:

Las células madre de los autotrasplantes provienen de la misma persona que recibirá el trasplante, por lo que el paciente es su propio donante.

- Singénico:

Se utilizan células progenitoras hematopoyéticas de un gemelo idéntico. Es poco frecuente y tiene la particularidad de no generar enfermedad de injerto contra huésped dadas las características del donante y receptor, dado que son idénticas.

- Alogénico:

Las células madre de los alotrasplantes proceden de una persona distinta del paciente, ya sea un donante relacionado o no relacionado.

- Histoidéntico:

El donante, emparentado o no emparentado, comparte con el paciente receptor las mismas características de histocompatibilidad y la totalidad de los antígenos HLA.

Dentro de las fuentes de tejido hematopoyético se pueden utilizar:

- Médula ósea: la búsqueda de un donante puede demorar meses, requiere compatibilidad HLA estricta.
- Sangre periférica: la búsqueda de un donante puede demorar meses, requiere compatibilidad HLA estricta.
- Cordón umbilical: la búsqueda de un donante demora semanas, la compatibilidad HLA es más permisiva por la inmadurez de las células, pero la cantidad de células que se obtiene es limitada.

g. Fisiopatología y cuadro clínico

La infección por el CMV es controlada por los linfocitos citotóxicos T específicos CD4+ y CD8+, junto con la desgranulación y la producción de citocinas. Las células de memoria son las primeras en expandirse después del trasplante y responden rápidamente a antígenos del CMV previamente encontrados. La mayoría de las células CMV específicas, exhiben el fenotipo T de memoria y se caracterizan por la producción de la proteína inflamatoria macrofágica 1b, sola o en combinación con otras citocinas como el interferón gamma (IFN γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). También las células tempranas son capaces de producir interleucina 2 (IL2). El CMV también induce una fuerte respuesta de las células CD 8+ y la proporción de estas en circulación puede llegar del 10 - 40 %. (17)

Se ha descrito que los pacientes que tienen mayor cantidad de células CD8+ productoras de (IFN γ /IL2), controlan espontáneamente la reactivación del CMV y no así en aquellos que requirieron terapia antiviral. (10)

Resulta destacable que la reducción parcial de linfocitos T, manteniendo un número suficiente de linfocitos T CD8+, no se identificó como un factor de riesgo de replicación de CMV. Este fenómeno se ha descrito previamente en relación con la infección por virus de Epstein-Barr y puede ser debido al hecho de que el mantenimiento de 1×10^6 linfocitos T CD8+/kg en el injerto es suficiente para mantener la respuesta inmune y, por tanto, evitar la replicación vírica. (18)

La infección por CMV se caracteriza por presentarse en los primeros 100 días posteriores al TCPH, siendo una etapa crucial y necesaria para establecer un seguimiento y, por tanto, la oportunidad de una terapia anticipada.(3)

La enfermedad por CMV puede dividirse en daño directo de órgano o síndrome por CMV y para eso se necesita una serie de signos y síntomas, además de estudios virales en los tejidos y sangre:

- Viremia: debe contarse con más de una determinación de PCR cuantitativa para CMV con > 500 copias/mL.

- Viremia persistente: persistencia de PCR cuantitativa para CMV > 500 copias/mL, posterior a un tratamiento apropiado por 28 días.
- Infección por CMV: se define como aislamiento del virus o detección de los antígenos en fluidos o tejidos.
- Replicación viral: indica evidencia de multiplicación viral.
- Infección primaria: se define como la primera detección de infección por CMV, en individuo en el que no hay evidencia de exposición al virus antes del trasplante.
- Infección recurrente: se define como una nueva infección por CMV en paciente con evidencia previa de infección por CMV, en el que no se ha detectado el virus en un tiempo al menos de 4 semanas durante la vigilancia activa. Puede resultar de la reactivación de un virus latente endógeno o reinfección exógena.
- Reinfección: se define como la detección de una cepa del virus distinta de la que causó la infección inicial.
- Reactivación: es probable si las dos cepas (la anterior y la actual) son indistinguibles por los estudios realizados. (10)

El CMV puede causar diversas enfermedades de órganos terminales en huéspedes inmunodeprimidos, en particular en receptores de trasplante de células hematopoyéticas alogénicas. El CMV también se ha asociado con la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) después de un TCPH, así como con infecciones bacterianas y fúngicas secundarias. Después del trasplante alogénico, la tasa de reactivación del CMV puede acercarse al 70% cuando los receptores son seropositivos al CMV. La viremia por CMV se asocia con una mayor mortalidad relacionada con el trasplante en los receptores de TCPH alogénico. Sin profilaxis, la reactivación del CMV ocurre típicamente durante los primeros 3 meses después del TCPH, dependiendo de varios factores de riesgo. (19)

El CMV puede ocasionar enfermedad orgánica o tisular (neumonía intersticial o enfermedad gastrointestinal con mayor frecuencia) en virtud de su "citopatogenicidad", y podría incrementar el riesgo de sobreinfección bacteriana y fúngica, EICH y rechazo al injerto (efectos indirectos) en relación con su capacidad inmunosupresora y proinflamatoria.(20)

Datos de la Sociedad Europea de Sangre y Médula Ósea y del Centro Internacional de investigación de trasplante de Sangre y Médula Ósea corroboran el efecto negativo del CMV en la supervivencia de los pacientes trasplantados en la actualidad.(21)

h. Diagnóstico

La monitorización mediante PCR de CMV en plasma debe realizarse semanalmente en receptores seropositivos para CMV de aloinjertos de donantes seronegativos para CMV (CMV D-/R+), en receptores seropositivos para CMV de aloinjertos de donantes seropositivos para CMV (CMV D+/R+), y en receptores CMV-seronegativos de aloinjertos de donantes CMV-seropositivos (CMV D+/R-) y deben comenzar en el injerto (alrededor del día +20 a 25) y continuar hasta al menos el día +100.

Como existe un riesgo pequeño pero medible de transmisión aguda de CMV a partir de productos sanguíneos, también se deben monitorizar a los pacientes con CMV D-/R- semanalmente o cada dos semanas durante varios meses, especialmente en aquellos que reciben transfusiones. Se recomienda la monitorización hasta el día +365 o más en pacientes con riesgo alto de desarrollar enfermedad tardía por CMV.

La monitorización de la viremia por CMV no se realiza generalmente en receptores de trasplantes autólogos o singénicos porque, aunque la reactivación del CMV es frecuente, el riesgo de enfermedad por CMV es bajo. Se recomienda la monitorización semanal, iniciada alrededor del día +20 y continuada hasta el día +100, en pacientes que desarrollan infección por CMV durante los primeros 60 días después del trasplante o que son receptores de injertos seleccionados para CD34.

La decisión de comenzar la terapia preventiva depende principalmente del grupo de riesgo del paciente (inmunosupresión subyacente y riesgo de progresión a la enfermedad por CMV), tiempo de presentación y carga viral mediante PCR. (7) La PCR ha demostrado mayor sensibilidad y permite evaluar la respuesta al tratamiento antiviral en la infección activa por CMV, siendo especialmente útil su detección precoz en sangre, líquido cefalorraquídeo y otros fluidos. (22)

i. Tratamiento

En la práctica clínica, se han utilizado dos estrategias principales para prevenir la enfermedad por CMV. La primera es la profilaxis universal (se indica ganciclovir al receptor en riesgo de infección por CMV desde el prendimiento hasta el día +100 después del TCPH). La segunda estrategia, la más utilizada, es la terapia anticipada “preemptive therapy”, donde sólo se indican antivirales cuando hay evidencias de laboratorio de replicación viral (tabla 3). (23)

Una detección de >1000 copias/ml de CMV en plasma, después de 2 semanas de tratamiento con ganciclovir puede ser sugestiva de resistencia al antiviral. (4)

Para la terapia inicial (de inducción), se puede usar uno de los siguientes medicamentos:

- Ganciclovir 5 mg / kg vía intravenosa (IV) cada 12 horas.
- Valganciclovir 7 mg / m² / sc, vía oral (VO) cada 24 horas, dosis máxima 900 mg / día, es una alternativa aceptable para pacientes que pueden tolerar la terapia oral, especialmente en pacientes con bajo riesgo de enfermedad por CMV y que tienen cargas virales bajas.
- Foscarnet 60 mg / kg IV cada 8 horas es una alternativa para los pacientes en los que no se puede indicar ganciclovir o valganciclovir.
- El letermovir es una alternativa potencial que tiene una toxicidad considerablemente menor. Aunque no se cuenta con estudios en pediatría, las revisiones en adultos han demostrado su seguridad.

