

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO
XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"**

**PREVALENCIA DE REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN EL
TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. MIRIAM ELIZABETH AGUILAR MÁRQUEZ

TUTOR:

DR. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA



ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS

CIUDAD DE MÉXICO

JUNIO 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.

**PREVALENCIA DE REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN EL
TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

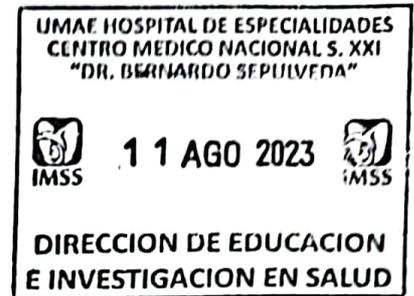


DOCTORA:

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA:

MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS

PROFESORA TITULAR DE HEMATOLOGÍA



DOCTOR:

MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA

TUTOR

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CI 033 3017083

FECHA Jueves, 23 de febrero de 2023

M.C. Marco Alejandro Jiménez Ochoa

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-032

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

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por ser un ejemplo a seguir, por creer en mis sueños y siempre impulsarme a hacerlos realidad, por su amor y paciencia.

A mi hermana, por ser siempre mi complemento, por creer en mí, por ese amor infinito que sólo tú y yo entendemos, eres mi motivación para seguir creciendo.

A mi pareja, por estar presente en cada momento, por tu amor y apoyo incondicional, por cada meta cumplida y cada sueño por cumplir.

A toda mi familia y amigos que estuvieron siempre apoyándome y dándome palabras de aliento.

A Cecy, por enseñarme que el amor debe darse a raudales, por mostrarme que la vida va más allá de lo tangible. Siempre estás presente.

Al Dr. Marco Jiménez, por ser mi guía y mi tutor en mi formación como Hematóloga, pero sobre todo por creer en mí aún en los momentos más difíciles.

A todos mis profesores quienes con su conocimiento y experiencia aportaron a mi formación profesional.

A mis pacientes, por enseñarme tanto sobre la vida, la resiliencia y el verdadero sentido de mi profesión.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO:.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	24
JUSTIFICACIÓN:	25
HIPÓTESIS:	26
OBJETIVOS:	26
MATERIAL Y MÉTODOS	27
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:	29
RESULTADOS:	31
DISCUSIÓN:	37
CONCLUSIONES:.....	40
CONSIDERACIONES ÉTICAS:	41
REFERENCIAS:.....	43
ANEXOS:	46

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El TCPH, se ha convertido en una opción potencialmente curativa para muchas enfermedades, entre ellas, las neoplasias hematológicas. Sin embargo, dentro de sus principales complicaciones se encuentran el desarrollo de procesos infecciosos, siendo la infección por CMV una de las más frecuentes. No obstante, se han descrito diferencias significativas entre los trasplantes idénticos y haplo idénticos, por lo que se busca caracterizar estas diferencias entre pacientes trasplantados en nuestro centro.

OBJETIVO: El objetivo primario buscaba describir las diferencias en la prevalencia de la reactivación por citomegalovirus entre el TCPH alogénico con donante idéntico y haplo idéntico. Dentro de los secundarios, se buscó conocer las diferencias en la presentación, el cuadro clínico, la respuesta al tratamiento y la sobrevida en la reactivación por citomegalovirus entre ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal y comparativo en los pacientes sometidos a TCPH en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, desde enero 2018 a septiembre de 2022. Incluyendo sólo aquellos pacientes con trasplante alogénico idéntico y haplo idéntico. Se realizó un muestreo no probabilístico, utilizando la familia de pruebas de Wilcoxon / U de Mann-Whitney. Se revisaron expedientes clínicos y el sistema de laboratorio de cada paciente y los datos obtenidos se registraron en una base de datos con las variables a estudiar.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:

Los recursos de la investigación se utilizan en el procedimiento rutinario del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la UTCPH de CMN SXXI, el personal médico recopiló los datos obtenidos en los expedientes, sin más costos que los administrativos del uso de papel y computador. No se requirió de apoyo económico adicional para este estudio.

EXPERIENCIA DEL GRUPO:

El grupo de la unidad de trasplante de médula ósea del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ha realizado este tipo de investigaciones a lo largo de más de 5 años, confiriendo gran evidencia clínica y metodológica con este tipo de proyectos realizados.

RESULTADOS:

Se analizaron 103 pacientes post trasplantados, se encontró mayor prevalencia de infección por CMV en pacientes con TCPH haploidéntico (50%) en comparación con los idénticos (23%), la mayoría de los pacientes cursaron asintomáticos y el día de diagnóstico para ambos grupos fue alrededor del día 40 en promedio. El principal factor de riesgo encontrado fue la concomitancia con EICH. Presentaron mayor supervivencia aquellos pacientes que no presentaron reactivación por CMV. La principal causa de mortalidad fue la recaída, seguido por los procesos infecciosos.

DISCUSIÓN:

Los pacientes post trasplantados con TCPH alogénico haploidéntico presentaron mayor prevalencia de infección por CMV, menor supervivencia y mayor mortalidad, lo cual apoya la hipótesis de esta investigación.

DESCRIPCIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

Datos del alumno:

- **DRA. MIRIAM ELIZABETH AGUILAR MÁRQUEZ.** Médico Cirujano Y Partero, Universidad Autónoma de Chihuahua. Médico Residente de Hematología, Facultad De Medicina de la Universidad Nacional Autónoma De México. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Teléfono: 6145036886
Correo electrónico: miriam.aguilar.8@hotmail.com

Datos de los tutores:

- **DR. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA.** Médico Especialista en Hematología, Adiestramiento en TCPH en el Hospital Universitario Politécnico La Fe, Valencia, España. Maestría en Ciencias en investigación clínica experimental en salud en farmacología clínica por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Estudiante del Doctorado en Ciencias por la UNAM. Médico Adscrito al servicio de hematología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Teléfono 33 1280 8042
Correo Electrónico: mark2145@hotmail.com
- **DRA. MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS.** Médico Especialista en Hematología, adiestramiento en TCPH en el Hospital Saint Louis, París, Francia. Maestría en Ciencias médicas por el Instituto Politécnico Nacional. Encargada de la UTMO del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Teléfono 55 3711 3700
Correo electrónico: mmargacs@hotmail.com

Datos de la tesis:

**“PREVALENCIA DE REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN EL
TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS”**

Número de páginas: 46

2023

NÚMERO DE REGISTRO: F-2023-3601-021

PREVALENCIA DE REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

MARCO TEÓRICO:

Definición e historia del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH):

La Ley General de Salud define al trasplante como aquella 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 para reemplazar su función.¹ En el caso del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), las células progenitoras son infundidas al receptor para reestablecer la función de la médula ósea, la cual se encuentra previamente afectada de manera parcial o completa por enfermedades propias de la médula ósea o como consecuencia de una alteración secundaria a otras patologías.²

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, es una opción potencialmente curativa en malignidades hematológicas debido a su potencial citotóxico secundario a los regímenes de acondicionamiento y al efecto inmunológico creado por las células del donador, es decir el efecto “injerto contra tumor”.³

Los antecedentes históricos del TCPH inician desde el siglo XIX con A. Pappenheim, quien propone la existencia de una célula precursora de la cual se originan el resto de las células hematopoyéticas. Sin embargo, no fue hasta 1957 gracias a E. Donall Thomas, quien realizó los primeros trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes humanos con diferentes enfermedades.

En nuestro país, los antecedentes de trasplante de células progenitoras inician desde 1980 con el Dr. Ricardo Sosa quien realizó el primer TCPH.²

Dentro de los principales objetivos del trasplante, se encuentra sustituir la hematopoyesis del receptor o paciente, ya que se encuentra dañada por alguna patología y permitir la administración de dosis altas de esquemas de quimioterapia

o radioterapia con la finalidad de disminuir la mielosupresión que sería prolongada e irreversible si no se realizara la infusión de CPH.²

Clasificación del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas:

El trasplante puede clasificarse de acuerdo a su origen en dos diferentes subtipos, autólogos, alogénicos o singénicos; siendo los trasplantes autólogos aquellos donde el receptor y el donador son la misma persona, es decir, el paciente recibe sus propias CPH; los alogénicos en donde el receptor recibe las CPH de un donador de la misma especie, ya sea un donador relacionado o no relacionado y aquellos singénicos se tratan de trasplantes entre gemelos idénticos.⁴

En cuanto a la fuente de obtención de las células progenitoras, se puede dividir en CPH obtenidas de médula ósea, de sangre periférica o cordón umbilical, aquellas obtenidas de médula ósea se recolectan mediante múltiples extracciones de cresta ilíaca mientras el obtenido mediante sangre periférica, utiliza factores de crecimiento para aumentar el número de CPH circulantes para posteriormente realizar una recolección a través de aféresis.²

En el contexto del TCPH autólogo, se ha demostrado una clara superioridad de la obtención de CPH a través de sangre periférica en comparación con médula ósea, principalmente relacionado a una mayor calidad de vida, menores costos y un injerto más rápido. Si embargo, en el contexto de un TCPH alogénico, existe mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) con la obtención por sangre periférica, por el mayor contenido de células T en comparación con médula ósea, por el contrario, los injertos son más rápidos con células obtenidas a través de sangre periférica. En conclusión, es necesario individualizar cada paciente de acuerdo a la enfermedad a tratar, el régimen de acondicionamiento que se vaya a administrar y la experiencia de cada institución.⁵

Tipos de donantes:

