

SEROPREVALENCIA DEL VIRUS EPSTEIN BARR **Y CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON** **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Grado en Medicina

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Autora:

Isabel Rodríguez de la Iglesia

Tutor:

Luis Ignacio Fernández Salazar

Trabajo de Fin de grado – Universidad de Valladolid – Facultad de Medicina – Curso
2021/2022

Índice

Resumen	4
Introducción.....	5
Objetivos	8
Material y métodos.....	8
Resultados	
• Características generales de los pacientes.....	9
• Seroprevalencia.....	10
• Asociación entre VEB y CMV.....	12
• Asociación de la seropositividad a tratamientos y evolución.....	12
• Seroconversión.....	14
Discusión.....	15
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19
Anexos.....	20

RESUMEN

Introducción: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), conformada por la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), es una patología inflamatoria que desencadena una activación anormal del sistema inmune de la mucosa intestinal. Cursan con brotes que se manejan con fármacos inmunomoduladores. Es imprescindible conocer el estado inmunitario de los pacientes antes de administrar estos fármacos para evitar complicaciones como: problemas hematológicos en pacientes no infectados por el virus Epstein Barr (VEB) y evitar reactivaciones en pacientes infectados por citomegalovirus (CMV).

Objetivos: analizar la seroprevalencia de VEB y CMV en pacientes con EII y su influencia en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

Material y métodos: es un estudio observacional, descriptivo, transversal de detección de infecciones latentes de VEB y CMV en 244 pacientes con EII del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se estudió retrospectivamente las serologías de los pacientes al diagnóstico, su seroconversión, y se compararon con variables epidemiológicas y clínicas de la muestra.

Resultados: se ha encontrado una asociación de la seroprevalencia de CMV con la CU frente a la EC ($p=0,011$), del VEB con el sexo femenino frente al masculino ($p=0,088$), y de los dos virus con la edad ($<0,001$) aunque con diferencias entre ambas. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre ambas infecciones ($p=0,035$). En cuanto a tratamientos, se vio asociación entre la seroprevalencia de VEB y el empleo de tiopurínicos ($p=0,084$), metotrexato ($p=0,05$) y anti TNF ($p=0,032$); y entre la seropositividad de CMV y el empleo de 5-ASA ($p=0,031$).

Conclusiones: la seroprevalencia de VEB y CMV en pacientes con EII es similar a la descrita en la población general. La asociación de la seroprevalencia con la edad de ambos virus es diferente entre ambos virus. Las diferencias en el uso de fármacos en relación con el VEB se deben a la menor edad, la necesidad de emplear los tiopurínicos en jóvenes y la recomendación de emplear tratamientos alternativos si son VEB negativos.

Palabras clave: anti-Factor de necrosis tumoral (anti-TNF), citomegalovirus (CMV), colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), fármacos tiopurínicos, Herpesviridae, linfoma post-mononucleósico, metrotexato (MTX), prevalencia, síndrome hemofagocítico, virus Epstein Barr (VEB).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está constituida por un espectro de enfermedades crónicas que cursan con brotes intermitentes caracterizados desde el punto de vista clínico, por diarrea o estreñimiento, rectorragia, abdominalgia, heces con productos patológicos (sangre y moco), tenesmo, fiebre, anorexia, náuseas y vómitos. Diferenciamos dos entidades principales: colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), empleando el término de “enfermedad inflamatoria inclasificable” para aquellos casos que compartan característica de ambos. Esta clasificación se basa en las características macroscópicas y microscópicas de la mucosa intestinal y colónica obtenidas mediante pruebas endoscópicas, sumada a la clínica intestinal y extraintestinal acompañante.

La etiología es desconocida, pero la hipótesis más aceptada defiende que factores exógenos (infecciones, tabaco, alimentos, entre otros) y factores endógenos del hospedador (como las funciones inmunitarias innatas y adaptativas) interactúan en pacientes con cierta predisposición genética hasta crear un estado de activación crónica del sistema inmunitario de la mucosa. El intestino presenta un gran número de células inmunitarias, funcionando la mucosa como barrera contra la microbiota comensal pero tolerando a su vez a los antígenos de los alimentos. En condiciones normales se mantiene el equilibrio entre inflamación y tolerancia pero en la EII el equilibrio se rompe⁽¹⁾.

