



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

VIREMIA POR CITOMEGALOVIRUS ANTES O ALREDEDOR DEL  
PRENDIMIENTO Y SU IMPACTO EN PACIENTES RECEPTORES DE  
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO: COHORTE DE DOS AÑOS EN EL  
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

IMPACT OF CYTOMEGALOVIRUS VIREMIA AROUND ENGRAFTMENT  
ON HEMATOPOIETIC TRANSPLANT RECIPIENTS: A TWO-YEAR  
COHORT STUDY AT EDGARDO REBAGLIATI MARTINS HOSPITAL

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA DE  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

AUTOR:

MARIO JEISSON AGRAMONTE VILCA

ASESOR:

MARCO ANTONIO MONTIEL GONZALES

LIMA – PERÚ

2024

# VIREMIA POR CITOMEGALOVIRUS ANTES O ALREDEDOR DEL PRENDIMIENTO Y SU IMPACTO EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO: COHORTE DE DOS AÑOS EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Cientifica del Sur Trabajo del estudiante	2%
2	Submitted to Universidad Peruana Los Andes Trabajo del estudiante	1%
3	www.mysciencework.com Fuente de Internet	1%
4	gredos.usal.es Fuente de Internet	1%
5	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%
7	pesquisa1.bvsalud.org Fuente de Internet	1%

[search.bvsalud.org](http://search.bvsalud.org)

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Una de las complicaciones infecciosas más frecuentes en los pacientes trasplantados es la reactivación del CMV y resulta en un incremento de la morbi-mortalidad. La toma de decisiones basadas en evidencia local resulta difícil y es clara la necesidad de mayor información en este campo.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de complicaciones asociados a la detección temprana de viremias por CMV en pacientes post trasplantados hematopoyético.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que se desarrollará en el HNERM. Incluimos a todos los pacientes sometidos a trasplante hematopoyético entre 2017 y 2022. Evaluaremos la frecuencia de EICH, falla del injerto, recaída de enfermedad de fondo y muerte en el seguimiento en los pacientes con reactivación de CMV. Emplearemos modelos de regresión de Cox para determinar la viremia previa o alrededor del prendimiento como factor de riesgo para estas complicaciones. Podremos identificar otros potenciales factores de riesgo en nuestra unidad de trasplante.

Palabras Clave: Citomegalovirus, Trasplante, mortalidad

## 2. INTRODUCCIÓN

El Trasplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH) es una intervención terapéutica crucial para diversas patologías hematológicas malignas, no malignas e incluso para algunas inmunodeficiencias primarias (1). Es un procedimiento que conlleva riesgos y complicaciones como las infecciones (víricas, bacterianas y/o

fúngicas), la Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH), la falla del Injerto y la recurrencia de la malignidad subyacente (2).

La variedad de regímenes de acondicionamiento, los cuales tienen mayor o menor toxicidad a corto y mediano plazo (llamados mieloablativos y no mieloablativos o de intensidad reducida respectivamente), los avances en la tipificación de los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA), el uso combinado de fármacos inmunosupresores, así como la aprobación de nuevos inmunosupresores favorecieron el incremento de donantes no emparentados e incrementan el número de trasplantes hematopoyéticos realizados en diversas regiones incluidas el Perú (1,3,4).

La restitución inmune post TPH inicia entre los 10 y 25 días posterior al TPH (coincide con el prendimiento) pero la recuperación funcional se puede extender hasta entre 9 y 12 meses post-TPH (1,4,5). Todo esto perjudica la recuperación funcional de los linfocitos T CD4+ y CD8+ (5,6). La respuesta inmune humoral, relacionada a los linfocitos T helper, también se compromete (6), incrementando el riesgo de infecciones y con ello múltiples complicaciones posteriores al trasplante (1,4)

Una de las complicaciones infecciosas más frecuentes en los pacientes trasplantados es la reactivación del CMV y resulta en un incremento de la morbilidad y mortalidad, tanto por sus efectos directos así como por sus efectos indirectos (5). El daño directo sobre órgano blanco por CMV incluye afectación gastrointestinal, hepatitis, neumonitis y rara vez retinitis o encefalitis. En tanto que el estado inflamatorio derivado de la replicación viral es un factor independiente

para el desarrollo de EICH, mayor mortalidad y teóricamente en la falla del injerto (3,5).