El sistema HLA es la región genética más polimórfica en el genoma humano. Un conjunto de variantes de alelos del HLA es llamado haplotipo, el cual es heredado de cada padre, por tanto, la probabilidad de que un hijo herede y comparta ambos

haplotipos con un hermano es del 25%. Los genes más relevantes para el trasplante pertenecen a la clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-Cw) y clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP). Dentro de las diferentes modalidades de trasplante alogénico de acuerdo al tipo de donador, se pueden dividir en aquellos trasplantes idénticos o haploidénticos. El donador óptimo se considera aquel HLA-idéntico, sin embargo, menos de un tercio de pacientes tendrá un donador idéntico, es por esto que surge la opción del trasplante haploidéntico. Un donador haploidéntico es aquel que comparte al menos un haplotipo con el receptor y es discordante con un número variable de genes HLA en el haplotipo restante. Esta modalidad permite acceso al trasplante para todos aquellos pacientes sin donador idéntico.⁶

En un estudio retrospectivo se comprobó que no existía diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de recaída de los pacientes con trasplante haploidéntico en comparación con los trasplantes idénticos.⁷

De igual manera, en otro estudio retrospectivo compararon trasplantes haploidénticos con aquellos compatibles de donador no relacionado y demostraron que la supervivencia en ambos grupos era comparable cuando se utilizaba Ciclofosfamida post trasplante en el trasplante haploidéntico (Supervivencia global a 3 años 45% contra 50% ($p=0.38$)).⁸

Existen algunas contraindicaciones absolutas para la realización de trasplante haploidéntico, como el estado funcional del donador y la presencia de una cantidad considerable de anticuerpos anti-HLA contra el donador.⁹ Se han creado diversas estrategias para disminuir los riesgos o complicaciones relacionadas al trasplante haploidéntico, una de ellas es la administración de Ciclofosfamida post trasplante. Este abordaje es un método efectivo que favorece la tolerancia inmune, el primer paso ocurre con la proliferación de las células T alorreactivas, la síntesis continua de ADN de estas células las vuelve altamente sensibles a la acción de la Ciclofosfamida, permitiendo la destrucción selectiva de las mismas con la administración del fármaco en el día +3 del acondicionamiento. Las células T del donador que persisten, contribuyen a la reserva de células T periféricas, las cuales, mediante sus acciones efectoras y reguladoras, determinarán los diferentes resultados post trasplante. Dado que la Ciclofosfamida también induce

apoptosis de las células T en reposo, esta tolerancia inmune se caracteriza tanto por la depleción selectiva, como inespecífica de células T. El último paso incluye la delección de las células T anti hospedero del donador que se encuentran en el timo, este paso es esencial para mantener una tolerancia a largo plazo después del injerto.¹⁰

Las principales ventajas para el uso de trasplantes haploidénticos son⁹:

- Mayor disponibilidad de potenciales donadores, ya que sólo un 30% de los pacientes tendrá un donador idéntico, sin embargo, dependiendo del grupo étnico, un paciente puede llegar a tener hasta un 75% de probabilidad de tener un donador haploidéntico en el caso de pacientes blancos con descendencia europea, y un 27%-52% para la población hispana o americanos nativos.
- Disponibilidad inmediata para identificar y movilizar al donador, ya que en otras modalidades de trasplante puede tardarse incluso meses.
- Dosis adecuadas de CPH que permitan el injerto y la reconstitución inmune, ya que, a comparación con el trasplante de cordón umbilical, las dosis pueden ser subóptimas.
- Disponibilidad inmediata para donaciones repetidas de CPH o linfocitos en caso de recaídas, caso que resulta imposible con el cordón umbilical.
- Efecto injerto contra tumor, especialmente en pacientes con enfermedades malignas de alto riesgo, el trasplante haploidéntico se ha asociado a un mayor efecto injerto contra tumor que otras modalidades.⁹

Las desventajas se encuentran en relación a la intensa alorreactividad bidireccional entre las células T del receptor y donador, lo cual puede ocasionar:

- Mayor prevalencia de falla de injerto
- Mayor prevalencia de EICH en ausencia de tratamiento profiláctico
- Mayor mortalidad secundaria a procesos infecciosos debido a la reconstitución inmune más lenta.⁹

Esquemas de acondicionamiento:

El régimen de acondicionamiento debe cumplir con 2 objetivos, en primer lugar, maximizar la reducción de la carga tumoral y en segundo lugar, conseguir un nivel de inmunosupresión que permita evitar el rechazo de injerto. Algunos regímenes de acondicionamiento son:

- **Irradiación corporal total:** Posee efectos inmunosupresores muy importantes, tiene efecto sobre sitios santuario (sistema nervioso central y testículos). Actualmente la mayoría de los acondicionamientos utilizan dosis entre 12 Gy y 13.2 Gy. Se ha observado que las dosis mayores se asocian a un menor riesgo de recaída de la enfermedad, sin embargo, también existe un mayor riesgo de EICH y mortalidad asociada al tratamiento, además de los efectos secundarios a largo plazo como el desarrollo de neoplasias secundarias, cataratas, infertilidad, entre otros.⁵
- **Quimioterapia:** Se utilizan agentes citotóxicos, buscando un efecto en la reducción de la carga tumoral, sin originar toxicidades superpuestas entre fármacos. Un ejemplo de un esquema comúnmente utilizado es Busulfán con Ciclofosfamida (BuCy2), sin embargo, existen muchas alternativas de tratamiento y es necesario individualizar de acuerdo al paciente y la experiencia de la unidad de trasplante.⁵

Los esquemas de acondicionamiento pueden clasificarse de acuerdo a su intensidad en tres:

- **Mieloablativo:** Surge con la combinación de agentes ya sea con la administración de irradiación corporal total o con quimioterapia en dosis tan altas, que no permitirán una recuperación hematológica autóloga, producirá una pancitopenia profunda, de larga evolución y generalmente irreversible, la cual será fatal en la mayoría de los casos, a menos que se reestablezca la hematopoyesis mediante la infusión de CPH.¹¹

- **No mieloablativo:** Causan citopenias mínimas y menor toxicidad temprana, pero son terapias con potencial inmiunoablatoivo, por lo que sí tendrá la capacidad de una recuperación hematológica autóloga.¹¹
- **Intensidad reducida:** Son esquemas intermedios entre los dos mencionados previamente, causarán citopenias, las cuales pueden ser prolongadas, sin embargo, existe la posibilidad de una recuperación hematológica autóloga, aunque es importante considerar que la pancitopenia puede llegar a ser de larga duración. Se considera que los esquemas de intensidad reducida tienen una disminución en el 30% de la dosis de los esquemas mieloablativos.¹²

Infección por Citomegalovirus:

El citomegalovirus, también conocido como *herpesvirus humano 5*, pertenece a la familia *Herpesviridae*. Es un virus muy común que afecta a personas tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidas, llegando a infectar hasta a un 85% de la población adulta en Estados Unidos y hasta un 95% en países en vías de desarrollo.¹² Cuenta con un genoma de 235 kb y más de 165 proteínas antigénicas. Es un virus que permanece latente de por vida, pudiendo presentar reactivaciones ante ciertas circunstancias propias del huésped como la inmunosupresión, uso de esteroide, embarazo o desnutrición.¹³

En personas inmunocompetentes, la infección primaria es asintomática en la mayoría de los casos, en algunos cuantos puede causar síntomas leves o un síndrome mononucleósico. Tras la primoinfección, el virus permanece latente de por vida y puede dar lugar a reinfecciones o reactivaciones posteriores. La vía de transmisión puede ser por contacto directo con secreciones, vertical u horizontal.¹⁴

La prevalencia de personas inmunocompetentes con CMV serológico, varía globalmente del 40 al 100%. Dentro de los factores que pueden contribuir a la reactivación del CMV, el trasplante alogénico es uno de los principales.⁵

La tasa de reactivación de CMV posterior al trasplante hematopoyético ha sido reportada hasta de un 30-70% y puede estar asociada a mortalidad no asociada a

recaída (RR 1.61 a 1.95) y la mortalidad relacionada a enfermedad fatal por CMV puede ser hasta de un 45-60% en este grupo de pacientes.¹⁵

En un estudio retrospectivo realizado por Cheng et al., se reportó una incidencia acumulada de carga viral de ADN positiva al día 180 post trasplante de 39%, 55.6% y 85.7% para trasplantes de donador idéntico, donador compatible no emparentado y donador haploidéntico respectivamente ($p < 0.000$).¹⁶

En un estudio realizado por Chen et al. se observó una incidencia acumulada del 60%-70% de infección por CMV en pacientes con donador haploidéntico que recibieron GAT y de un 40%-50% en aquellos que recibieron Ciclofosfamida post trasplante. La mayoría de las infecciones ocurrieron en el periodo temprano posterior al injerto, con un promedio de 31-35 días.¹⁷

Dentro de las potenciales complicaciones posteriores al trasplante se encuentran los procesos infecciosos, los cuales pueden ser tanto de origen bacteriano, fúngico o viral, siendo este último, uno de los más frecuentes en pacientes trasplantados. Dentro de las infecciones virales, destacan la infección por Citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS), virus Epstein-Barr (VEB), virus varicela-zoster (VVZ) y adenovirus.⁵

La infección por CMV es una causa muy importante de morbilidad en los pacientes trasplantados. Este virus puede obtenerse mediante la reactivación de un virus latente o ser adquirido de novo del donador o a través de transfusiones sanguíneas. Este tipo de infecciones es mucho más frecuente en trasplantes alogénicos que en autólogos.⁵

En cuanto al trasplante autólogo, se ha reportado una incidencia del 40% de pacientes seropositivos que desarrollan infección por CMV.¹⁸ Existen diversos estudios publicados, en un estudio retrospectivo publicado por Marchesi et al. se analizaron 327 pacientes tratados con trasplante autólogo con diagnóstico de mieloma múltiple (61%) y linfoma (39%). En este estudio se presentó reactivación de CMV en 8% de los pacientes con mieloma múltiple y 16% en pacientes con linfoma, sin embargo, dentro de este grupo de pacientes con reactivación, sólo el 11% requirió tratamiento antiviral por infección sintomática. Cabe mencionar que todos los casos de reactivación se presentaron en pacientes seropositivos.