Hasta el siglo XX, la prevalencia de la EII variaba con la zona geográfica, lo cual secundaba la hipótesis anterior sobre la influenciada de los factores medioambientales y genéticos. Afectaba predominantemente a Europa y Norteamérica, pero a finales del siglo XX estos límites se rompieron con la llegada de la industrialización, urbanización y occidentalización de la sociedad.

Omran propuso la Teoría de Transición Epidemiológica⁽²⁾ que defiende que nos encontramos en una era determinada por enfermedades degenerativas no transmisibles muy condicionadas por el medio y estilo de vida. En 2018 Kedia y Ahuja postularon que el patrón de distribución epidemiológica de la EII servía como ejemplo de la evolución de las enfermedades modernas.

De este modo, encontramos países recientemente industrializados (Asia y Sudamérica) que se encuentran en una etapa de aceleración de la incidencia y aumento de prevalencia, bien por el verdadero aumento de la enfermedad o por el progreso en los métodos de detección. Mientras que en el mundo occidental se encuentran en una etapa llamada “prevalencia compuesta”, durante la cual la prevalencia aumentará constantemente porque es una enfermedad crónica incurable diagnosticada principalmente en gente joven, y con baja mortalidad. Es decir, siguen diagnosticándose pacientes con EII, y estos padecen muchos años la EII por el aumento de expectativa de vida (aproximadamente 80 años).

No obstante, se prevé que del 2020 - 2050, los países pasen a una última etapa hipotética de equilibrio de prevalencia, en la cual la incidencia de EII se aproximará a la mortalidad, ya que la población de EII ha envejecido con el tiempo (p.ej. en Ontario Canadá, aumento un 5,2% por año entre 1999 y 2008 la prevalencia de EII en personas mayores⁽³⁾).

En 2021 en España, 108 centros del Sistema Nacional de Salud colaboraron en el reclutamiento de una cohorte prospectiva de pacientes adultos con EII (llamada EpidemIBD), que permitiera evaluar la incidencia nacional de dicha enfermedad⁽⁴⁾. Cada año se diagnostican 16,2 casos por cada 100.000 habitantes. De los cuales 7,4 son para EC y 8,1 para CU; dejando los 0,7 restantes para EII inclasificable.

Como los factores genéticos propios del hospedador son intrínsecos, se cree que las nuevas vías de tratamiento pueden estar encaminadas a la modificación de los factores exógenos que favorecen la enfermedad. Pueden ser desde factores psicosociales (el estrés empeora los síntomas) hasta cambios inmunológicos que desencadenen la cascada inflamatoria.

Principalmente la EII se maneja modificando esta última, la respuesta inflamatoria, con fármacos como mesalazina y corticoides, inmunosupresores con diferentes mecanismos de actuación - tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina), anticalcineurínicos (como la ciclosporina y el tacrolimus), metotrexate - y fármacos biológicos como son los antiTNF (infiximab, adalimumab y golimumab), antiintegrinas (vedolizumab) y antiinterleuquinas (ustekinumab).

Los fármacos inmunosupresores tiopurínicos y biológicos se emplean en el 45% y 15% de los pacientes respectivamente durante el primer año de evolución⁽⁴⁾. Los primeros son peor tolerados, ambos tipos de fármacos tienen una eficacia limitada y además tienen efectos adversos como son el mayor riesgo de infecciones y de desarrollar neoplasias como los linfomas ⁽⁵⁾.

Antes de iniciar tratamiento con inmunomoduladores, es necesario conocer el estado inmunitario de los pacientes frente a las enfermedades infecciosas prevalentes y actualizar el calendario de vacunación si las circunstancias clínicas del paciente lo permiten para controlar los efectos adversos de dichos fármacos. De modo que, con el fin de recabar información sobre el posible estado inmunitario de los pacientes que acuden a la consulta de digestivo, centraremos el estudio en dos virus muy prevalentes a nivel mundial, que pueden aportar mucha información: Virus Epstein Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV), ambos pertenecientes a la familia *Herpesviridae*.