El reinicio de la replicación viral es un proceso complejo y está influenciado por la diferenciación celular y por el entorno inmunológico del paciente trasplantado (6,7). La inmunosupresión deriva principalmente de la radio-quimioterapia antitumoral aplicada antes de la infusión de precursores hematopoyéticos (fase denominada acondicionamiento) y de la compatibilidad HLA variable entre donante y receptor. Además se aplican fármacos inmuno-moduladores para prevenir el EICH posterior al trasplante (5,6).

Se recomiendan técnicas diagnósticas no invasivas para identificar tempranamente infecciones en pacientes con estos factores de riesgo, como el monitoreo semanal de la carga viral de CMV en sangre o en plasma, mediante amplificación de ácido nucleicos (4,8). Hay evidencia que las cargas virales detectables preceden en 2 a 3 semanas a la enfermedad por CMV, particularmente en los pacientes post TPH y ésta cinética viral nos brinda la oportunidad de anticipar la enfermedad empleando fármacos antivirales (9,10).

La terapia antiviral anticipada es efectiva y consiste en la administración de antivirales para tratar la viremia por CMV (4,5,8). Los fármacos antivirales se administran con una carga viral que está por encima de un umbral determinado, que en algunos centros de trasplante se establece entre 500 y 1000 copias/mL y dura hasta que dos pruebas plasmáticas o en sangre, consecutivas, tomadas para control, no detecten CMV (11). En nuestro centro el umbral más comúnmente utilizado son

300 copias/mL, pero esta apreciación puede variar según el tiempo transcurrido después del trasplante o la clínica asociada.

La replicación viral y enfermedad por CMV, en los post TPH, es una complicación bien descrita después del prendimiento (4,7). Hay escasa información sobre la detección temprana de cv-CMV previa al prendimiento, su implicancia en el mismo, la incidencia, su abordaje y sus efectos sobre la mortalidad global (7,12).

En el Perú. debido al limitado reporte de información de los resultados sobre mortalidad directa e indirecta post trasplante debidas a factores como la reactivación de CMV, resulta difícil la toma de decisiones basadas en evidencia local y es clara la necesidad de mayor información en este campo. En tal sentido este estudio tiene como objetivo sustentar una base inicial y exploratoria sobre la mortalidad directa e indirecta de pacientes post trasplante de precursores hematopoyéticos, en particular sobre aquellos con viremias por CMV detectada tempranamente en el seguimiento post TPH.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

- Determinar las complicaciones asociados a la viremia por CMV en el periodo antes o alrededor del día de prendimiento post trasplante hematopoyético, atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

#### **Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de mortalidad a los cien días post trasplante hematopoyético en pacientes con viremia por CMV detectada antes o alrededor del día de prendimiento, en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Determinar la frecuencia de mortalidad a los 2 años post trasplante hematopoyético en pacientes con viremia por CMV detectada antes o alrededor del día de prendimiento, en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Determinar la frecuencia de fracaso del injerto en pacientes con viremia por CMV detectada antes o alrededor del día de prendimiento.
- Determinar la frecuencia de EICH a los cien días en pacientes con viremia por CMV detectada antes o alrededor del día de prendimiento.
- Determinar la frecuencia de recaída de enfermedad a los cien días en pacientes con viremia por CMV detectada antes o alrededor del día de prendimiento.
- Describir las características, demográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos con viremia por CMV detectada antes o alrededor del día de prendimiento en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

#### **4. MATERIAL Y MÉTODO**

- a) **Diseño del estudio:** Estudio de cohorte retrospectivo.
- b) **Población y Muestra:** Debido al reducido número de pacientes con indicación de trasplante de precursores hematopoyéticos, decidimos incluir a toda la población, posterior a ellos realizaremos un cálculo de poder estadístico.

- **Criterios de inclusión:** Historia clínica de pacientes sometidos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en el periodo entre 2017 – 2022, que registren carga viral de CMV detectable en cualquier momento desde el trasplante hasta 3 días después del prendimiento.

Historia clínica de paciente que completó el seguimiento de al menos 2 años.

**Criterio de exclusión:** Historias de pacientes receptores de trasplante autólogos.

Pacientes con carga viral de CMV no detectable o con carga viral detectable en cualquier momento fuera del periodo comprendido entre el día de trasplante y el 3er día después del prendimiento

Historia clínica de paciente que no cuenta con más de 10 datos relacionados con las variables de interés.