Además, presentaron mayor mortalidad asociada a tratamiento en comparación con pacientes sin reactivación (8.4% vs 1.7% p=0.047).¹⁹

En el trasplante de cordón umbilical, debido a que la gran mayoría de los recién nacidos nacen sin infección por CMV, el injerto casi siempre es CMV negativo. Dentro de los pacientes seropositivos que no reciben profilaxis antiviral, la tasa de infección después del trasplante de cordón es del 40 al 80%. En cambio, cuando reciben profilaxis, no se ha observado que el trasplante de cordón confiera un mayor riesgo de infección por CMV, en comparación con el trasplante de sangre periférica o de médula ósea.¹⁸

Definiciones diagnósticas:

La infección por CMV se define como el aislamiento viral o detección de antígenos virales o ácidos nucleicos en cualquier fluido o tejido.²⁰

- **Neumonía por CMV:**

- I. Presencia de signos o síntomas pulmonares (tos, disnea, volumen espiratorio forzado en 1° seg. ≤80%)
- II. Evidencia radiográfica: infiltrados retículo nodulares o intersticiales, opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, opacidades del espacio aéreo, nódulos pequeños centrolobulillares)
- III. Carga viral alta en lavado bronquio alveolar (LBA) determinado por PCR.
- IV. Exclusión de infección por otros patógenos o enfermedades.

- **Gastroenteritis por CMV:**

- I. Síntomas de tubo digestivo alto o bajo
- II. Lesiones macroscópicas en mucosa demostradas por endoscopía
- III. Documentación de CMV en tejido por inmunohistoquímica o hibridación in situ

- **Retinitis por CMV:**

- I. Signos oftalmológicos típicos mediante examinación
- II. PCR positiva para CMV en vítreo

- **Encefalitis por CMV:**

- I. Síntomas de SNC (estatus mental alterado, amnesia, convulsiones)

- II. Carga viral en líquido cefalorraquídeo determinada por PCR cuantitativa
- III. Cambios inflamatorios demostrados por neuroimagen
- IV. Exclusión de infección por otros patógenos o enfermedades.

- **Enfermedad diseminada por CMV:**

- I. Síntomas de enfermedad en más de un órgano blanco
- II. Detección de CMV en los órganos involucrados

- **Infección de inicio tardío:** Infección que ocurre después de los 100 días.
- **Infección primaria:** primera detección de CMV en un individuo sin evidencia de exposición a CMV previa.
- **Infección recurrente:** nueva infección por CMV en pacientes con evidencia de infección previa, que no han tenido viremia detectable por al menos 4 semanas. La reactivación puede surgir como reactivación de un virus latente o como reinfección.
- **Infección refractaria:** Viremia de DNA persistente o en aumento por al menos 2 semanas, a pesar de tratamiento antiviral.¹³
- **Infección resistente:** infección que requiere la detección de una mutación genética que sea conocida por disminuir la susceptibilidad a uno o más antivirales.
- **Replicación por CMV:** evidencia de multiplicación viral.
- **Reinfección por CMV:** detección de un subtipo distinto de CMV.

Factores de riesgo:

Se han descrito múltiples factores de riesgo propios del paciente o relacionados al tipo de trasplante, por ejemplo, la infección por VEB, infecciones fúngicas y la pobre función de injerto son factores de riesgo independientes para neumonía por CMV. Mientras que el EICH agudo grado III-IV son factores de riesgo independiente para enteritis por CMV. Por otro lado, la enfermedad avanzada, infección por VEB y la pobre función de injerto se correlacionan con retinitis por CMV.²¹

El estatus serológico tanto del donador como del paciente también influye, ya que el riesgo es mayor en aquellos pacientes CMV-seropositivos o que tienen un donador CMV-seropositivo. Por el contrario, receptores seronegativos que reciben CPH de donadores seronegativos, raramente desarrollan complicaciones relacionadas a infección por CMV.²²

Así mismo, se ha descrito una relación entre el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el uso de tratamientos inmunosupresores aumentan el riesgo de reactivación de CMV y de la misma manera, la infección por CMV aumenta el riesgo de desarrollar EICH. Otros factores de riesgo incluyen la depleción de células T, la administración de dosis altas de esteroide, trasplante de donador no idéntico, la administración de globulina anti timocito, así como los regímenes de acondicionamiento mieloablativos.²³

Manifestaciones clínicas:

La infección primaria por CMV en personas inmunocompetentes se presenta de manera asintomática en la gran mayoría de los casos o con sintomatología muy leve, auto resolutive. En pacientes inmunocomprometidos, la reactivación viral puede resultar en dos síndromes distintos: infección por CMV o enfermedad por CMV. La infección se describe como el aislamiento o detección de proteínas virales en secreciones o tejidos sin la presencia de síntomas, mientras que la enfermedad se define por la presencia del virus con signos o síntomas atribuibles al mismo.²⁴

Las manifestaciones relacionadas a infección por CMV en el paciente inmunocomprometido pueden clasificarse en efectos directos o indirectos. El virus infiltra células en múltiples sitios: endotelio, tejidos, líneas celulares hematopoyéticas, músculo liso, entre otras. Por lo tanto, la replicación activa de los componentes virales en estos tejidos, puede manifestarse con daño a múltiples órganos.²⁵

La infección por CMV puede causar síntomas en prácticamente cualquier órgano que se encuentre afectado, además de síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general y los relacionados a mielosupresión. La probabilidad de

presentar infección sintomática es mucho mayor con trasplantes alogénicos que autólogos.²⁶

Las principales manifestaciones clínicas de infección varían de acuerdo a la temporalidad de la enfermedad, siendo las más comunes las manifestaciones secundarias a neumonía y a enfermedad gastrointestinal, que puede ocurrir desde el esófago hasta el colon. Posterior al día 100 post trasplante, también se suele observar retinitis por CMV y enfermedad a sistema nervioso central. Algunos efectos indirectos incluyen el rechazo de injerto, sobreinfección bacteriana o fúngica y aterosclerosis.²³

Métodos diagnósticos

Existen dos métodos para realizar el diagnóstico de infección activa por CMV, el ensayo de la antigenemia pp65 y PCR. Sin embargo, actualmente existe una tendencia de reemplazar estos métodos por estudios moleculares.

- **Serología:** Es una prueba comúnmente utilizada para verificar el estado serológico tanto del donador como del paciente previo al trasplante y determinar el riesgo de reactivación post trasplante, ya que como se mencionó anteriormente, aquellos receptores con serología negativa, que reciben trasplante de un donador positivo, presentan un mayor riesgo y mayor incidencia de desarrollo de infección por CMV. Posterior al trasplante, su utilidad pierde valor. El diagnóstico serológico se establece con anticuerpos IgM e IgG. El primero en aparecer ante una infección es el IgM, sin embargo, también se presenta por tiempo prolongado posterior a la infección, además puede reaparecer ante la reinfección por diferentes cepas, por lo que la presencia de este anticuerpo no es siempre es diagnóstica de infección primaria o reciente. Además, los estudios serológicos pueden verse alterados en pacientes inmunocomprometidos por las alteraciones en la respuesta humoral que se presenta.²⁷
- **Antigenemia pp65:** Es un indicador precoz de infección activa por CMV, los altos niveles se encuentran relacionados con infecciones sintomáticas. Su especificidad es comparable al PCR cuantitativa. Dentro de sus ventajas

se encuentra la rapidez de detección, permitiendo establecer un diagnóstico y tratamiento oportunos. Una de sus principales desventajas es que su valor se encuentra limitado en pacientes con leucopenia y neutropenia $<200/\text{mm}^5$.

- **PCR Cuantitativa:** La cuantificación de la carga viral permite diagnosticar la replicación viral para iniciar un tratamiento oportuno y monitorizar la respuesta al tratamiento. Esta prueba se realiza en tiempo real (PCR-TR), permitiendo mayor exactitud y mayor rapidez. Una desventaja es la falta de un índice internacional de referencia, por lo que pueden existir resultados variables dentro de los laboratorios. Se ha demostrado que las cargas virales altas se correlacionan con un riesgo incrementado de desarrollo de enfermedad. En nuestro centro, se utiliza un valor de corte de 1000 copias/ml para considerarse como positivo e iniciar tratamiento y monitoreo.