En cuanto al VEB, es un agente infeccioso de gran interés debido a su elevada seroprevalencia en la población general y en pacientes con EII⁽⁶⁾⁽⁷⁾; las guías clínicas contraindican el empleo de fármacos tiopurínicos en pacientes que no hayan tenido contacto con este virus porque, en caso de primoinfección, aumentan el riesgo de mononucleosis infecciosa grave o linfoma.

El CMV también es importante por su alta prevalencia mundial, además de por sus posibles reactivaciones en pacientes inmunodeprimidos que pueden agravar un brote grave de CU. Otros agentes infecciosos cuya serología o estado inmunitario es importante conocer antes de indicar un tratamiento con antiTNF son el virus de la hepatitis B y la tuberculosis.

Por tanto, la relevancia de este estudio radica en que a pesar de que se sabe que el 90% de la población se ha infectado por VEB en el pasado, se sabe muy poco sobre la prevalencia de este en pacientes con EII, una población que con relativa frecuencia está inmunodeprimida y con riesgo de complicaciones. Del mismo modo ocurre con el CMV. El 80% de la población se ha infectado, pero se desconoce su prevalencia en población con EII, así como la influencia de la edad en ella. Por ello, es fundamental conocer la implicación de estas infecciones latentes en la evolución y manejo de estas enfermedades.

OBJETIVOS

El principal objetivo de este estudio es analizar la seroprevalencia de los virus VEB y CMV en pacientes con EII, ver la influencia de la edad y la tasa de seroconversión a lo largo del tiempo. Además, se pretende comprobar si la seropositividad supone cambios en el manejo de los pacientes o si se asocia a una peor evolución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, descriptivo, transversal de análisis de la prevalencia de la infección latente de VEB (EBNA - IgG) y CMV (CMV-IgG) en pacientes diagnosticados de EII. Se analizaron los 244 pacientes con EII seguidos en el servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid que contaban por lo menos con una determinación de IgG frente a VEB y frente a CMV.

La recogida de datos se obtuvo de forma retrospectiva a partir de la base de datos Eneida del Grupo Español de trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU).

Para ello se elaboró una base de datos en Excell con las siguientes variables de interés:

1. Edad de los pacientes (años)
2. Sexo (mujer / hombre)
3. Tipo de EII (EC / CU / Enfermedad inflamatoria intestinal inclasificable)

4. Fechas de nacimiento y diagnóstico de EII
5. Contacto con el virus (serologías positivas o negativas según la presencia de IgG-VEB y/o IgG-CMV)
6. Tratamientos con Mesalazina, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina o tacrolimus), biológicos (anticuerpos antiTNF como adalimumab, anti-moléculas de adhesión leucocitaria como vedolizumab, o anti-IL12/23 como Ustekinumab).
7. Requerimiento de ingresos por brotes agudos moderados o graves
8. Requerimiento de tratamientos quirúrgicos
9. Primeras determinaciones y fechas de IgG frente a VEB y CMV, y determinaciones y fechas de posteriores serologías en caso de haber sido negativas las primeras.

Respecto al análisis estadístico, las variables discontinuas se han expresado en forma de frecuencias absolutas y relativas y se han comparado con el test de chi cuadrado. Las variables continuas se han expresado con la media y desviación estándar y se ha comprobado mediante la prueba t de Student si tienen una distribución normal. En caso de no tener distribución normal se han expresado los datos con la media y rango y comparado con el test de U Mann Whitney. Se ha hecho análisis de regresión múltiple en caso de posible confusión entre variables. Se consideró estadísticamente significativo, valores de p menores de 0,05.

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación Clínica de HCUV.

RESULTADOS

1. Características generales de los pacientes

Nos encontramos con una muestra de 244 pacientes con EII. Las características clínicas y demográficas de la muestra vienen descritas en la tabla 1.

TABLA 1. características clínicas y demográficas.