**Variable de resultado:**

Complicaciones en los 100 días de seguimiento post trasplante: La variable resultado primaria fue la mortalidad por cualquier complicación, el EICH, el fracaso del injerto y la recaída de enfermedad en el periodo temprano post TPH (<100 días), en aquellos pacientes con viremia por CMV detectada previo o alrededor del prendimiento.

Complicaciones después de los 100 días: La variable resultado secundaria, fue la mortalidad por cualquier complicación, el EICH, el fracaso del injerto y la recaída de enfermedad en el periodo tardío de seguimiento (hasta los dos años), para aquellos pacientes con viremia por CMV detectada previo o alrededor del prendimiento.

**Variables de exposición:**

Las variables de exposición incluyeron características sociodemográficas, aspectos clínicos pre trasplante, quimioterapia de acondicionamiento y complicaciones luego del trasplante. Estos son: Edad, Sexo, Enfermedad de Fondo, Tiempo transcurrido hasta el trasplante, Compatibilidad según HLA, Compatibilidad por Grupo Sanguíneo, Dosis calculada de CD34+ administrada, Régimen de acondicionamiento pre TPH, Infecciones/sepsis, Prolongación de la citopenia/fallo del injerto, Recaída de Enfermedad, Otras complicaciones post TPH como malignidades secundarias, síndrome de prendimiento y toxicidad por fármacos.

**c) Definición operacional de variables:** tabla de operacionalización en **Anexo Nro 1**

**d) Procedimientos y técnicas:**

La Unidad de Trasplante Hematopoyético (UTH) cuenta con un registro de pacientes trasplantados, al que se tendrá acceso una vez obtenido el permiso del jefe de servicio de aquella unidad. Se extraerán los datos de todos los pacientes receptores de trasplante alogénico, intervenidos entre el mes de enero de 2017 y mayo de 2022. Con este primer registro se acudirá a revisar las historias clínicas electrónicas de los pacientes, revisando retrospectivamente sus atenciones y recabando los resultados del análisis de carga viral solicitados, así como las demás variables (Ficha incluida en el **Anexo Nro 2**). Se registrarán los pacientes según los criterios de inclusión, se considerará como viremia detectable al día de la toma de muestra de carga viral consignado en historia clínica. Se considerará como: “antes del día de prendimiento” si el día consignado es anterior al día de prendimiento, se considerará “alrededor” si el día consignado es el mismo que el día de prendimiento o hasta 3 días posterior a éste. Aquellos casos con cargas virales de CMV detectables, fuera del intervalo descrito (del día de trasplante hasta 3 días después

del prendimiento) serán excluidos. Para garantizar la correcta fecha de toma de muestra se cruzará la información obtenida con la base de datos de la plataforma **COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan CMV test** del laboratorio de Biología Molecular del HNERM. En la base de datos, creada en plataformas digitales, se consignarán las variables de resultado y las variables de exposición y luego se analizará en el software STATA para la obtención de resultados; la misma se mantendrá segura con claves de acceso secretas. Se analizará el impacto en el tiempo de prendimiento, en la mortalidad por cualquier causa, la incidencia del EICH agudo y la recaída de enfermedad y otras complicaciones. El periodo de estudio incluirá desde el día cero hasta los 2 años post TPH.

**e) Aspectos éticos del estudio:**

Se solicitará aprobación del Comité de Ética del HNERM y la autorización institucional a través del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). No se tendrá contacto con el paciente ni se le pedirá muestras biológicas. solamente se tomarán datos del registro digital, propiedad de la UTH. Asimismo, se formará una base de datos donde se usarán códigos de identificación, pero no se consigna el nombre del paciente. Esta codificación será manejada por el investigador, y es para efectos de control de calidad de los datos. No se solicitará consentimiento informado, debido a la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio. Se contará con la autorización manifiesta por parte de los Jefes de los servicios de Hematología Especial como del Laboratorios de Biología Molecular

## **f) Plan de análisis**

Las variables serán descritas en frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Para responder a la pregunta de investigación emplearemos modelos proporcionales de Cox, las variables significativas en el modelo crudo, ingresarán al modelo ajustado, para calcular Hazard Ratio y sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Finalmente se realizarán gráficos de supervivencias de Kaplan Meier para las variables significativas en el modelo multivariado de Cox. Se empleará el software Stata.