27

- **Histología:** El análisis histológico del tejido afectado es útil en enfermedad invasiva, el cual se basa en la presencia de inclusiones intracelulares, detección de antígenos de CMV por inmunohistoquímica o hibridación de DNA.²⁷

Profilaxis

Conocer el estatus serológico es uno de los principales determinantes para predecir el riesgo de reactivación de CMV post trasplante. Existen dos abordajes principales para la prevención de CMV, la profilaxis secundaria y la terapia preventiva, siendo esta última opción la preferida para evitar toxicidad inducida por fármacos. Dentro de los fármacos más utilizados se encuentran aciclovir, valganciclovir o letermovir, siendo este último también una posibilidad como profilaxis secundaria, especialmente en población de alto riesgo. Los esquemas profilácticos usualmente se utilizan por un periodo de 3-6 meses post trasplante. La administración de antivirales debería iniciar inmediatamente posterior al trasplante o al uso de GAT.²⁷

La terapia preventiva involucra el monitoreo de cargas virales de CMV mediante PCR de manera semanal, y el inicio de antivirales con la detección de viremia teniendo un nivel de corte establecido por cada institución, siendo de 1000 copias en nuestro centro, esta modalidad de prevención limita la toxicidad por fármacos, costos y permite una reconstitución inmune más temprana.²³

El aciclovir ha demostrado reducciones en la replicación viral de CMV. Mientras que el Ganciclovir reduce el riesgo de enfermedad por CMV, sin embargo, se ha asociado a toxicidad especialmente renal. Así mismo, se ha demostrado que el Letemovir disminuye el riesgo de infección por CMV clínicamente significativa y también disminuye la mortalidad en pacientes CMV (+). La eficacia de los tres fármacos es similar, por lo que debería individualizarse la terapia de acuerdo a las particularidades de cada paciente.⁶

Tratamiento

El ganciclovir, el valganciclovir y el foscarnet son los fármacos más utilizados para enfermedad por CMV. La adición de dosis altas de inmunoglobulina para los casos de neumonía se ha utilizado comúnmente, sin embargo, existe poca información que respalde esta práctica. El cidofovir puede considerarse ante casos de falla al tratamiento, la duración del mismo normalmente debe ser mayor a 6-8 semanas.⁶

El tratamiento se encuentra indicado siempre que exista síndrome viral, en la presencia de enfermedad por CMV o cuando se documenta daño orgánico mediante cambios histológicos o inmunohistoquímicos, los fármacos deberán iniciarse tan pronto como se detecte la replicación viral ya sea por antigenemia o PCR-RT. El estándar de oro de tratamiento es el ganciclovir intravenoso para infecciones graves, sin embargo, para casos leves o moderados, se puede utilizar valganciclovir.²⁷

En pacientes post trasplantados, la tasa de infección resistente varía de un 1.7% a 14.5%. Por otro lado, las tasas reportadas de infección refractaria varían de un 19% a 29%. Dentro de los factores de resistencia se encuentran la baja inmunidad del huésped que resulta en viremia persistente, reactivación viral recurrente, pobre absorción del fármaco o biodisponibilidad limitada del fármaco. Algunas

mutaciones específicas del genoma de CMV se han asociado a resistencia, siendo las más frecuentes la mutación del gen *UL97*, que codifica para una proteína cinasa, confiriendo resistencia a ganciclovir y valganciclovir, seguida por la mutación del gen *UL54*, que codifica para una ADN polimerasa y confiere resistencia a ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir.²⁹

Se ha observado una incidencia de infección resistente de un 0% a 7.9% en pacientes con trasplante idéntico, la cual puede llegar a aumentar hasta un 14.5% en pacientes con trasplante haploidéntico.¹⁵

Una incidencia significativamente menor de infección refractaria o resistente fue observada en pacientes que recibieron letermovir como profilaxis primaria, en comparación con aquellos pacientes que no lo recibieron (2% contra 11%, $p=0.001$).

La infección refractaria y resistente confiere una morbilidad y mortalidad significativas en pacientes post trasplantados, con resultados clínicos adversos a pesar del tratamiento agresivo, el cual en la mayoría de los casos llega a presentar efectos secundarios secundario al mismo.²⁸

En un estudio realizado por Chen et al. demostraron que en el caso de pacientes post trasplantados de donador haploidéntico, 50.6% de los pacientes presentaron infección refractaria y 30.3% infección recurrente por CMV, a pesar del uso de tratamiento.¹⁷

Existen pocas opciones para el tratamiento de infección resistente o refractaria, las opciones son limitadas por las complicaciones relacionadas al trasplante y por la toxicidad asociada al tratamiento. Uno de los fármacos más empleados para este tipo de pacientes ha sido el foscarnet, tanto en monoterapia como asociado a otros antivirales. Sin embargo, a pesar del tratamiento con foscarnet, la tasa de mortalidad reportada a 1 año fue del 41% y la tasa de CMV invasivo fue del 24%. Otra opción de tratamiento es la leflunomida, un agente inmunosupresor que inhibe el ensamblaje del virión de CMV, sin embargo, la experiencia con el uso de este fármaco aún es poca, por lo que debe utilizarse con precaución y de preferencia asociado a otros antivirales.²⁹

Pronóstico

En la infección por CMV el pronóstico varía de acuerdo a las características propias del paciente y a características clínicas de la propia infección, generalmente la enteritis por CMV tiene un buen pronóstico, mientras que la encefalitis o neumonía tienen un pronóstico sombrío y tiende a ser fatal a pesar del tratamiento antiviral.

Si el diagnóstico no se realiza de manera oportuna, la respuesta al tratamiento suele ser peor y por tanto confiere un peor pronóstico.¹⁵

En un estudio realizado por Schmidt et. al, se analizó el impacto pronóstico en el estatus serológico de CMV del donador y receptor en pacientes con leucemia aguda post trasplantados con TCPH alogénico. En los resultados obtenidos, se demostró que los casos seropositivos de donador y receptor, presentaban una reducción significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 2 años, en comparación con los receptores y donadores seronegativos y una supervivencia global menor (50% vs 56%, $P < 0.001$) y un aumento en la mortalidad no asociada a recaída del 23% vs 20%, $P < 0.001$.²⁶

Así mismo, los pacientes con infección por CMV presentan una mayor prevalencia de EICH agudo, infección por VEB, infección fúngica y pobre función de injerto, así mismo se observó una mortalidad no asociada a recaída al año de trasplante más alta en pacientes con infección por CMV en comparación con pacientes sin infección (34.9% vs. 10.5%, $P < 0.001$).²¹

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la prevalencia de reactivación de citomegalovirus en el trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se convierte en una opción de tratamiento potencialmente curativa para una gran cantidad de enfermedades, principalmente neoplasias hematológicas. Sin embargo, el procedimiento tiene potenciales riesgos y complicaciones que pueden desarrollarse. Una de las complicaciones más frecuentes son los procesos infecciosos; dentro de este grupo, la infección por citomegalovirus es muy prevalente en pacientes inmunocomprometidos, principalmente en pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas. Tratándose en la mayoría de los casos de una reactivación viral y no una infección primaria.

Si bien, los procesos infecciosos se presentan tanto en pacientes con trasplante autólogo como alogénico, son mucho más frecuentes en el segundo grupo de pacientes. Así mismo, dentro de la modalidad de trasplante alogénico, se han descrito diferencias en la prevalencia de infección por citomegalovirus y las características clínicas relacionadas a la infección en aquellos pacientes con donador idéntico en comparación con pacientes con donador haploidéntico. Se cree que estas diferencias se deben al tipo de acondicionamiento utilizado, a la profilaxis de enfermedad injerto contra huésped utilizada, al mismo desarrollo de enfermedad injerto contra huésped, entre otros factores descritos.

Es por eso que, en la presente investigación, buscamos conocer las diferencias en la epidemiología de pacientes post trasplantados de trasplante alogénico con donador idéntico y haploidéntico, las variaciones en la forma de presentación clínica, la evolución clínica de los pacientes, además de reconocer los diferentes factores de riesgo presentes en cada grupo de pacientes y las posibles complicaciones que pueden desarrollarse con la infección primaria o reactivación.

JUSTIFICACIÓN:

La presente investigación se encuentra dirigida a conocer la prevalencia de infección por citomegalovirus en pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico, ya que de acuerdo a la bibliografía consultada, la prevalencia suele ser mayor en el trasplante haploidéntico.

Así mismo, se busca conocer cuáles son las características epidemiológicas de cada grupo de pacientes para buscar establecer una relación entre las características propias de cada paciente y el riesgo que confiere de presentar infección por citomegalovirus, por ejemplo, conocer si los diferentes tipos de acondicionamiento empleado confieren un mayor o menor riesgo de infección.

De igual manera, es necesario conocer las principales características de la presentación clínica de cada paciente, incluidos aquellos pacientes asintomáticos, o en caso de presentar síntomas, reconocer las manifestaciones más frecuentes para brindar un diagnóstico y tratamientos oportunos. Resulta necesario poder identificar cuáles son los principales factores de riesgo relevantes en cada grupo de pacientes para tomar las medidas necesarias para poder disminuir estos riesgos o bien, crear estrategias para afrontarlos.

Para finalizar, otro de los objetivos es precisar la respuesta al tratamiento profiláctico, el tratamiento de infección establecida y la supervivencia entre cada grupo de pacientes trasplantados, para que permitan en un futuro crear abordajes de tratamiento oportuno y lograr disminuir la mortalidad o complicaciones relacionadas en los pacientes.

Los resultados que se obtengan en esta investigación, permitirán conocer mejor las características de cada paciente para poder aplicar estrategias que faciliten un seguimiento más estrecho, diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz.

HIPÓTESIS:

Los pacientes post trasplantados con TCPH alogénico haploidéntico presentan mayor prevalencia de infección por CMV y mayor mortalidad asociada debido al retraso en la reconstitución inmune.

OBJETIVOS:

Primario

- Describir las diferencias en la prevalencia de la reactivación por citomegalovirus entre el TCPH alogénico con donante idéntico y haploidéntico.