La terapia preventiva se continúa durante mínimo dos semanas, con monitorización de carga viral semanal. Si se negativiza a las dos semanas el tratamiento puede interrumpirse, pero es necesario un control continuo, ya que la reactivación se repite con frecuencia y requerirá otro ciclo de terapia preventiva. Si todavía se detecta CMV a las dos semanas, pero está disminuyendo, se debe administrar una dosis de mantenimiento hasta que ya no sea detectable.(7)

La terapia de mantenimiento incluye ganciclovir 5 mg / kg IV una vez al día, valganciclovir 900 mg VO una vez al día o foscarnet 60 mg / kg IV una vez al día. Los aumentos en la carga viral

de CMV durante las primeras semanas de terapia preventiva generalmente se deben a la inmunodeficiencia del huésped, especialmente al uso de glucocorticoides en dosis altas, más que a la resistencia al ganciclovir, debe continuarse a la dosis completa más allá de dos semanas en pacientes con una carga viral en aumento para prevenir la enfermedad por CMV. En individuos que requieran terapia antiviral prolongada o con inmunodeficiencia prolongada, se debe considerar la realización de pruebas de resistencia al ganciclovir y la sustitución de foscarnet.

Las dosis de ganciclovir, valganciclovir y foscarnet deben ajustarse en pacientes con disfunción renal.

El ganciclovir y el valganciclovir pueden provocar neutropenia; cuando el recuento absoluto de neutrófilos disminuye a <2000 céls/mL, recomendamos comenzar con 300 mcg de factor estimulante de colonias de granulocitos al día y continuar con ganciclovir o valganciclovir siempre que la cuenta de neutrófilos permanezca > 1000 céls/mL. Se puede reiniciar el ganciclovir o valganciclovir cuando los neutrófilos sean mayores a 1000 céls/mL durante dos días consecutivos. En pacientes con neutropenia persistente, se recomienda cambio a foscarnet .(7)

Tabla 3. Esquema de profilaxis y tratamiento en infección por CMV

Esquema	Observaciones
Profilaxis primaria	-Valganciclovir 900 mg vía oral cada 24 horas -Valganciclovir 500 mg/m ² SC/día o 7 mg/m ² SC/DepCr cada 24 horas
Profilaxis secundaria	-Ganciclovir 5 mg/kg/día -Valganciclovir 500 mg/m ² SC/día o 7 mg/m ² SC/DepCr cada 24 horas + inmunoglobulina mensual hasta el día + 120 postrasplante
Tratamiento anticipado	-Determinación semanal de carga viral para CMV o detección de antígeno -Si la PCR es positiva (>500 copias/mL), iniciar con ganciclovir a 10 mg/kg/día cada 12 horas por dos semanas -Iniciar mantenimiento en la tercera semana; Valganciclovir 7 mg/m ² SC/DepCr cada 24 horas por 2-4 semanas

(Tomado de: Morayta A, Bonilla A, Martínez M, Ordoñez J, Miranda R, Gutiérrez S. Infección por citomegalovirus en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Latinoam Infectología Pediátrica [Internet]. 2018;31:76–9).

j. Prevención

La prevención de la infección primaria por CMV se logra mejor mediante la selección de un donante seronegativo para CMV para los receptores seronegativos para CMV cuando sea posible. Para prevenir la enfermedad por CMV transmitida por transfusión en receptores seronegativos para CMV cuyo donante también es seronegativo para CMV, se deben utilizar hemoderivados que son seguros para CMV (ya sea obtenidos de donantes seronegativos para CMV, con depleción de leucocitos o con reducción de patógenos). La inmunoglobulina intravenosa y la profilaxis con inmunoglobulina específica para CMV tienen un efecto limitado sobre la prevención de la infección primaria por CMV.

La mayoría de los centros favorecen un enfoque preventivo para el CMV en los receptores de TCPH en lugar de un enfoque profiláctico para minimizar la toxicidad de los agentes antivirales. Un enfoque preventivo implica pruebas seriadas para CMV después del trasplante, tratando sólo a aquellos que desarrollan viremia.

En la mayor parte de los receptores de TCPH, el CMV se puede detectar en muestras de sangre o respiratorias mientras el paciente está asintomático, una o dos semanas antes del inicio de la enfermedad sintomática por CMV. El riesgo de enfermedad por CMV se reduce significativamente mediante la administración preventiva de ganciclovir en pacientes con infección por CMV detectada por PCR.

La profilaxis y el tratamiento anticipado han reducido significativamente la tasa de desarrollo de enfermedad por CMV y la mortalidad relacionada con el virus, pero al mismo tiempo la intensa exposición a los antivirales constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencias lo que supone un problema emergente.(24)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen factores ya determinados en la literatura los cuales se encuentran asociados con la reactivación del CMV y son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a TCPH, por lo que es necesario conocer su frecuencia, presentación clínica, evolución y desenlace para mejorar las medidas de prevención y reducir la presencia de la enfermedad. El periodo de mayor riesgo son los primeros 100 días después del trasplante, con la posibilidad de presentación tardía (>100 días), guardando relación con la administración de ganciclovir profiláctico y/o la presencia de EICH debido al manejo inmunosupresor, por lo que la detección de estos factores es de suma importancia. En el Instituto Nacional de Pediatría no se cuenta con un protocolo que haya abordado dichos factores, ni identificado su participación en la reactivación del CMV.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son los factores que se asocian con la reactivación de CMV en los pacientes pediátricos trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría?

V. JUSTIFICACIÓN

La reactivación temprana del CMV se asocia con un aumento de mortalidad de los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, sin variaciones a través del tiempo; por lo que identificar los factores asociados con la reactivación de este virus, nos permitirá incidir en el tratamiento temprano de estos pacientes y así reducir la mortalidad. Lo anterior cobra importancia debido a que nuestro Instituto es un centro de referencia nacional para el TCPH, ya que éste mismo representa una opción terapéutica curativa para pacientes con alteraciones hematológicas benignas o malignas.

VI. HIPÓTESIS

a. Primaria

El estado serológico positivo del receptor previo al trasplante es el factor más importantemente asociado con la reactivación del CMV de forma estadísticamente significativa.

b. Secundaria

La reactivación del CMV se asocia significativamente con la mortalidad en los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.

VII. OBJETIVOS

a. General

Identificar los factores asociados con la reactivación de CMV en los pacientes pediátricos trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.

b. Específicos

Primarios:

- Describir las características clínicas y evolución de los pacientes pediátricos trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar la asociación entre factores como edad, sexo, diagnóstico de base de los pacientes, tipo de trasplante, origen, estado serológico previo al trasplante, régimen de acondicionamiento con la reactivación de CMV en los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.

Secundarios:

- Identificar la asociación de la reactivación de CMV con la mortalidad en estos pacientes.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

b. Población objetivo

Pacientes pediátricos sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

c. Población elegible

Pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el período de 2017 a 2021.

d. Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes menores de 18 años (216 meses).
2. Pacientes de cualquier sexo.
3. Receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
4. Pacientes con seguimiento periódico de carga viral para CMV.