## **5. Referencias bibliográficas**

1. Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. *Haematologica*. 9 de octubre de 2020;105(12):2716-29.
2. R Cusatis, C Litovich, Z Feng, M Allbee-Johnson, BE Shaw. Current Uses and Outcomes of Cellular Therapies: CIBMTR Summary Slides, 2023 Summary Slides & Reports [Internet]. [citado 5 de junio de 2024]. Disponible en: <https://cibmtr.org/CIBMTR/Resources/Summary-Slides-Reports>
3. Saad A, Lima M de, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 de mayo de 2020;18(5):599-634.
4. Rafael de la Cámara de Llanza IJR. Capítulo 7 Cronología y factores de riesgo de la infección en el paciente con trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: *Infecciones en pacientes trasplantados*. España: Elsevier Inc.; 2009. p. 109-29.
5. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nature Reviews Microbiology* 2021 19:12. 24 de junio de 2021;19(12):759-73.
6. Degli-Esposti MA, Hill GR. Immune control of cytomegalovirus reactivation in stem cell transplantation. *Blood*. 3 de marzo de 2022;139(9):1277-88.
7. Solano C, Vázquez L, Giménez E, de la Cámara R, Albert E, Rovira M, et al. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients developing Cytomegalovirus DNAemia prior to engraftment. *Bone Marrow Transplantation*. 1 de junio de 2021;56(6):1281-90.

8. Martin I, Valsamakis A, Gladstone D, Jones R, Ambinder R, Avery RK. Cytomegalovirus in Adult Allogeneic Blood and Marrow Transplant Patients Before or Around the Period of Neutrophil Recovery: A Single-Center, Retrospective, Descriptive Study. *Open forum infectious diseases*;7(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32258204/>
9. Saullo JL, Miller RA. Cytomegalovirus Therapy: Role of Letermovir in Prophylaxis and Treatment in Transplant Recipients. <https://doi.org/101146/annurev-med-042921-124739>. 27 de enero de 2023;74(1):89-105.
10. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *The Journal of Infectious Diseases*. 5 de marzo de 2020;221(Supplement\_1):S23-31.
11. Jerry Teng CL, Wang PN, Chen YC, Ko BS. Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 de junio de 2021;54(3):341-8.
12. Solano C, Giménez E, Albert E, Mateo EM, Gómez M, Goterris R, et al. Pre-engraftment cytomegalovirus DNAemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplantation*. 1 de enero de 2019;54(1):90-8.

## 6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Tabla 1 : Presupuesto

Concepto	Valor
Paquetes de hojas por millar (2)	30.00 nuevos soles
Gastos: Impresiones color, Impresiones b/n	30.00 nuevos soles
Pagos por trámite documentario: Solicitud valorada dirigida al HNERM.	15.00 nuevos soles
Consumo de internet, hardware optimizado.	300.00 nuevos soles (gasto por mes)
Software original, curso de capacitación	350.00 nuevos soles (pago por

	membresía original)
Pagos de transporte diario entre domicilio del investigador y el establecimiento hospitalario	50.00 nuevos soles
Costo total aproximado	775.00 nuevos soles

Tabla 2 : Cronograma propuesto

	Octubre 2024		Noviembre 2024		
Elaboración de protocolo de investigación					
Revisión conjunta de antecedentes bibliográficos					
Aceptación por parte del comité de ética					
Compilación de datos y llenado de ficha de recolección de datos					
Depuración de información reunida y formación de base de datos					
Análisis estadístico y presentación de resultados					

## 7. ANEXOS

### Anexo Nro 1 : Tabla de Operacionalización de Variables

Variables	Definición operacional	Valor final	Tipo de Variable
Edad	Edad, en años cumplidos	< 15 años 16 años a 35 años > 35 años	Categórica ordinal
Sexo	Masculino Femenino	Masculino (1) Femenino (2)	Categórica Nominal
Enfermedad de Fondo	Enfermedad oncohematológica consignada en historia clínica.	(1) Leucemia Linfocítica Aguda de Células B (2) Leucemia Mieloide Aguda (3) Anemia Aplásica (4) Síndrome Mielodisplásico (5) Linfomas No Hodgkin, Linfoma Hodgkin (6) Otros: LCP, MFP, LCPD, L bifenotípica, LMC, LLA-T, Inmunodeficiencia	Categórica nominal