Secundarios

- Conocer la carga viral máxima presentada.
- Conocer el día post trasplante en que se estableció el diagnóstico de infección por CMV.
- Conocer la presentación clínica de la infección (asintomáticos, neumonitis, enteritis, retinitis).
- Conocer los días de tratamiento utilizados para negativizar la carga viral.
- Establecer si existe relación entre la concomitancia con EICH y la infección.
- Establecer si existe relación entre la concomitancia con el uso de esteroides y la infección.
- Establecer si existe relación entre la concomitancia con el uso de micofenolato y la infección.
- Identificar las diferencias entre la supervivencia de cada grupo de pacientes.
- Identificar las diferencias entre la mortalidad y las causas de mortalidad de cada grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal y comparativo

Universo del estudio.

El presente estudio se llevó a cabo en los pacientes sometidos a TPH en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Población del estudio.

Pacientes sometidos a TCPH alogénico de enero 2018 a septiembre de 2022.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión

- Edad de 18-65 años, tanto varones como mujeres.
- Trasplantados de enero de 2018 a septiembre de 2022
- Postrasplantados de progenitores hematopoyéticos en modalidad alogénica idéntico y haplo idéntico
- Al menos 100 días de seguimiento clínico
- Sin contraindicación de trasplante por estudios de funcionalidad
- El grupo de seguimiento será los pacientes trasplantados con donante haplo idéntico y el grupo comparativo trasplantados en con donante idéntico

Criterios de exclusión

- Pacientes con trasplantes alogénicos con células obtenidas a partir de cordón umbilical
- Pacientes con trasplantes autólogos

Criterios de eliminación

- Falta de datos para realizar el análisis

Muestreo.

Se realizó un muestreo no probabilístico con inclusión consecutiva de todos los pacientes trasplantados en la unidad que reúnan los criterios de inclusión.

Tamaño de muestra.

El cálculo de tamaño de muestra se realizó con el programa G-POWER versión 3.1, utilizando la familia de pruebas de Wilcoxon/ U de Mann-Whitney, ya que se compararán 2 grupos para demostrar diferencias en diferentes cortes del tiempo. Considerando la prevalencia de reactivación por CMV a 3 meses año del trasplante alogénico haploidéntico de 70% reportada previamente en el artículo Clinical impact of multiple DNA virus infections in nondepleted haploidentical and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Se ajustó un poder estadístico de 80% y nivel de confianza del 95%. Como resultado se requerirán 34 pacientes por grupo para nuestro estudio.

Descripción de la metodología.

Se revisaron expedientes físicos y electrónicos de los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el periodo de enero 2018 a septiembre 2022. Se incluyeron únicamente pacientes con trasplante alogénico idéntico y haploidéntico, excluyendo al trasplante de cordón umbilical y autólogo.

Se creó una base de datos con las principales características epidemiológicas que buscamos investigar, así como variables relacionadas a la infección por citomegalovirus.

Con los datos obtenidos a partir del expediente clínico de cada paciente, se reportó la información en la base de datos elaborada previamente.

Posteriormente se realizó la revisión del sistema de información de laboratorio, *Modulab*, que contiene los resultados de análisis de laboratorios ya procesados previamente a cada paciente. De esta plataforma se obtuvieron los datos relacionados a la carga viral de citomegalovirus, el tiempo de duración de la infección, el tiempo de respuesta al tratamiento y el estatus serológico de donador y receptor. Luego, cada uno de esos datos se reportó en la base de datos creada.

Finalmente se realizó el análisis estadístico de los datos recolectados.

Análisis estadístico

Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 25 registrando los valores de cada variable. Los datos se presentan a través de medidas de tendencia central y de dispersión con tablas y gráficos. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba X^2 de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon y t de Student pareada dependiendo de si se ajusta o no a la curva de distribución normal. Se analizó la supervivencia del grupo idéntico y haploidéntico utilizando curvas de KM con una prueba de LogRank. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad de los pacientes trasplante	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo	Sexo de los pacientes	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer
Diagnóstico de base	Determinación de la naturaleza de una enfermedad	Diagnóstico de enfermedad de base que condicionó el trasplante	Cualitativa	Leucemia mieloide aguda Leucemia linfoide aguda Síndrome mielodisplásico Leucemia mieloide crónica Anemia aplásica Mielofibrosis primaria
Tipo de donador	Tipo de donación realizada	Compatibilidad HLA entre donador y receptor	Cualitativa dicotómica	Idéntico Singénico Haploidéntico
Tipo de acondicionamiento	Combinación de fármacos quimioterápicos o bien la asociación de quimioterapia	Acondicionamiento mieloablatoivo, intensidad reducida o no mieloablatoivo	Cualitativa dicotómica	Mieloablatoivo Intensidad reducida No mieloablatoivo

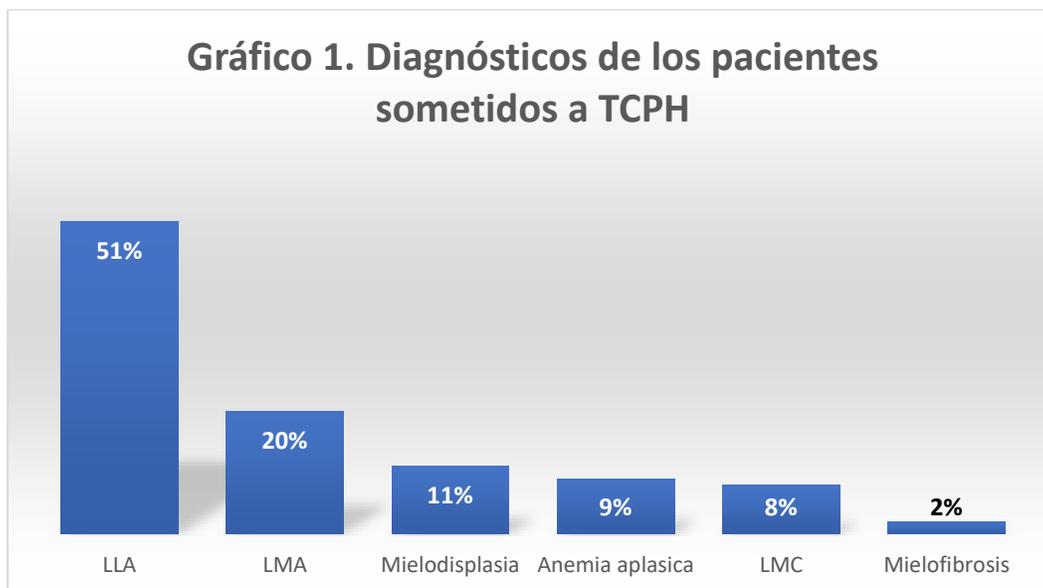
	con radioterapia			
Estatus serológico de donador y receptor	Estado en el cual una persona tiene o no tiene anticuerpos detectables contra un antígeno específico	Anticuerpos detectables contra CMV	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Infección por CMV	Aislamiento viral o detección de antígenos virales o ácidos nucleicos en cualquier fluido o tejido	Carga viral de CMV >1000 copias/mL	Cualitativa dicotómica	Si No
Carga máxima de CMV	Valor máximo de copias/mL	Valor máximo de copias/mL	Cuantitativa continua	0 – valor máximo registrado
Día de TCPH con CMV (+)	Día de TCPH en el que se presentan >1000 copias/mL	Día de TCPH en el que se presentan >1000 copias/mL	Cuantitativa continua	0 – valor máximo registrado
Cuadro clínico CMV	Relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad	Manifestaciones clínicas presentadas por el paciente con infección por CMV	Cualitativa dicotómica	Asintomático Enteritis Neumonía Retinitis
Concomitancia de infección por CMV con EICH	Relación de infección por CMV con EICH	Relación de infección por CMV con EICH	Cualitativa dicotómica	Si No
Uso de Prednisona	Uso de tratamiento a base de esteroide	Uso de tratamiento a base de esteroide	Cualitativa dicotómica	Si No
Uso de Micofenolato	Uso de tratamiento a base de inmunosupresor	Uso de tratamiento a base de inmunosupresor	Cualitativa dicotómica	Si No
Uso de GAT	Uso de tratamiento a base de Globulina anti timocito	Uso de tratamiento a base de Globulina anti timocito	Cualitativa dicotómica	Si No
Días de Tratamiento para negativizar carga	Días de tratamiento para lograr carga viral < 1000 copias/mL en dos ocasiones	Días de tratamiento para lograr carga viral < 1000 copias/mL en dos ocasiones	Cuantitativa continua	0 – valor máximo registrado

RESULTADOS:

Se realizaron 148 trasplantes en el periodo comprendido de enero 2018 a septiembre de 2022, de los cuales 103 fueron trasplantes alogénicos tanto idénticos como haploidénticos, por lo que los otros 45 fueron excluidos.

En cuanto a las características epidemiológicas de los 103 pacientes estudiados (tabla 1), 63% de ellos recibieron trasplante idéntico y 36% haploidéntico. Se encontró una media de edad de 31 años para los pacientes con trasplante idéntico y 27 años para el grupo de trasplante haploidéntico. En cuanto al sexo, el 56% y 24% fueron hombres y 44% y 37% fueron mujeres, respectivamente.