- **Criterios de exclusión:**

1. Expediente clínico incompleto.

- **Criterios de eliminación:**

1. No contamos con criterios de eliminación.

e. Ubicación del estudio:

El INP es un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. Funciona como centro de referencia para especialidades pediátricas como neurología, hematología, dermatología, cardiología, gastroenterología e inmunología. El hospital cuenta con una Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas con cuatro camas y se realizan aproximadamente cuatro trasplantes por mes. Cuenta con un Laboratorio de Microbiología que cuenta con técnicas de biología molecular donde se realizan las cargas virales para CMV.

IX. METOLOGÍA

Se revisaron los expedientes de los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas durante el período de estudio ya mencionado, con la finalidad de identificar y registrar las variables de interés. Se pretenderá dividir en dos grupos a estos pacientes, el grupo de interés será conformado por aquellos que presentan durante el seguimiento reactivación del CMV, mientras que el grupo de referencia será conformado por aquellos pacientes que no presenten reactivación del virus.

a. Definición operacional de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. Determina la frecuencia de edad.	Cuantitativa, discreta	Meses
Sexo	Acorde a los genitales externos del paciente. Importante para determinar la frecuencia en el género.	Cualitativa, nominal, dicotómica	1.Femenino 2.Masculino
Manifestaciones clínicas	Complicaciones o afecciones durante y consecuencia de la enfermedad. Se enlistarán los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio.	Cualitativa, nominal	Datos clínicos Datos de laboratorio
Diagnósticos de base	Indicación por la cual se realiza el TCPH. Se clasificará en 3 categorías: Oncológicos: Leucemia, linfoma y tumores sólidos. Hematológicos: Anemia de Fanconi, anemia aplásica severa, talasemia. Inmunológico: Inmunodeficiencias primarias, padecimientos autoinmunes.	Cualitativa, nominal, politómica	Oncológico Hematológico Inmunológico Enfermedades por atesoramiento
Esquemas de tratamiento previamente recibidos	Uso de esteroides a dosis inmunosupresoras durante el período previo a recibir el trasplante. Dosis inmunosupresora: > ó = a 2 mg/kg/día.	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Si 2. No
Tipo de trasplante	Relación entre el donador y el receptor de los progenitores, pudiendo ser autólogo cuando los progenitores hematopoyéticos se obtienen del mismo paciente o alogénico cuando los progenitores hematopoyéticos se obtienen de un donador, este puede tener relación familiar o no. Se obtendrá de la nota de valoración de paciente en protocolo de TCPH del expediente clínico.	Cualitativa, nominal, politómica	1. Autólogo 2. Alogénico: Donador vivo relacionado 3. Alogénico: Donador vivo no relacionado 4. Alogénico: de cordón umbilical 5. Haploidéntico
Origen de las células progenitoras hematopoyéticas	Fuente de los progenitores hematopoyéticos: médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. Se obtendrá de la nota de valoración de paciente en protocolo de TCPH del expediente clínico. Es importante por la diferencia de asociación de la infección por CMV a la patología de base y tipo de trasplante suministrado.	Cualitativa, nominal, politómica	1. Médula ósea 2. Sangre periférica 3. Cordón umbilical

Estado serológico del receptor previo al trasplante	El estado serológico del donante y del receptor es el principal factor de riesgo de reactivación del CMV. El riesgo es mayor entre los receptores de TCPH alogénicos seropositivos (R+) que reciben injertos de donantes seronegativos (D-); sin inmunidad al CMV y, casi nulo en los receptores seronegativos (R-) de donantes seronegativos que reciben hemoderivados leucorreducidos.	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
Estado serológico del donador previo al trasplante	La reactivación se desarrolla > 60% de receptores seropositivos para CMV (R+) y en <10% de los receptores seronegativos (R-) trasplantados de donantes seropositivos (D+).	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
Reactivación del CMV	Los pacientes con carga viral cuantitativa por arriba de 10 000 copias/ml en cualquier determinación durante el seguimiento serán considerados positivos.	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
Tiempo de presentación del CMV	Etapa en la que se encuentra el trasplante, en relación con los días de la infusión de las células progenitoras. Se tomará la fecha de infusión como día 0 en la nota de trasplante del expediente clínico. Es importante por la diferencia de asociación de tiempo de la infección por CMV.	Cuantitativa, continua	Día de presentación del CMV
Intensidad del acondicionamiento	Protocolo de quimioterapia y/o radioterapia aplicado en la fase de acondicionamiento. Se considerará mieloablativo cuando hay ablación hematopoyética y no mieloablativo cuando es inmunosupresor.	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Mieloablativo 2. No mieloablativo
Comorbilidades	Se refiere a las complicaciones que presentan los pacientes trasplantados de células progenitoras de médula ósea que pudieran predisponer a la infección por CMV.	Cualitativa, dicotómica	1. EICH aguda 2. EICH crónica
Muerte	Suceso obtenido como resultado de la incapacidad orgánica de mantener la homeostasis.	Cualitativa nominal, dicotómica	1. Si 2. No

b. Recursos materiales y humanos

Para la realización de este estudio se utilizará un equipo de cómputo para revisar y consignar los datos de los expedientes clínicos de pacientes que cumplan con los criterios de selección previamente descritos. Además, se utilizará una el programa SPSS para el análisis de los datos. Los recursos humanos necesarios para la realización del trabajo incluyen únicamente al médico residente que propone la realización del protocolo.

c. Cálculo de tamaño de la muestra

Se reclutarán todos los pacientes con diagnóstico de TCPH en el INP, por lo tanto, no se utilizará ningún procedimiento de muestreo.

El tamaño muestral se estimó utilizando la fórmula de diferencia entre proporciones utilizando los datos reportados por “Morayta A. y colaboradores. Infección por CMV en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Latinoam Infectología Pediátrica [Internet]. 2018;31:76–9”, donde se menciona que la asociación de reactivación de CMV en receptores con estado serológico positivo y donadores negativos es del 60% y para los donadores positivos y receptores negativos del 10%; con un nivel de confianza del 95% y una potencia de 80% se obtuvo un tamaño de muestra por grupo de 11, siendo un total de 22 pacientes.

d. Análisis estadístico

Se recopilarán los datos a través de una base de datos en Excel acerca de las características clínicas de los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y sus desenlaces en el periodo comprendido en el estudio.

Para el análisis comparativo se consideran a los pacientes que presenten reactivación del CMV, mientras que los controles serán aquellos que no presenten reactivación del virus durante el período del seguimiento. Para ello utilizaremos la prueba de Chi cuadrada (χ^2) para las variables cualitativas y, para las cuantitativas la prueba T de student cuando presenten distribución normal, en caso contrario utilizaremos la prueba *U* de Mann-Whitney. Se realizará un análisis de regresión logística con las variables que hayan demostrado previamente asociación, con el objetivo de identificar un modelo predictivo para la reactivación del CMV. Los resultados serán representados en tablas y gráficos. Para la hipótesis secundaria utilizaremos curvas de supervivencia con el objetivo de determinar el impacto de la reactivación sobre la mortalidad de estos pacientes.

e. Aspectos éticos

Con base en la Ley general de salud en materia de investigación en salud, este protocolo se considera de riesgo mínimo. Aunado al hecho de ser un protocolo retrospectivo no requiere de un consentimiento informado y por lo tanto no requiere revisión por el comité de ética del Instituto. Se asegurará la confidencialidad de datos no utilizando datos sensibles personales y divulgando los datos utilizados con una codificación.