GÉNERO <i>n (%)</i>	
Hombre	154 (63.1)
Mujer	90 (36.9)
ENFERMEDAD <i>n (%)</i>	
Enfermedad de Crohn	126 (51.6)
Colitis ulcerosa	114 (46.7)
EII inclasificable	4 (1.6)
Edad de diagnóstico de la EII años, media ± DS (rango)	
39.2 ± 15.15 (11-86)	
Edad de determinación de serología positiva meses, media ± DS (rango)	
VEB	42,49 ± 15.54 (13- 86)
CMV	42,47 ± 15.6 (13- 86)
FÁRMACOS EMPLEADOS <i>n (%)</i>	
5- ASA	182 (74.6)
Inmunosupresores	
Tiopurínicos (azatioprina/6- mercaptopurina)	123 (50.4)
Metotrexate	24 (9.8)
Anticalcineurínicos (ciclosporina/tacrolimus)	5 (2.0)
Biológicos	
Adalimumab/Infliximab	98 (40.2)
Golimumab	4 (1.6)
<u>Vedolimumab</u>	10 (4.1)
<u>Ustekinumab</u>	21 (8.6)
Seguimiento	
Necesidad de ingresos	113 (46.3)
Necesidad de tratamiento quirúrgico	35 14.3)

2. Seroprevalencia

En la tabla 2 mostramos la seroprevalencia de CMV y VEB. Hemos comparado la seroprevalencia en relación con el diagnóstico, y con el sexo y la edad de los pacientes (Tablas 2-4). Encontramos diferencias en la seroprevalencia del CMV en relación con el diagnóstico siendo menos frecuente en la EC (61% vs 79%,

p=0,011), la seroprevalencia de VEB es más elevada entre las mujeres (97% vs 91%, p=0,088), y ambas seropositividades se relacionan con la edad (p<0,001).

Diagnóstico de EC (OR 0,492, p=0,021) y edad (OR 1,050, p<0,01) son dos factores predictores independientes de seropositividad para CMV.

Tabla 2. Seroprevalencia de CMV y VEB

	Edad de diagnóstico de la EII años, media \pm DS (rango)	Infección latente	Edad detección seropositividad años, media \pm DS (rango)	Tiempo desde diagnóstico de EII hasta serología positiva meses, media \pm DS (rango)
VEB	39.2 \pm 15.15 (11 - 86)	93% (227/244)	42.5 \pm 15.5 (13 - 86)	38.8 \pm 80.8 (-269 , 365)
CMV		69.7% (170/244)	42.5 \pm 15.6 (13 - 86)	38.61 \pm 79.5 (-269 , 365)

Tabla 3. Prevalencia de VEB y CMV según enfermedad

	VEB		CMV	
	VEB positivos	Valor p χ^2 Pearson	CMV positivos	Valor p χ^2 Pearson
CU	94.7% (108/114)	0.259	78.9% (90/114)	0.011
Enf Crohn	92% (116/126)		61.1% (77/126)	
EII inclu	75% (3/4)		75% (3/4)	
TOTAL	227 (100)		170 (100)	

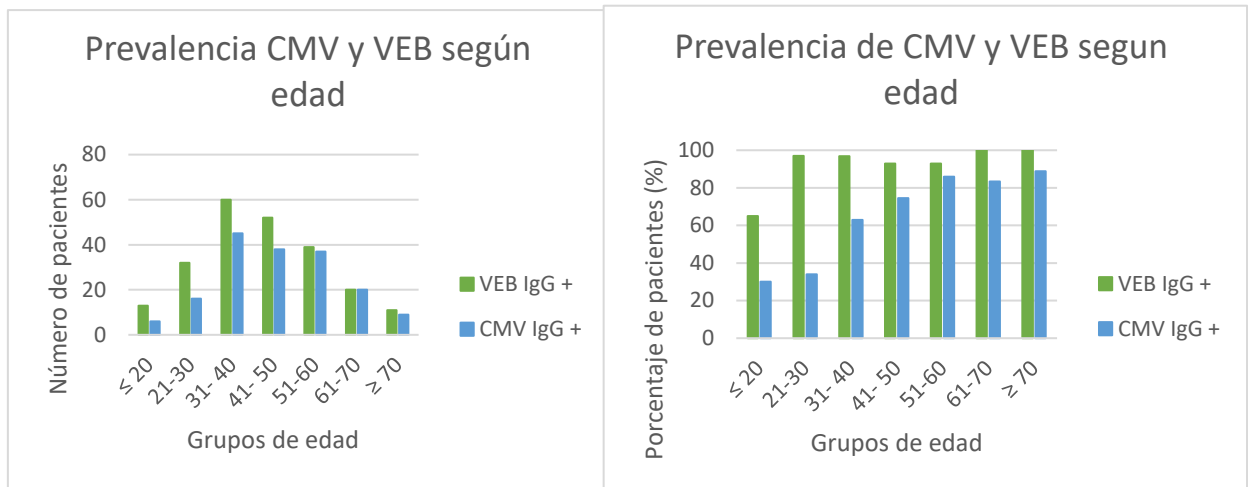
Tabla 4. Prevalencia VEB y CMV según género