También se midió el índice de comorbilidad de trasplante (HCT-IC), en donde ningún paciente fue considerado de alto riesgo, sin embargo, el 74% fueron de riesgo bajo y 26% de riesgo intermedio para los trasplantes idénticos y 71% y 29% respectivamente para el trasplante haploidéntico. Dentro del global de pacientes trasplantados, se realizó el TCPH tomando en cuenta diferentes diagnósticos como Leucemia linfoblástica aguda (51%), Leucemia mieloide aguda (20%), Mielodisplasia (11%), Anemia aplásica (9%), Leucemia mieloide crónica (8%) y Mielofibrosis (2%). (Gráfico 1)



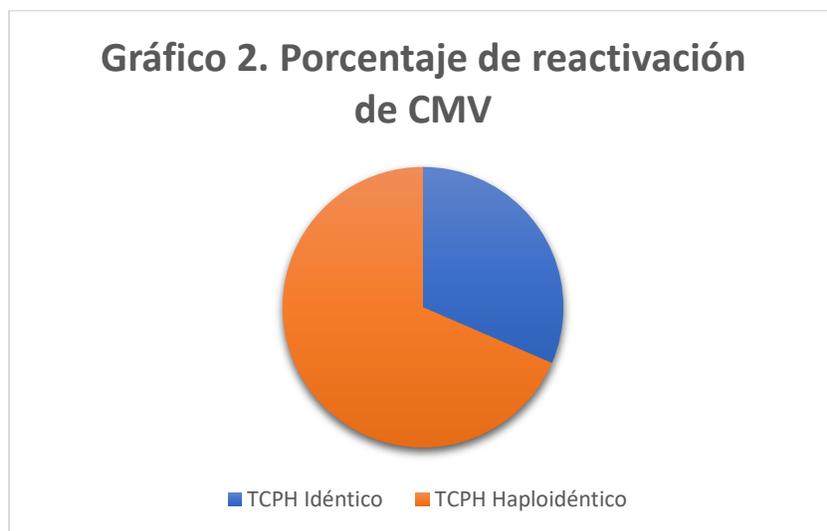
El régimen de acondicionamiento utilizado en el trasplante haploidéntico fue BucyFlu en la totalidad de los pacientes, sin embargo, en el trasplante idéntico el

más utilizado fue Bucy2 (75%) seguido de CyGAT (9%), MelFlu (8%), BucyFlu (5%) y CyTBI (3%). Así mismo se cuantificó la mediana de injerto mieloide, siendo de 12 días para el trasplante idéntico y 16 días para el haploidéntico, lo que concuerda con lo reportado en la literatura.

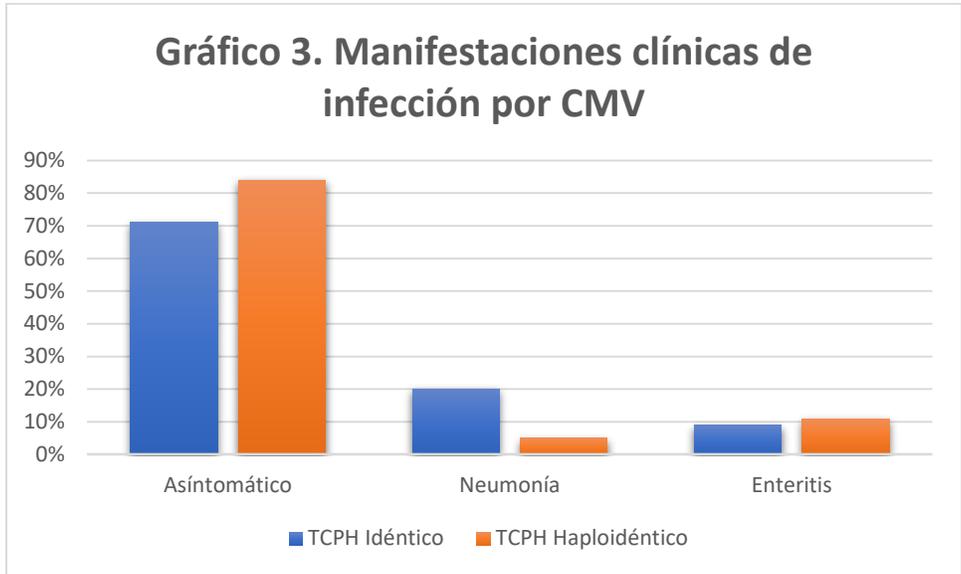
Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a TPH			
Variable	TPH		Significancia
	TPH idéntico	Haploidéntico	
	65	38	
Edad (años)			
	31 (17-64)	27 (17-51)	>0.05
Sexo			
Hombres	37 (56%)	24 (63%)	>0.05
Mujeres	28 (44%)	14 (37%)	>0.05
IMC (m/cm²)			
	24 (16-64)	24 (18-35)	>0.05
HCT-CI			
Bajo riesgo	48 (74%)	27 (71%)	>0.05
Riesgo intermedio	17 (26%)	11 (29%)	>0.05
Alto riesgo	0	0	
Diagnóstico			
LLA	33 (51%)	21 (55%)	>0.05
LMA	13 (20%)	6 (16%)	>0.05
Mielodisplasia	7 (11%)	1 (3%)	0.001
Anemia aplásica	6 (9%)	0	
LMC	5 (8%)	10 (26%)	0.001
Mielofibrosis	1 (2%)	0	
Acondicionamiento			
BUCY2	49 (75%)	0	
BUCYFLU	3 (5%)	38 (100%)	0.001
CYGAT	6 (9%)	0	
MELFLU	5 (8%)	0	
CYTBI	2 (3%)	0	
Dosis celular (millones/Kg)			
	5.45 (2.4-17)	6.2 (2.1-11.7)	>0.05
Mediana de injerto mieloide			
	12 (9-29)	16 (13-23)	0.003

Reactivación de Citomegalovirus

En cuanto a la reactivación de Citomegalovirus se estudiaron varias variables (Tabla 2), la primera de ellas fue la prevalencia de reactivación, la cual es el objetivo primario de esta investigación, se encontró que fue de 23% en el grupo idéntico y 50% en el haploidéntico, lo cual concuerda con la bibliografía revisada, siendo el grupo de pacientes haploidénticos los que presentan mayor reactivación por CMV. (Gráfico 2) La mediana de carga viral máxima detectada fue de 9943 copias y 8239 respectivamente.



La infección por CMV se diagnosticó prácticamente en el mismo momento en ambos grupos, con una mediana de detección en el día 41 y 40 respectivamente. Si bien la mayoría de los pacientes fueron asintomáticos, 71% y 84% para ambos grupos, dentro de los pacientes con manifestaciones clínicas, la neumonía fue la manifestación más frecuente (20%) en el grupo de trasplante idéntico, seguida de la enteritis (9%). En cuanto al grupo de trasplante haploidéntico, el 11% de los pacientes presentaron un cuadro de enteritis y el 5% un cuadro de neumonía. (Gráfico 3).



El tratamiento antiviral se inició en el momento en que se detectaron al menos 2 cargas virales positivas, es decir con al menos más de 1000 copias detectadas por PCR, el grupo de trasplante idéntico negativizó su carga viral en el día 20 y en el día 28 para el grupo contrario.

También se evaluó la concomitancia de infección por CMV con la presencia de EICH, en donde la prevalencia fue de 57% y 52% respectivamente. Así mismo se evaluó la concomitancia del uso de esteroide y de micofenolato con el proceso infeccioso. El uso de esteroide se presentó en 64% y 57% y el micofenolato en 50% y 69% respectivamente. (Gráfico 4)

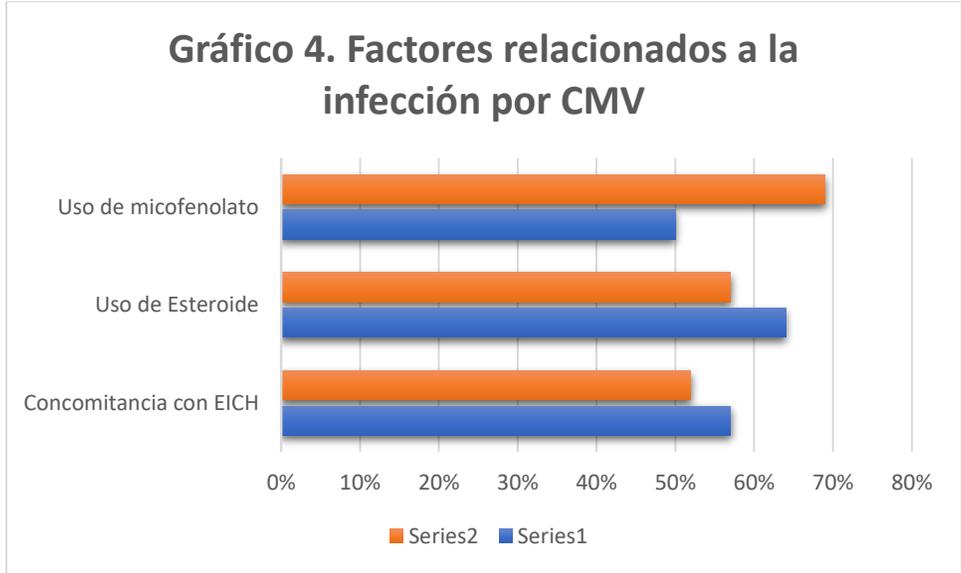
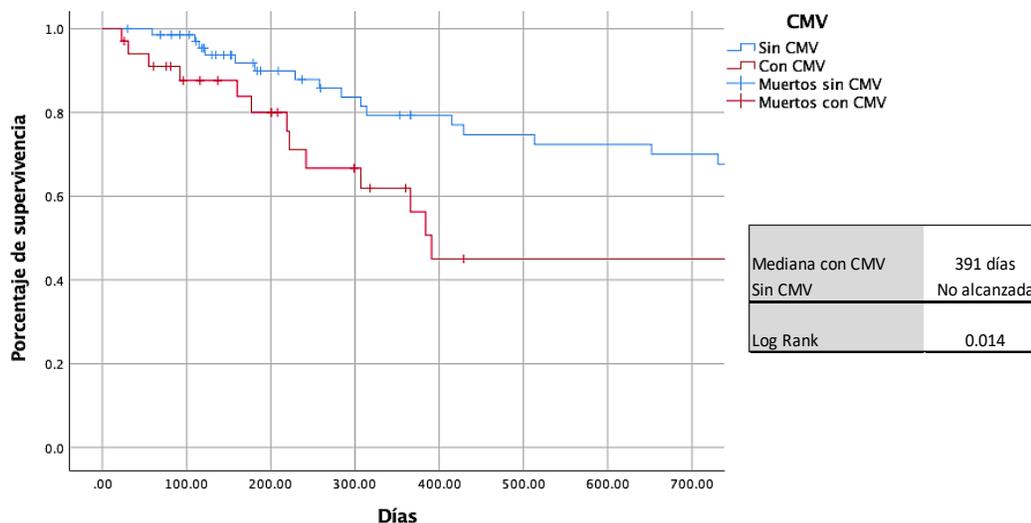