X. RESULTADOS

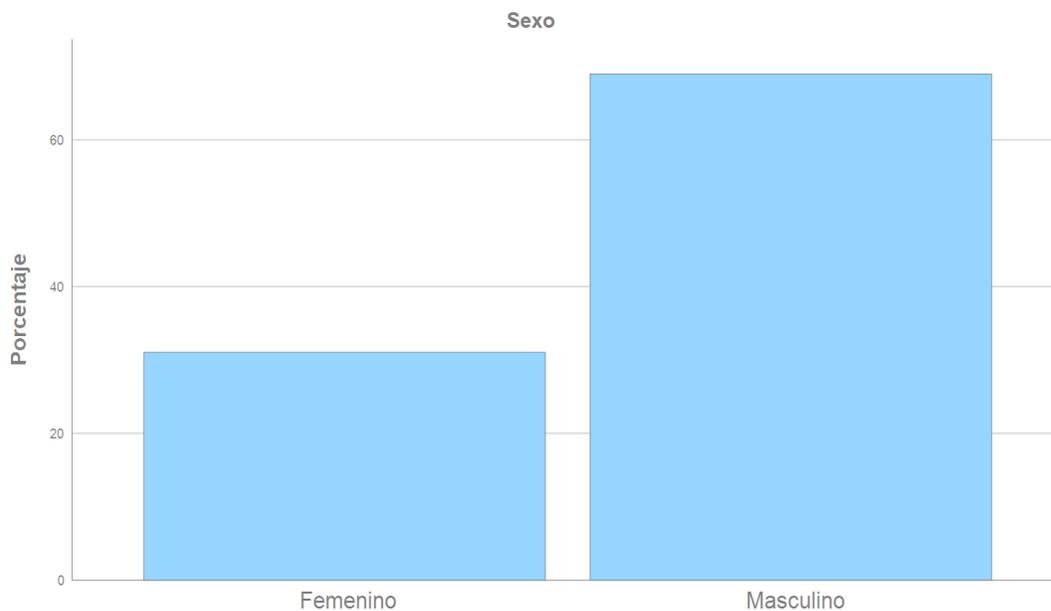
Durante el período de estudio de 2017 a 2022 se realizaron 29 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, contrastando con años anteriores donde la demanda fue mucho mayor, llegando a realizarse más de 250 en los 5 años previos (2012-2017); esto relacionado al cese de actividades en todo el mundo por la pandemia de COVID-19 (2019-2023).

Respecto a la distribución por sexo, el mayor porcentaje de pacientes que recibieron un TCPH corresponde a pacientes del sexo masculino en un 69% y en un menor porcentaje del 31%, al sexo femenino (tabla 4 y figura 2).

Tabla 4. Distribución por sexo

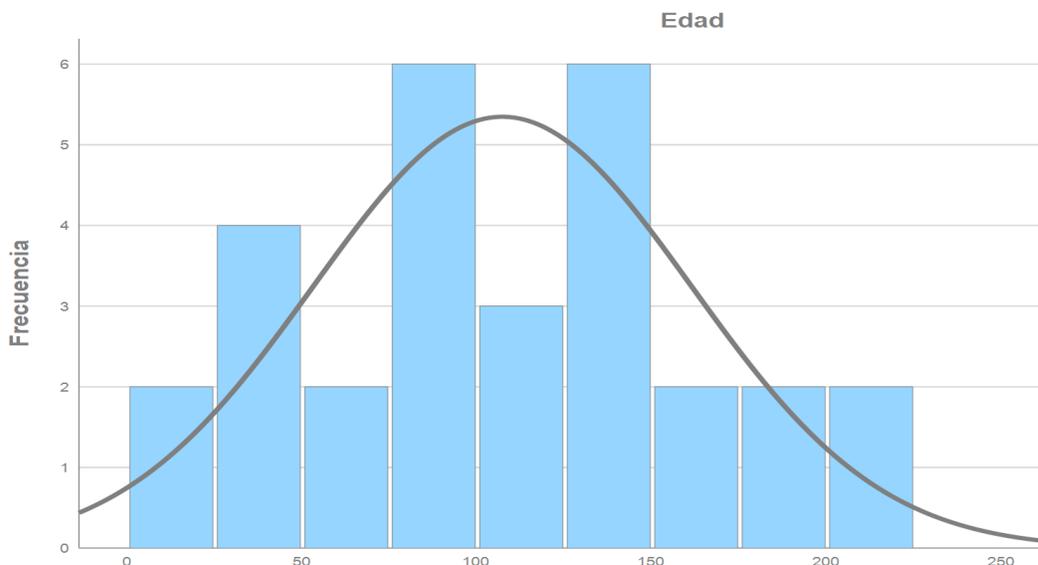
	N	%
Femenino	9	31.0%
Masculino	20	69.0%

Figura 2. Distribución por sexo



La edad promedio al trasplante fue de 107 meses (8.9 años) (figura 3).

Figura 3. Distribución por edad



De los 29 pacientes trasplantados el 13.8% presentó infección por CMV (tabla 5). El factor de riesgo más importante para la reactivación es el estado serológico positivo para CMV del receptor previo al trasplante, encontrando en nuestro estudio que un 34.5% de pacientes tuvieron serología positiva (tabla 6), representando la minoría; la profilaxis con ganciclovir se indicó en todos estos pacientes (tabla 7).