	VEB		CMV	
	VEB positivos	Valor p χ^2 Pearson	CMV positivos	Valor p χ^2 Pearson
hombre	90.9% (140/154)	0.088	68.8% (106/154)	0.709
mujer	96.7% (87/90)		71.1% (64/90)	
TOTAL	227		170	

Tabla 5. Prevalencia de VEB y CMV según edades

edad	VEB		CMV	
	VEB positivos	Valor p χ^2 Pearson	CMV positivos	Valor p χ^2 Pearson
\leq 20	65% (13/20)	0.000	30% (6/20)	0.000
21-30	97% (32/33)		47% (16/34)	
31- 40	96.8 % (60/62)		71% (45/63)	
41- 50	92.9% (52/56)		74.5% (38/51)	
51-60	92.9 % (39/42)		86 % (37/43)	
61-70	100 % 20/20)		83.3% (20/24)	
\geq 70	100 % (11/11)		88.9% (8/9)	
TOTAL	227		170	

Gráficas 1 y 2. Prevalencia según grupos de edad



3. Asociación entre VEB y CMV

Se ha estudiado la asociación entre ambas infecciones comprobando que existe asociación estadísticamente significativa entre ambas ($p=0,035$). El valor predictivo positivo de la seropositividad de CMV de una seropositividad para VEB es de 95% y el valor predictivo positivo de una seropositividad de VEB para CMV es 71%.

4. Asociación de la seropositividad a tratamientos y evolución

A continuación, hemos comparado la seroprevalencia de CMV y VEB en base a diferentes tratamientos médicos y las necesidades de cirugía. Se ha encontrado asociación entre la seroprevalencia de VEB y el empleo de tiopurínicos ($p=0,084$), MTX ($p=0,05$) y anti TNF ($p=0,032$), y entre la seropositividad de CMV y la frecuencia de uso de 5-ASA (mesalazina) ($p=0,031$).

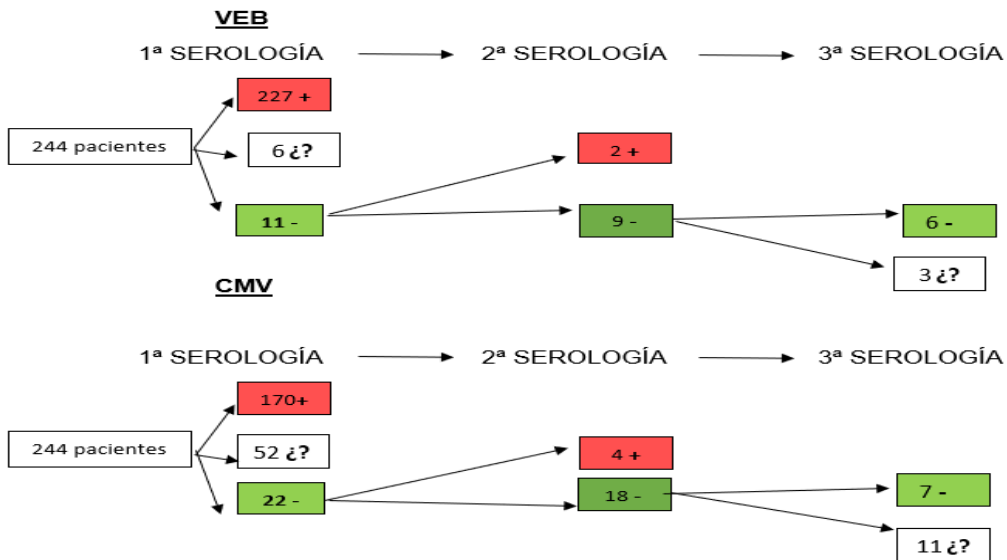
Tabla 5. Comparación de prevalencia de VEB con tratamiento.