Tiempo hasta el trasplante	Período de tiempo que transcurre entre el diagnóstico que origina el trasplante y el día en que se realiza el TPH. Consignado en fecha y número de años transcurridos.	(1) Tiempo < a 1 año desde diagnóstico (2) Tiempo > a 1 año desde diagnóstico	Ordinal
Compatibilidad según Antígeno Leucocitario Humano (HLA)	Estudio compatibilidad de antígenos mayores en el HLA, del cromosoma 6, entre donante y receptor. Matched emparentado: coincidencia 8/8-10 antígenos Haploidéntico: coincidencia 4/8 ó 50% antígenos	(1)Matched emparentado (2) Haploidentico	Categórica nominal
<b>Variables</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valor final</b>	<b>Tipo de Variable</b>
Compatibilidad según Grupo Sanguíneo	Estudio de compatibilidad de grupo sanguíneo A, B y O entre donante y receptor	Compatibilidad ABO: (Sí) o (No)	Categórica Nominal
Dosis celular CD34+ administrada	Celularidad calculada, de precursores hematopoyéticos, administrada a cada paciente receptor de trasplante. Expresado en unidades por 10 <sup>6</sup> de CD34+/Kg peso del donante	Unidades por 10 <sup>6</sup> CD34+/Kg	Numérica continua

Régimen de acondicionamiento	Es la combinación de Quimioterapia (Qt) con o sin Radioterapia (Rt), administrados antes de la infusión de los precursores hematopoyéticos con objetivos antineoplásicos e inmunosupresores	Acondicionamiento Mieloablatoivo (1) Acondicionamiento de Intensidad Reducida (2) Acondicionamiento No Mieloablatoivo (3)	Categórica nominal
Implantación y restablecimiento de la hematopoyesis (prendimiento)	Día posterior a TPH, con Recuento Absoluto de Neutrófilos mayor a 500 células/microlitro sostenido.	Prendimiento: (Si) o (No) Día post TPH en que se consigna el prendimiento	Categórica nominal Ordinal
<b>Variables</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valor final</b>	<b>Tipo de Variable</b>
Enfermedad Injerto contra Huésped	Diagnóstico Clínico consignado por médico tratante en historia clínica.	EICH (si) (no) Presentó EICH dérmico (si) (no) Presentó EICH hepático (sí) (no) Presentó EICH gastrointestinal (si) (no)	Categórica Nominal
Recaída de enfermedad	Citometría de Flujo y/o Aspirado de Medula Ósea que reporten parámetros compatibles con recaída de la enfermedad. Se consignará como el día pos TPH en que se realice la prueba confirmatoria	Día post TPH en que se consigna la recaída.	Ordinal
Sepsis	Complicación infecciosa de etiología presuntivamente bacteriana, que se presentó como fiebre y/o disfunción orgánica durante el periodo de seguimiento post TPH.	(1) Sepsis (0) No Sepsis	Nominal

Otras complicaciones post TPH	<p>Una o más complicaciones relacionadas al trasplante, consignadas en cualquier momento durante el seguimiento de los pacientes.</p> <p>Incluye :</p> <p><i>Infeciosas</i> (tuberculosis, aspergilosis pulmonar invasiva, reactivación Herpes Zoster, reactivación de EBV, cistitis hemorrágica)</p> <p><i>Tumorales</i> (Sd. Linfoproliferativo posterior a TPH)</p> <p><i>Toxicidad</i> probablemente relacionada a medicamentos</p> <p>Sd. de <i>disfunción endotelial</i> postTPH, <i>Microangiopatía trombótica</i> asociada a TPH, Sd. de obstrucción sinusoidal.</p>	(Si) (No)	Nominal
<b>Variables</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valor final</b>	<b>Tipo de Variable</b>
Mortalidad	Muerte por cualquier causa antes y después al día 100 de seguimiento posterior al TPH y hasta los dos años de seguimiento.	Día post TPH en que se consigna la muerte por cualquier causa.	Ordinal
Reactivación Citomegalovirus	Cuantificación del ADN viral por PCR-RT, por medio de la plataforma <b>COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan CMV test</b> del laboratorio de Biología Molecular.	Día post TPH que consigna Carga Viral de Citomegalovirus cuantificable.	Discreta