Tabla 5. Pacientes con infección por CMV

	N	%
No	25	86.2%
Si	4	13.8%

Tabla 6. Estado serológico del receptor previo al trasplante

	N	%
Negativo	19	65.5%
Positivo	10	34.5%

Tabla 7. Uso de ganciclovir profiláctico

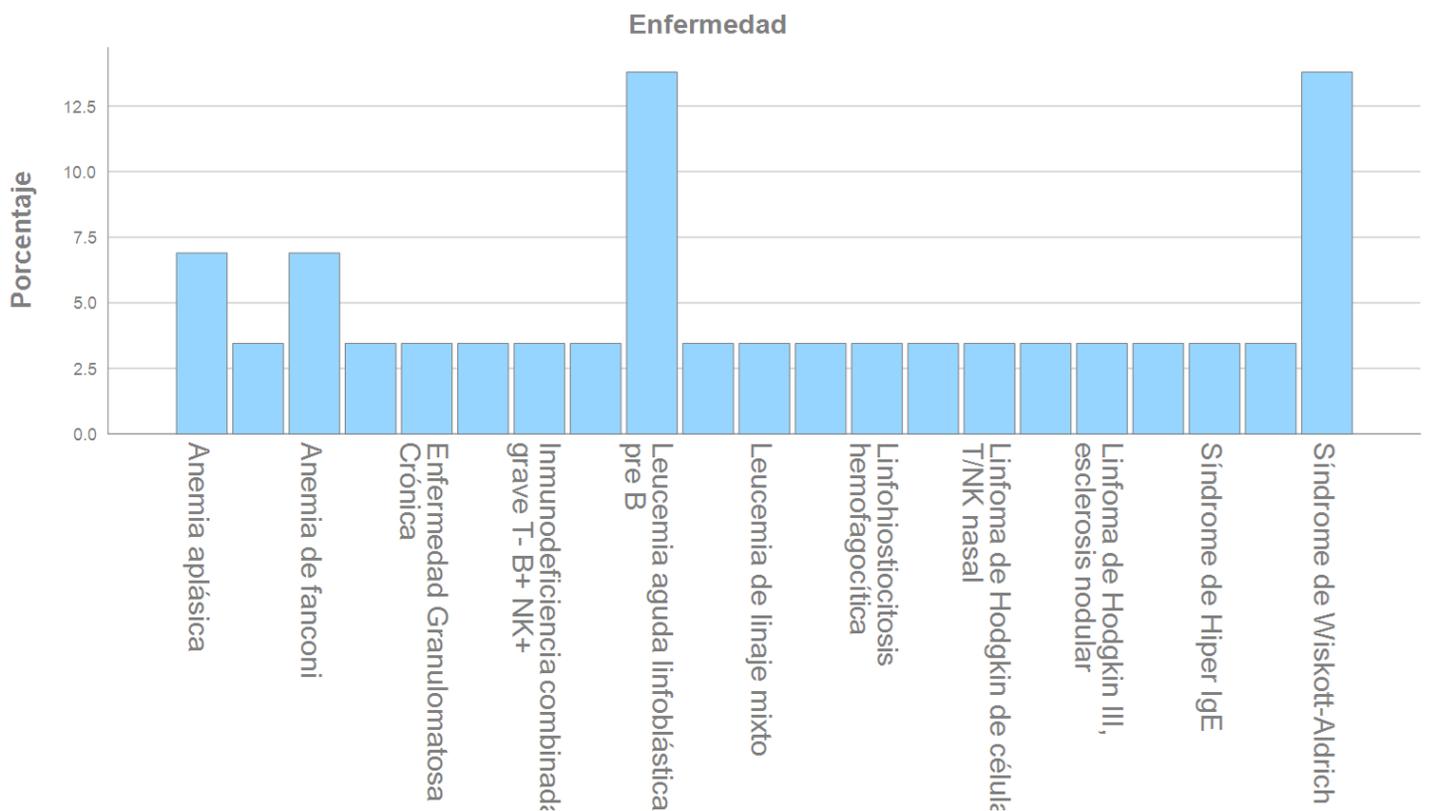
	N	%
No	25	86.2%
Si	4	13.8%

En cuanto al diagnóstico de base por el cual se realizó el trasplante, fue Oncológico en 51.7%, Inmunológico en 27.6% y Hematológico en un 20.7% (tabla 8). Con relación al tipo de enfermedad los pacientes con LLA y Síndrome de Wiskott-Aldrich predominaron en un 13.8% (figura 4).

Tabla 8. Diagnóstico de base por el cual se realizó el TCPH

	N	%
Oncológico	15	51.7%
Hematológico	6	20.7%
Inmunológico	8	27.6%

Figura 4. Enfermedad de base de los pacientes sometidos a TCPH



Los donadores de progenitores hematopoyéticos fueron positivos para CMV en un 37.9% (figura 5). Así mismo, al categorizar el riesgo de reactivación en base a la serología antes descrita, encontramos un riesgo alto (sólo receptor positivo) en el 3.4% de los pacientes, riesgo intermedio (ambos positivos) en el 31% y, riesgo bajo (sólo donador positivo) en el 65.5% (tabla 9); representando el mayor número de la población en nuestro estudio, guardando correlación con los resultados previamente expuestos. Ninguno de los pacientes que presentó la infección tenía riesgo alto para la reactivación.

Figura 5. Estado serológico para CMV del donador de células progenitoras hematopoyéticas

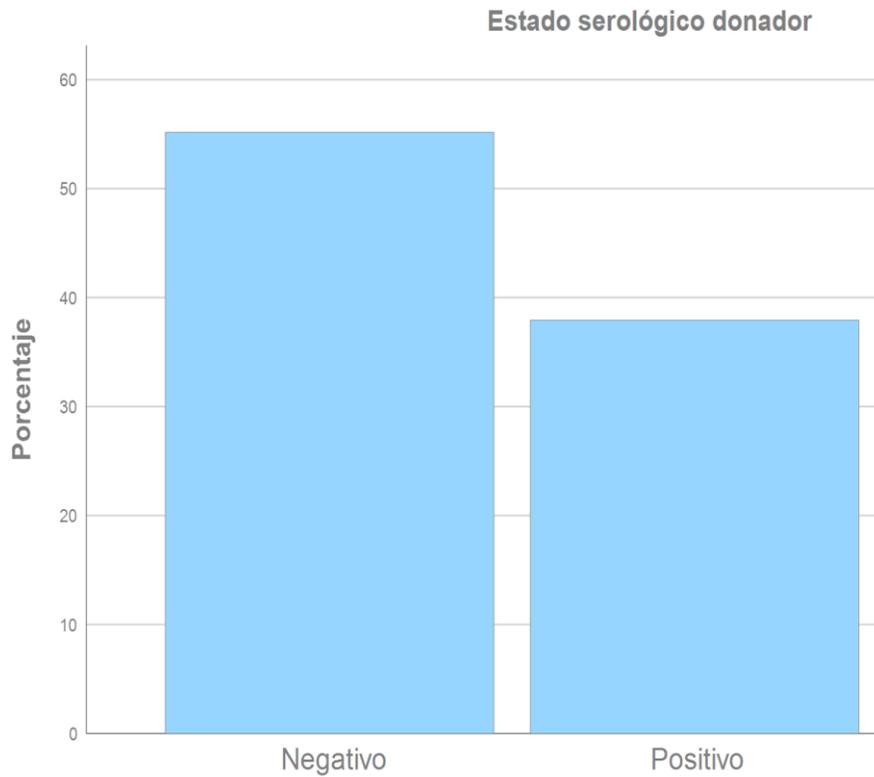


Tabla 9. Proporción de pacientes según riesgo de reactivación en base al estado serológico del receptor y donador

	N	%
Bajo (R-, D+)	19	65.5%
Intermedio (R+, D+)	9	31.0%
Alto (R+, D-)	1	3.4%

Referente al tipo de trasplante, el mayor número pertenece a trasplantes alogénicos de donador vivo relacionado (44.8%), seguido de trasplantes haploidénticos (37.9%) (tabla 10); ambos vinculados con menor riesgo para reactivación de CMV, con un porcentaje mucho menor de trasplantes alogénicos de donador vivo no relacionado (10.3%); asociados más comúnmente con la reactivación del virus debido a la inmunosupresión a la que son sometidos.

Tabla 10. Tipo de trasplante

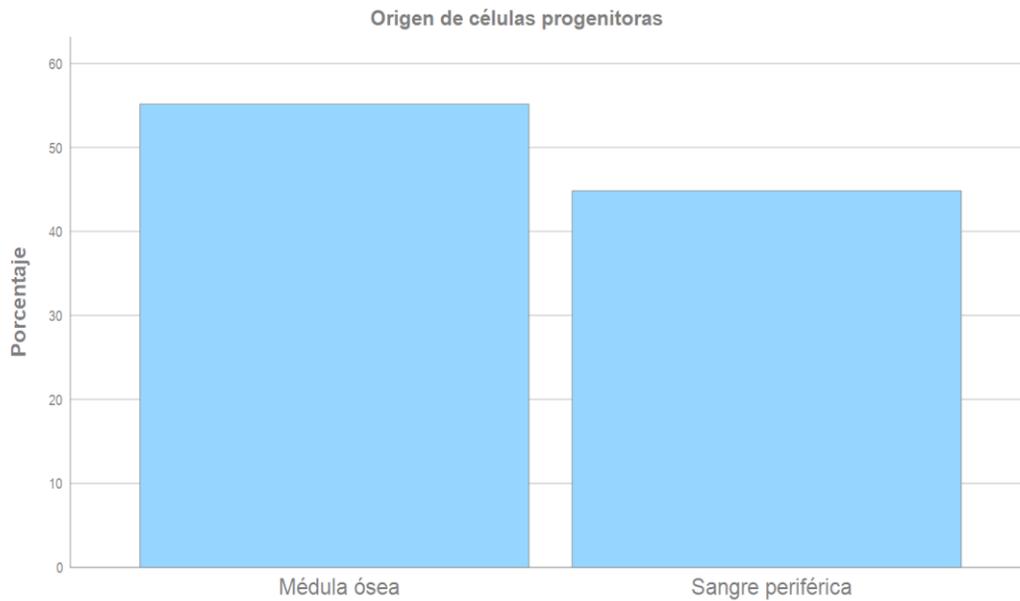
	N	%
Autólogo	2	6.9%
Alogénico: Donador vivo relacionado	13	44.8%
Alogénico: Donador vivo no relacionado	3	10.3%
Haploidéntico	11	37.9%

La proporción más alta de donadores fueron los padres en un 27.6%, seguido de hermana y hermano en 27.6% y 24.1%, respectivamente (tabla 11). Respecto al origen de las células progenitoras hematopoyéticas más de la mitad fueron de médula ósea (55.2%), seguido de sangre periférica (44.8%) (figura 6).