Tabla 2. Reactivación de citomegalovirus en pacientes sometidos a TPH			
Variable	TPH idéntico	TPH Haploidéntico	Significancia
	65	38	
Reactivación de CMV			
	14 (23%)	19 (50%)	0.001
Carga Viral. Maxima (copias)			
	183,000)	419,000)	>0.05
Día de Diagnóstico			
	41 (11-124)	40 (25-307)	>0.05
Clínica			
Asintomático	10 (71%)	16 (84%)	0.001
Neumonía	3 (20%)	1 (5%)	NA
Enteritis	2 (9%)	2 (11%)	NA
Días para negativizar carga			
	20 (5-43)	28 (7-44)	0.001
Concomitancia con EICH			
	8 (57%)	10 (52%)	>0.05
Uso de Esteroide			
	9 (64%)	11 (57%)	>0.05
Uso de micofenolato			
	7 (50%)	13 (69%)	0.02

Así mismo, se evaluaron las diferencias en la supervivencia de pacientes con y sin infección por CMV, la mediana de supervivencia de pacientes con infección por CMV fue de 391 días y la mediana de supervivencia sin infección no fue alcanzada (Gráfica 1). (Log rank 0.014).

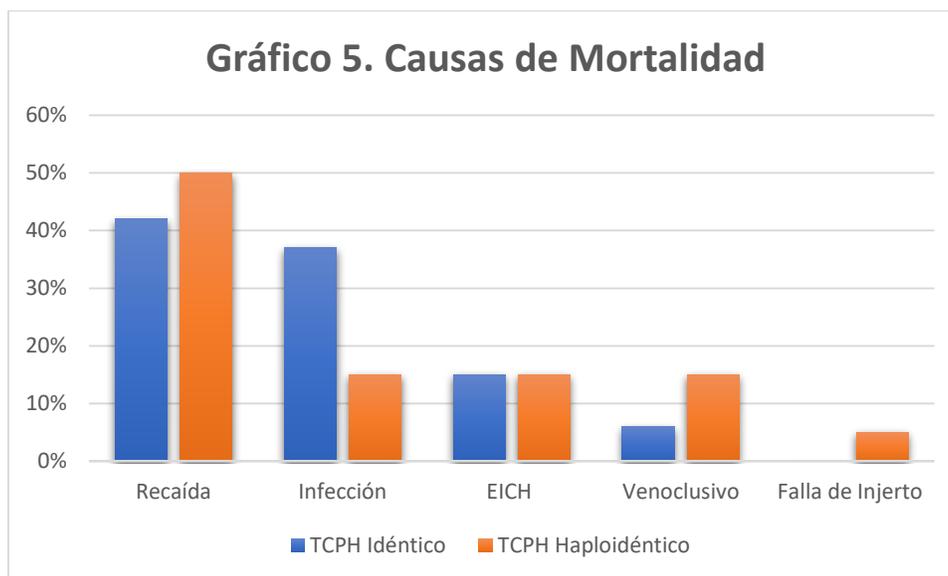
Gráfica 1. Diferencias en la supervivencia de pacientes trasplantados con reactivación de CMV



Mortalidad:

En cuanto a la tasa de mortalidad (Tabla 3, Gráfico 5), fue de 33% para los pacientes con trasplante idéntico y de 36% para pacientes con trasplante haploidéntico. En el grupo de trasplante idéntico, la principal causa de muerte fue la recaída (42%), seguida de los procesos infecciosos (37%), el desarrollo de EICH (15%) y enfermedad veno-oclusiva hepática (1%). En el trasplante haploidéntico, las principales causas de muerte fueron la recaída (50%), infecciones (15%), EICH (15%), enfermedad veno-oclusiva hepática (15%) y falla de injerto primario (5%).

Tabla 3. Mortalidad			
Variable	TPH idéntico	TPH Haploidéntico	Significancia
	65	38	
Muerte			
	22 (33%)	14 (36%)	>0.05
Causas de Muerte			
Recaída	9 (42%)	7 (50%)	>0.05
Infección	8 (37%)	2 (15%)	0.001
EICH	3 (15%)	2 (15%)	NA
Venoclusivo	1 (6%)	2 (15%)	NA
Falla de Injerto	0	1 (5%)	NA



Enfermedad injerto contra huésped:

De los 103 pacientes evaluados, únicamente 18 de ellos presentaron algún grado de EICH de manera concomitante con la infección por CMV (Tabla 2). Dentro de este grupo de pacientes, el 17% de ellos presentó EICH grado 1, el 22% grado 2, el 39% presentó EICH grado 3 y el 22% presentó grado 4. (Tabla 4) El tipo de EICH más frecuente fue el cutáneo, con el 66% seguido del EICH Hepático en un 33% y por último el EICH intestinal siendo del 22%.

Tabla 4. Enfermedad Injerto Contra Huésped

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	
Grado de severidad	
	Número de pacientes
GRADO 1	3 (17%)
GRADO 2	4 (22%)
GRADO 3	7 (39%)
GRADO 4	4 (22%)
Tipo de EICH	
Hepático	33%
Cutáneo	66%
Intestinal	22%

DISCUSIÓN:

El objetivo primario de esta investigación es describir las diferencias en la prevalencia de la reactivación por citomegalovirus entre el TCPH alogénico con donante idéntico y haploidéntico. Se ha descrito en la bibliografía por Gámez SS, et al. en 2019 en donde describieron una prevalencia de reactivación de CMV en pacientes post trasplantados de hasta de un 30-70%¹⁵. Y en cuanto a la incidencia reportada en trasplante idéntico ha sido de 39% y 85.7% para trasplantes de donador haploidéntico, de acuerdo a lo descrito por Lin CH, et al¹⁶. Y en nuestra cohorte analizada, la prevalencia de reactivación de CMV fue de 23% en el grupo idéntico y 50% en el haploidéntico, siendo menor que la prevalencia reportada en

otros centros, sin embargo, concuerda con la bibliografía al ser el grupo haploidéntico el más afectado.

Esto puede explicarse debido a que algunos de los principales factores de riesgo descritos en la literatura que explican esta mayor incidencia en este grupo, son el tipo de acondicionamiento utilizado y el uso de fármacos como profilaxis de EICH, en nuestro centro se encontró una concomitancia de infección por CMV y desarrollo de EICH de 57 y 52% respectivamente, lo que pudiera explicar esta mayor incidencia en el grupo haploidéntico de nuestra cohorte.

Así mismo se evaluó el día post trasplante en el que se realizó el diagnóstico de reactivación por CMV, el cual ocurrió en el día 41 en el trasplante idéntico y 40 en el trasplante haploidéntico. Lo cual es similar de acuerdo a lo reportado en la bibliografía internacional, en donde se observó, en un artículo publicado por Dziedzic, M. et, al, una mediana de diagnóstico en el día 27-46 post trasplante para ambos grupos, independientemente del estatus serológico del donador y receptor.³⁰ Esto resulta de gran importancia para aplicación en la práctica clínica diaria de nuestro centro, ya que permite realizar una profilaxis primaria con especial énfasis alrededor de estos días post trasplante.

La infección por CMV es una causa muy importante de morbilidad en los pacientes trasplantados, si bien, en la mayoría de los casos la infección cursa de manera asintomática, existen pacientes que sí desarrollan sintomatología clínica, siendo las más frecuentes la neumonía y gastroenteritis por CMV²³. En nuestro centro los pacientes fueron en su mayoría asintomáticos, lo que resulta similar a lo reportado en varios estudios realizados sobre las manifestaciones clínicas de CMV, sin embargo, la enfermedad por CMV que más presentaron fue en la forma de neumonía para los TCPH idénticos, a diferencia de los haploidénticos que presentaron mayormente un cuadro de gastroenteritis.

En cuanto a la terapéutica empleada, se encuentra indicada siempre que exista síndrome viral, en la presencia de enfermedad por CMV o cuando se documenta daño orgánico, y tan pronto como se detecte la replicación viral. La duración del tratamiento deberá individualizarse de acuerdo a la evolución clínica del paciente y evaluar si presenta infección refractaria o resistente.²⁷ En nuestro centro se

prefiere el uso de Valganciclovir como primera línea de tratamiento, en los pacientes con TCPH idéntico los días de tratamiento utilizados para negativizar la carga de CMV fueron 20 días y de 28 días para el grupo de haploidénticos ($p < 0.001$), lo cual pudiera estar asociado a una mayor tasa de resistencia en el grupo de trasplantes haploidénticos que se describe en la literatura.

En cuanto a los factores de riesgo, existen muchos, aquellos propios del paciente o los relacionados al trasplante, siendo uno de los principales factores, el desarrollo de EICH y el uso de inmunosupresores para el mismo.²³ Es por eso que en esta investigación buscamos dichos factores, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la concomitancia con EICH, ni en el uso de inmunosupresores como los esteroides o el micofenolato entre ambos grupos.