Tabla 11. Donador de células progenitoras hematopoyéticas

	N	%
Autólogo	2	6.9%
Donador vivo no relacionado	3	10.3%
Hermana	8	27.6%
Hermano	7	24.1%
Madre	1	3.4%
Padre	8	27.6%

Figura 6. Origen de las células progenitoras hematopoyéticas



De los cuatro pacientes que presentaron infección por CMV (13.8%), el 75% la presentó en la fase 2 del trasplante y el 15% en la fase 1 (tabla 12). A propósito de las manifestaciones clínicas, uno de los pacientes presentó sangrado (15%), el resto fueron asintomáticos, pero se encontró trombocitopenia en los exámenes de laboratorio del 75% (tabla 13 y 14). El 100% de los pacientes con infección por CMV recibió tratamiento con ganciclovir (tabla 15).

Tabla 12. Fase del TCPH donde se presentó la infección por CMV

	N	%
Fase 1 (Día 0 - +30)	1	15%
Fase 2 (Día +30 - +100)	3	75%

Tabla 13. Manifestaciones clínicas de la infección por CMV

	N	%
No	3	75%
Sangrado	1	15%

Tabla 14. Exámenes de laboratorio alterados

	N	%
No	1	15%
Trombocitopenia	3	75%

Tabla 15. Uso de ganciclovir a dosis terapéutica

	N	%
No	25	86.2%
Si	4	13.8%

El 55.2% de los pacientes trasplantados cursó con EICH (tabla 16), con un mayor porcentaje de presentación a nivel cutáneo (25%), seguido de hepático (6.9%) (tabla 17).

Tabla 16. Enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

	N	%
No	13	44.8%
Si	16	55.2%

Tabla 17. Localización del EICH

	N	%
Cutáneo	4	25%
Cutáneo, Gastrointestinal (GI)	1	6.2%
Cutáneo, GI, Hepático	1	6.2%
Cutáneo, GI, Hepático,	1	6.2%
Cutáneo, Hepático	1	6.2%
Cutáneo, Hepático, Pulmonar	1	6.2%
Cutáneo, Hepático, Pulmonar, Ocular	1	6.2%
Cutáneo, Pulmonar	1	6.2%
Cutáneo, Pulmonar, GI, Hepático	1	6.2%
Cutáneo, Pulmonar, Hepático	1	6.2%
GI, Hepático	1	6.2%
Hepático	2	12.5%
Intestinal	1	6.2%

La mitad de los pacientes con infección por CMV cursó con EICH de manera simultánea (tabla 18).

Tabla 18. Pacientes con infección por CMV que cursaron con EICH

	N	%
No	2	50%
Si	2	50%

El 13.8% de los pacientes presentó falla al primer injerto, en la población restante hubo un porcentaje de éxito del 86.2% (tabla 19). De los pacientes con infección por CMV el 25% tuvo pérdida del injerto (tabla 20). Derivado de otras condiciones no relacionadas con el CMV como sepsis bacteriana, el 17.2% de los pacientes falleció posterior al trasplante (figura 7). De los pacientes con desenlace fatal cabe destacar que este se presentó posterior al día +100 de trasplante y, en otras hospitalizaciones. Uno de los pacientes que falleció, fue diagnosticado con CMV en el día +97 post-TCPH, cursando en ese momento con sangrado y trombocitopenia, no obstante, la muerte no se relacionó con la infección activa ya que su deceso ocurrió dos años posteriores al trasplante.

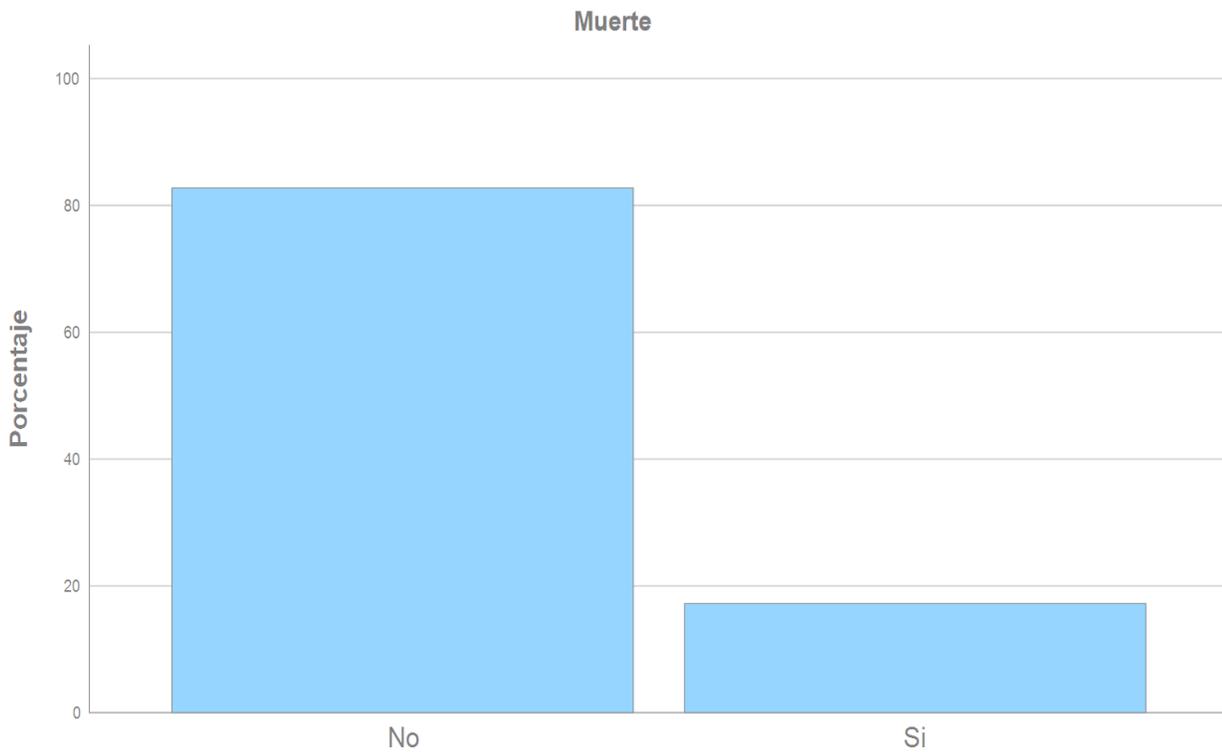
Tabla 19. Falla al primer injerto de progenitores hematopoyéticos

	N	%
No	25	86.2%
Si	4	13.8%

Tabla 20. Pacientes con infección por CMV con pérdida del injerto

	N	%
No	3	75%
Si	1	25%

Figura 7. Desenlace fatal (muerte) en los pacientes sometidos a TCPH



El análisis comparativo bivariado, con chi cuadrada, mostró una asociación estadísticamente significativa ($p= .001$), con magnitud de asociación alta ($\text{Gamma}=1.0$), entre la presencia de la trombocitopenia y la reactivación de CMV, que además mostró capacidad predictiva alta ($d= .962$). También se realizaron pruebas de hipótesis para buscar la asociación entre la reactivación de CMV y el diagnóstico de base, el uso de esteroide previo al trasplante, el tipo de donador, el estatus serológico para CMV del donador y del receptor, el riesgo de reactivación y la presencia de manifestaciones clínicas, pero no encontramos significación estadística en ninguna de ellas ($p>.05$).