Por último, se estudiaron las diferencias de supervivencia y mortalidad de ambos grupos. En la bibliografía se describe que el pronóstico de la infección por CMV dependerá de las manifestaciones clínicas de la infección, siendo de mejor pronóstico la enteritis por CMV, mientras que la encefalitis y la neumonía tienen un pronóstico sombrío.¹⁵ En estudios previos también se ha demostrado que el estado serológico de donador y receptor tiene un impacto importante, ya que aquellos casos donde ambos son seropositivos, presentan una reducción significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 2 años.²⁶ En nuestro centro existió una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre aquellos pacientes con y sin infección por CMV, siendo la mediana de supervivencia para los pacientes infectados de 391 días, mientras que para los pacientes sin infección la mediana de supervivencia no fue alcanzada (log rank 0.014). Las principales causas de muerte que encontramos fueron en primer lugar la recaída de la enfermedad hematológica para ambos grupos sin diferencias significativas, seguida de procesos infecciosos y posteriormente EICH.

CONCLUSIONES:

- Los pacientes post trasplantados con TCPH alogénico haploidéntico presentan mayor prevalencia de infección por CMV, menor supervivencia y mayor mortalidad, lo cual apoya la hipótesis de esta investigación.
- El principal factor de riesgo que encontramos fue la concomitancia con EICH, sin embargo, el uso de inmunosupresores no demostraron ser un factor de riesgo significativo.
- La mayoría de los pacientes cursaron con infección asintomática, siendo la media de reactivación el día 40 aproximadamente para ambos grupos. De aquellos que presentaron enfermedad, la neumonía y la enteritis fueron las manifestaciones más frecuentes, requiriendo 20 y 28 días de tratamiento para el grupo idéntico y haploidéntico respectivamente.
- La principal causa de mortalidad en ambos grupos fue la recaída de la enfermedad hematológica, seguida por los procesos infecciosos y posteriormente el desarrollo de EICH.
- Es necesario realizar futuras investigaciones para conocer el estatus serológico del donador y receptor para conocer el impacto que tiene en los pacientes.
- Es necesario realizar investigaciones para conocer más acerca de la reconstitución inmune que presentan los pacientes, para comparar los datos con lo descrito en la bibliografía.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El proyecto se apega a los lineamientos estipulados por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 13, es decir; prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad del enfermo y la protección de sus derechos. Artículo 14: la investigación se ajusta a los principios científicos y éticos. Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

De acuerdo al Artículo 17 inciso II, la probabilidad de que el enfermo sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio es SIN RIESGO.^[1] El presente estudio se sustenta en los principios éticos para la investigación médica en la que participan seres humanos de acuerdo a lo mencionado por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki. En este estudio no se incluirán menores de edad, ni embarazadas. Al ser un estudio sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Al ser un estudio observacional no ocasiona riesgo al paciente. Con los resultados obtenidos no se modificará la atención del paciente sujeto al protocolo sin embargo el beneficio de obtener esta información puede traducirse en mejorar la atención en pacientes futuros. Los datos personales que se obtengan del expediente clínico se mantendrán en confidencialidad, únicamente se utilizaran

con fines científicos sin incluir nombre de los participantes. Solo el investigador principal y los colaboradores tendrán acceso a los datos y estos se codificarán para fortalecer la confidencialidad

Contribuciones y Potenciales Beneficios: los sujetos incluidos, no recibirán ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso se sentarán las bases para la vigilancia estrecha y modificación de terapéutica empleada en los pacientes que presenten dichas alteraciones al diagnóstico.

Confidencialidad: Se otorgará la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

- 1) La hoja de registro, con los datos obtenidos del expediente clínico, contiene únicamente un número de identificación, sin nombre del participante.
- 2) Ya capturada la información, la base de datos con nombres y direcciones se mantendrá en archivos separados y ocultos para los usuarios, ésta será accesible únicamente para la generación de cuestionarios suplementarios en forma ciega para el usuario.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Los recursos de la investigación se utilizan en el procedimiento rutinario del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la UTCPH de CMN SXXI, el personal médico recopilará los datos obtenidos en los expedientes, sin más costos que los administrativos del uso de papel y computador. No se requiere apoyo económico adicional para este estudio.

Conflicto de intereses

En este trabajo de investigación, no existen conflictos de intereses entre los pacientes, investigadores, el Instituto Mexicano del Seguro Social ni empresas particulares.

REFERENCIAS:

1. Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud, Secretaría de Salud, 2014.
2. Gaytán Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013May;12(3):174–81.
3. Greer JP, Wintrobe MM, Gilleece MH. Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. In: *Wintrobe's clinical hematology*. 14th ed. Philadelphia, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019. p. 6821–40.
4. Hoffman R, Heslop HE. OVERVIEW AND CHOICE OF DONOR OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. In: *Hematology: Basic principles and practice*. 7th ed. Philadelphia, Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1787–800.
5. Rezvani, A.R., Negrin, R.S. and Edmonson, K.G. (2021) “Hematopoietic Stem Cell Transplantation,” in Williams, *Hematology*. 10th edn. NY, USA: McGraw Will, pp. 876–934.
6. Spierings E, Fleischhauer K. Histocompatibility. In: *The EBMT Handbook*. Switzerland: Springer; 2019. p. 93–100.
7. Ringdén O, Labopin M, Ciceri F, Velardi A, Bacigalupo A, Arcese W, et al. Is there a stronger graft-versus-leukemia effect using HLA-haploidentical donors compared with HLA-identical siblings? *Leukemia*. 2015;30(2):447–55.
8. S. O. Ciurea, M. J. Zhang, A. A. Bacigalupo et al., “Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia,” *Blood*, vol. 126, no. 8, pp. 1033–1040, 2015.
9. Fabricius WA, Ramanathan M. Review on haploidentical hematopoietic cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Advances in Hematology*. 2016Jan24;2016:1–8.
10. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Seminars in Oncology*. 2012Dec;39(6):683–93.
11. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: Working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009Mar15;15(12):1628–33.
12. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nature Reviews Microbiology*. 2021Jun24;19(12):759–73.
13. Dolan A, Cunningham C, Hector RD, Hassan-Walker AF, Lee L, Addison C, et al. Genetic content of wild-type human cytomegalovirus. *Journal of General Virology*. 2004;85(5):1301–12.

14. Gámez SS, Ruiz MP, Navarro Marí JM. Infección por citomegalovirus humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014Feb;32:15–22.
15. Cho, S.-Y., Lee, D.-G. and Kim, H.-J. (2019) "Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: Current status and future immunotherapy," *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20112666>.
16. Lin CH, Su YJ, Hsu CY, Wang PN, Teng CLJ. Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increases the risk of cytomegalovirus infection in adult patients with acute leukemia. *Transplant Infectious Disease*. 2019Aug11;21(4).
17. Shen M-Z, Hong S-D, Wang J, Zhang X-H, Xu L-P, Wang Y, et al. A predicted model for refractory/recurrent cytomegalovirus infection in acute leukemia patients after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022Mar22;12:1–12.
18. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2011Feb;25(1):151–69.
19. Marchesi F. Cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients: A Single-Center Study. *World Journal of Transplantation*. 2015Sep24;5(3):129.
20. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(1):87–91.
21. Meng X-Y, Fu H-X, Zhu X-L, Wang J-Z, Liu X, Yan C-H, et al. Comparison of different cytomegalovirus diseases following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*. 2020Jul30;99(11):2659–70.
22. Jerry Teng C-L, Wang P-N, Chen Y-C, Ko B-S. Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021Jan13;54(3):341–8.
23. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV infection in hematopoietic stem cell transplantation: Prevention and treatment strategies. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2021Jul21;13(3):123–40.
24. Bhat V, Joshi A, Sarode R. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient. *World Journal of Transplantation*. 2015Dec24;5(4):287–91.
25. Bernshtein B, Nachshon A, Shnayder M, Stern L, Avdic S, Blyth E, et al. Profiling the blood compartment of hematopoietic stem cell transplant patients during human cytomegalovirus reactivation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021Jan8;10.

26. Schmidt-Hieber, M. et al. (2013) "CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: A report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT," *Blood*, 122(19), pp. 3359–3364. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-499830>.
27. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*. 2016Sep28;70(7):515–23.
28. Sassine J, Khawaja F, Shigle TL, Handy V, Foolad F, Aitken SL, et al. Refractory and resistant cytomegalovirus after hematopoietic cell transplant in the letermovir primary prophylaxis era. *Clinical Infectious Diseases*. 2021May30;73(8):1346–54.
29. Khawaja F, Batista MV, El Haddad L, Chemaly RF. Resistant or refractory cytomegalovirus infections after hematopoietic cell transplantation. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019Dec;32(6):565–74
30. Dzedzic, M. (2017) "Risk factors for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in malignancies: Proposal for classification," *Anticancer Research*, 37(12), pp. 6551–6556. Available at: <https://doi.org/10.21873/anticancer.12111>.

ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente No. 1

Nombre: _____ NSS: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Diagnóstico de base: _____ Tipo de donador: _____

Tipo de acondicionamiento: _____

Estatus serológico de donador: _____

Estatus serológico de receptor: _____

Infección por CMV: _____

Carga máxima de CMV: _____

Día de TCPH con CMV (+): _____

Cuadro clínico CMV: _____

Concomitancia de infección por CMV con EICH: _____

Uso de Prednisona: _____ Uso de Micofenolato: _____ Uso de GAT: _____

Días de Tratamiento para negativizar carga: _____

Supervivencia: _____ Mortalidad: _____ Causa de muerte: _____