Encontramos también, que la presencia de EICH se asoció significativamente con la mortalidad ($p= .047$), con magnitud de asociación media e inversamente proporcional ($\text{Gamma}= -.379$), entre la presencia de EICH y muerte en estos pacientes, pero con capacidad predictiva baja ($d= -.367$). También se realizaron pruebas de hipótesis para buscar la asociación entre la muerte y el diagnóstico de base, el uso de esteroide previo al trasplante, el tipo de donador, el estatus serológico para CMV del donador y del receptor, el riesgo de

reactivación, el uso de ganciclovir terapéutico y la intensidad del acondicionamiento, pero no encontramos significación estadística en ninguna de ellas ($p > .05$). Cuando registramos el sitio de EICH encontramos múltiples combinatorias y categorías. Para disminuir esta gran variabilidad reconfiguramos variables con menos categorías. Así, conformamos las categorías de EICH de la siguiente forma: pulmonar, otros sitios sin involucro pulmonar y sin EICH; de igual forma para EICH gastrointestinal, cutáneo y hepático de forma separada. Cuando contrastamos de esta forma los sitios de EICH con la reactivación de CMV, en ningún caso encontramos asociación estadísticamente significativa ($p > .05$). Pero cuando contrastamos los sitios de EICH ya mencionados con la mortalidad, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y EICH pulmonar ($p = .023$), con magnitud de asociación alta ($\text{Gamma} = -.871$), con un recuento reportado para los casos sin EICH y vivos de 12 (50%, dentro de la categoría) y para los casos con EICH pulmonar y muertos de 3 (60%, dentro de la categoría), aunque con una capacidad predictora baja a media ($d = -.300$). (tabla 21). La asociación encontrada para EICH gastrointestinal y muerte mostró solo tendencia a la significación estadística ($p = .094$).

Tabla 21. Asociaciones bivariadas con Chi Cuadrada

Variable dependiente	Variable independiente	p	Gamma	d
Reactivación CMV	Trombocitopenia	.001	1.0	.962
	EICH si/no	.047	-.379	-.367
Mortalidad	EICH pulmonar	.023	-.871	-.300
	EICH gastrointestinal	.094	-.704	-.223

El contraste entre la edad y la falla del injerto, encontramos diferencias significativas, donde la edad (en meses) fue significativamente menor cuando se presentó Falla al injerto ($M=46.25$; $DE=34.25$) que cuando no se presentó Falla al injerto ($M=116.84$; $DE=50.50$) $t(27)=-2.68$, $p = .012$, $d=1.44$. El resto de contrastes que realizamos entre las demás variables de tipo cuantitativas no mostró asociaciones significativas (tabla 22).

Tabla 22. Resultado de pruebas de asociación (T)

Variable	Falla al Injerto	M (DE)	t (gL)	p	d*
Edad	Si	46.25 (34.25)	2.68 (27)	.012	1.44
	No	116.84 (50.50)			

M= mediana, DE= desviación estándar. T= valor de la prueba de T. *d = delta de Cohen, valor correspondiente a un tamaño del efecto grande.

a. Modelo predictivo de regresión logística binomial

Abordamos el análisis multivariante con un modelo de regresión logística binomial con el método exploratorio *hacia atrás con likelihood ratio*, por separado para las dos variables dependientes, es decir para la Falla del injerto y para la Mortalidad.

Para el primer caso, utilizamos un modelo inicialmente constituido por la mayor parte de las variables dependientes ya mencionadas, para buscar la predicción de la Falla del injerto. Sin embargo, en el primer modelo no obtuvimos un modelo estadísticamente significativo y optamos por utilizar las variables que mostraron una asociación significativa en el análisis bivariado, que fueron Edad y Exámenes de laboratorio. De esta forma el modelo estadísticamente significativo mostró una capacidad explicativa de 42.8%, el cual presentó una mejoría importante en el último paso, cuando dejó solamente a la Edad (Modelo 1 en tabla 23). Así, la ecuación de la regresión con el modelo de mayor peso fue: Probabilidad de No Falla del injerto = $1.347 - (0.042) * (\text{Edad, en meses})$.

Para la Mortalidad, también utilizamos un modelo constituido inicialmente por la mayor parte de las variables dependientes ya mencionadas, para buscar la predicción de la Mortalidad. Sin embargo, como en el caso anteriormente descrito, no obtuvimos un modelo estadísticamente significativo y optamos por utilizar las variables que mostraron una asociación significativa en el análisis bivariado, que fueron Localización del EICH, EICH Pulmonar (contra otro u otros sitios no pulmonares y sin EICH), EICH Gastrointestinal (contra otro u otros sitios no gastrointestinales). De esta forma se logró un modelo estadísticamente significativo que mostró una capacidad explicativa de 25.1%, el cual presentó una mejoría importante en el último paso, cuando dejó solamente a EICH pulmonar (Modelo 2 en tabla

23). Así, la ecuación de la regresión con el modelo de mayor peso fue: Probabilidad de Muerte = -2.351 - (2.351) * (EICH pulmonar).

Tabla 23. Modelos de regresión logística binomial para Falla del injerto y Mortalidad

Modelo / Variables Predictoras	B (EE ^{***})	p	Exp (B)	IC 95% para Exp (B)		Ajuste [†]
				Inferior	Superior	
Modelo 1*						
Edad	-0.042 (0.021)	.042 [‡]	0.959	0.921	0.999	.847
Constante	1.346 (1.338)					
Modelo 2**						
EICH pulmonar	2.351 (1.102)	.033 ^{‡‡}	10.500	1.211	91.026	.054
Constante	-2.351 (0.740)					
Nota: * Modelo predictivo para Fala del injerto, R ² Nagelkerke =.428. ** Modelo predictivo para Mortalidad, R ² Nagelkerke =.251. *** Error Estándar. † Valor de p asociado a Chi Cuadrada de Hosmer-Lemeshow. ‡ Tamaño del efecto alto, f ² = 0.74, Poder = .994. ‡‡ Tamaño del efecto mediano a alto, f ² = 0.33, Poder = .851.						

XI. DISCUSIÓN

El TCPH representa una opción curativa para pacientes con errores innatos en la inmunidad y enfermedades hematológicas; al ser el Instituto un centro de referencia a nivel nacional para este tipo de enfermedades es de suma importancia conocer que factores se asocian con la reactivación del CMV y realizar intervenciones para disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

En nuestro estudio encontramos que el mayor porcentaje de pacientes que recibió un trasplante fue del sexo masculino, lo cual no tiene relevancia ya que esta variable no se relaciona con el riesgo de reactivación. La Leucemia Linfoblástica Aguda y el Síndrome de Wiskott-Aldrich fueron las patologías que predominaron en los pacientes que recibieron un TCPH. La mayor parte de los trasplantes realizados durante el período de estudio fueron alogénicos de donador vivo relacionado, lo cual juega un papel importante en la reactivación, ya que en este tipo de trasplante los pacientes reciben un tratamiento inmunosupresor menos agresivo ya que el porcentaje de histocompatibilidad es mayor.

Para prevenir la infección se realizan acciones como el monitoreo semanal de la carga viral comenzando el día 10 al día +100, en el INP esto es posible ya que contamos con un laboratorio donde se emplean técnicas de biología molecular que permiten realizar el tamizaje de CMV a través de la medición de la carga viral en sangre en los pacientes con TCPH; gracias a estos esfuerzos, nuestros pacientes, como demostramos en los resultados de éste estudio, reciben un tratamiento temprano y eficaz que impacta ampliamente en su desenlace.

Dentro de los factores asociados a la reactivación de CMV en pacientes sometidos a TCPH se describe en la literatura que el estado serológico positivo para CMV del receptor y donador confieren distintos riesgos para la reactivación, siendo que, como se comentó previamente el riesgo más alto es cuando el receptor se encuentra positivo, con un riesgo intermedio si ambos, donador y receptor son positivos. Con base en a la categorización de este riesgo, todos los pacientes reciben profilaxis con ganciclovir, teniendo un alto impacto también en los resultados como es el injerto exitoso posterior a la primera infusión de progenitores

hematopoyéticos. Es bien sabido que existe una reducción significativa del riesgo de enfermedad y muerte asociada a CMV en forma significativa al usar ganciclovir, aciclovir, valaciclovir o valganciclovir como profilaxis.

Todos los pacientes que presentaron la infección se detectaron dentro del período menor a 100 días posteriores a la fecha de infusión, es decir en la fase 1 y 2 del TCPH; por lo que recibieron tratamiento inmediato. Cabe destacar que la infección se puede presentar también después de este periodo condicionando subdiagnóstico ya que los pacientes pueden faltar a las consultas y no recibir el tratamiento oportunamente, impactando en su sobrevida.

La presencia de trombocitopenia es habitual en este tipo de pacientes por toxicidad al acondicionamiento y por ser el último linaje celular en recuperarse, por lo que no es una variable que pueda por sí misma predecir la reactivación del CMV.

Los reportes en la literatura indican que la presencia de EICH se asocia con un mayor riesgo de reactivación, algo que no encontramos en nuestro estudio, sin embargo, también está descrito que, la presencia de esta entidad incrementa la mortalidad de los pacientes sometidos a TCPH lo cual si resultó con una asociación estadísticamente significativa en nuestro estudio.

Vale la pena realizar más estudios prospectivos en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Instituto, ya que por la cantidad de pacientes que son referidos podemos encontrar información valiosa que nos ayude a disminuir la morbimortalidad a futuro de estos.

XII. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos no distan mucho de estudios ya realizados en población pediátrica sobre el tema, la limitante mayor de nuestro estudio fue el número reducido de pacientes, lo anterior relacionado con la pandemia por COVID-19.

En un paciente sometido a TCPH siempre debemos tener presente al CMV. De los factores que identificamos, el riesgo de reactivación alto en base a la serología no se encontró en ninguno de los pacientes que cursaron con la infección, por lo que otros como la presencia de EICH y la falla al injerto cobran relevancia y deberán alertarnos para buscar la infección por CMV de manera temprana, monitorizando a estos pacientes con carga viral semanal e iniciando tratamiento oportunamente.

No encontramos manifestaciones clínicas relevantes, por lo que vale la pena mencionar que muchos de los pacientes son asintomáticos o sólo cursan con fiebre; razón por la cual, como ya mencionamos previamente el seguimiento de la carga viral es de vital importancia.

Las patologías que con mayor frecuencia requieren un trasplante son los errores innatos de la inmunidad y las enfermedades hematoológicas, por tanto, habrá que realizar más estudios prospectivos desde que inicia el protocolo de TCPH en estos pacientes.

La mortalidad, aunque ha disminuido en los últimos años continúa siendo el desenlace de muchos de los pacientes, por ende, es necesario implementar más estrategias que nos ayuden a identificar los factores relacionados con su aparición.

Con los modelos de regresión, identificamos dos modelos predictivos, uno para falla al injerto y otro para mortalidad. Ambas propuestas deberán validarse en otra población, aunque bien podría ser un estudio prospectivo en el Instituto Nacional de Pediatría, antes de incorporarse en los protocolos de atención clínica respectivos.

XIII. REFERENCIAS

1. García C, Olaya A, Pérez M, Berenice Y, Cardoso G, Gabriela C. Procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev Hematol Mex.* 2020;21(1):41–50.
2. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Bugarin-Estrada E, Miguel Yáñez-Reyes J, Homero Gutiérrez-Aguirre C, Perla Rocío Colunga Pedraza C. Complicaciones infecciosas posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos Infectious complications after hematopoietic stem cell transplant. *Rev Hematol Mex.* 2018;19(4):215–30.
3. Morayta A, Bonilla A, Martínez M, Ordoñez J, Miranda R, Gutiérrez S. Infección por citomegalovirus en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica.* 2018;31:76–9.
4. Jaing TH, Chang TY, Chen SH, Wen YC, Yu TJ, Lee CF, et al. Factors associated with cytomegalovirus infection in children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(4):e14172.
5. Ferrés M, Nervi B, Ramírez P. Profilaxis de citomegalovirus en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. *Rev Chil Infectol.* 2012;29(SUPPL.1):23–8.
6. Marco A, Gonzales M. Factores asociados a la duración del citomegalovirus post trasplante de células hematopoyéticas. Trabajo académico para optar por el título de especialista en enfermedades infecciosas y tropicales. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2019.
7. John R Wingard, MD, Kieren A Marr, MD, Sheila Bond, MD. Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. Up to date [Internet]. 2021;(Literature review current).
8. Caccavo J, Viale D, Figueroa C, Epelbaum C, Staciuk R. Infección por citomegalovirus en receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas: terapia temprana basada en el estudio de la antigenemia y la carga viral en sangre. *Med infant.* 2015;22(1 PG-16–19):16–9.

9. Camargo JF, Wieder ED, Kimble E, Benjamin CL, Kolonias DS, Kwon D, et al. Deep functional immunophenotyping predicts risk of cytomegalovirus reactivation after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2019;133(8):867–77.
10. Carlos J, Fagundo J. El citomegalovirus en los receptores de trasplante hematopoyético. *Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients*. 2021;37(1):1–25.
11. Evia JRB. Prevalencia de citomegalovirus en donantes de sangre. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2019;66(4):187–92.
12. Camargo JF, Komanduri K V. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):233–8.
13. Stern L, Withers B, Avdic S, Gottlieb D, Abendroth A, Blyth E, et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Front Microbiol*. 2019;10(MAY):1–13.
14. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(12):759–73.
15. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2019;19(8):e260–72.
16. Zakhour J, Allaw F, Haddad SF, Kanj SS. The Ten Most Common Questions on Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Clin Hematol Int*. 2022;(0123456789).
17. Ariza-Heredia EJ, Neshor L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Cancer Lett*. 2014;342(1):1–8.
18. Torre-Cisneros J, Caston-Osorio JJ, Martín C, Rivero A, Doblaz A, Rojas R, et al. Impacto de la carga vírica inicial de citomegalovirus sobre la eficacia del tratamiento anticipado con ganciclovir en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(1):6–12.
19. Chemaly RF, El Haddad L, Winston DJ, Rowley SD, Mulane KM, Chandrasekar P, et al. Cytomegalovirus (CMV) Cell-Mediated Immunity and CMV Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The REACT Study. *Clin Infect Dis*.

2020;71(9):2365–74.

20. Navarro D. Optimización de estrategias en el manejo de la infección por el CMV en el trasplante. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28:52–3.
21. Auletta JJ. T'ing off on posttransplant CMV. *Blood.* 2019;133(8):777–9.
22. U. F, T. T, A. V, W. D. Andrea Alba G ., Claudia Paris D . y M . Elena Santolaya De P . Artículo Original Artículo Original. *Rev Chil Infectología.* 2011;28(2):113–7.
23. Ceballos ME, Vizcaya C, Pavez D, Cerda J, Martínez-Valdebenito C, Montecinos L, et al. Detección precoz de infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante alogéneo de precursores hematopoyéticos por reacción de polimerasa en cadena cuantitativa en tiempo real. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(2):153–9.
24. Guiu A, López-Aladid R, Cardeñoso L, Mosquera MM, de la Cámara R, Marcos MA. Study of cytomegalovirus resistance in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Med Clin (Barc).* 2020;154(11):433–9.

XIV. ANEXOS

a. Cronograma de actividades

Actividades	Oct- Dic 21	Ene 22	Feb 22	Mar 22 - Jul 22	Ago- Sep 22	Oct- Nov 22	Dic 22	Ene 23
Búsqueda bibliográfica								
Antecedentes Planteamiento del problema								
Justificación Objetivos								
Material y métodos								
Plan de análisis								
Recolección de la información								
Procesamiento de la información								
Análisis de la información								
Redacción								
Presentación de tesis								