	IgG+ (n=227)	IgG - (n= 17)	valor p
5- ASA	75,8% (172/227)	58,8% (10/17)	0.122
Inmunosupresores			
Tiopurínicos (AZA/6-MP)	48,9% (111/227)	70,6% (12/17)	0.084
Metotrexate	8,4% (19/227)	29,4 (5/17)	0.005
Anticalcineurínicos (Ciclosporina/tacrolimus)	100% (5/227)	0 % (0/17)	0.536
Biológicos			
Anti-TNF			
Ada/Inflix	38,3% (87/227)	64,7% (11/17)	0.032
Golimumab	1,8% (4/227)	0% (0/17)	0.581
Anti-integrinas			
Vedolimumab	4% (9/227)	5,9% (1/17)	0.700
Anti-interleuquinas			
Ustekinumab	8,8% (20/227)	5,9% (1/17)	0.678
Seguimiento			
Ingresos	47,1% (107/227)	35,3% (6/17)	0.345
Cirugías	15% (34/227)	5,9% (1/17)	0.302

Tabla 6. Comparación de prevalencia de CMV con tratamiento.

	IgG+ (n=170)	IgG - (n=74)	valor p
5- ASA	78,8% (134/170)	64,9% (48/74)	0.021
Inmunosupresores			
Tiopurínicos (AZA/6-MP)	50,6% (86/170)	50% (37/74)	0.933
Metotrexate	10,6% (18/170)	8,1% (6/74)	0.550
Anticalcineurínicos (Ciclosporina/tacrolimus)	100% (5/170)	0% (0/74)	0.136
Biológicos			
Anti-TNF			
Ada/Inflix	39,4% (67/170)	41,9% (31/74)	0.716
Golimumab	2,4% (4/170)	0% (0/74)	0.318
Anti-integrinas			
Vedolimumab	4,1% (7/170)	4,1% (3/74)	0.982
Anti-interleuquinas			
Ustekinumab	7,6% (13/170)	10,8% (8/74)	0.418
Seguimiento			
Ingresos	44,7% (76/170)	50% (37/74)	0.446
Cirugías	14,7% (25/170)	13,5% (10/74)	0.807

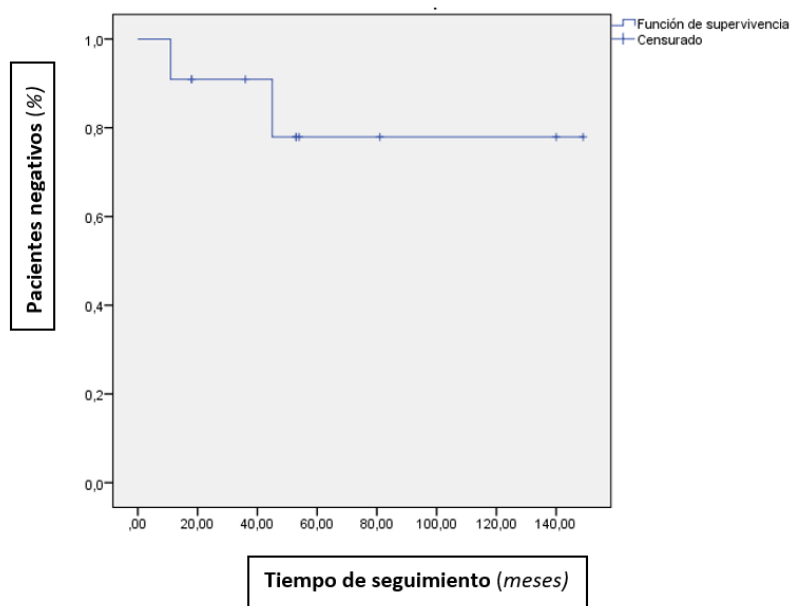
5. Seroconversión



5.1. Curva de supervivencia IgG VEB -

Se repite la serología en 11 pacientes IgG VEB negativa tras 53 meses (11-149) y se observa positividad en 2 pacientes, a los 11 y 45 meses (mediana 28). Se trataba de dos pacientes jóvenes (<30 años) diagnosticados de EC, los cuales tuvieron al menos un episodio compatible con infección por VEB durante ese periodo (odinofagia, adenopatías dolorosas, faringitis...). Ambos tuvieron tratamiento con fármacos tiopurínicos.

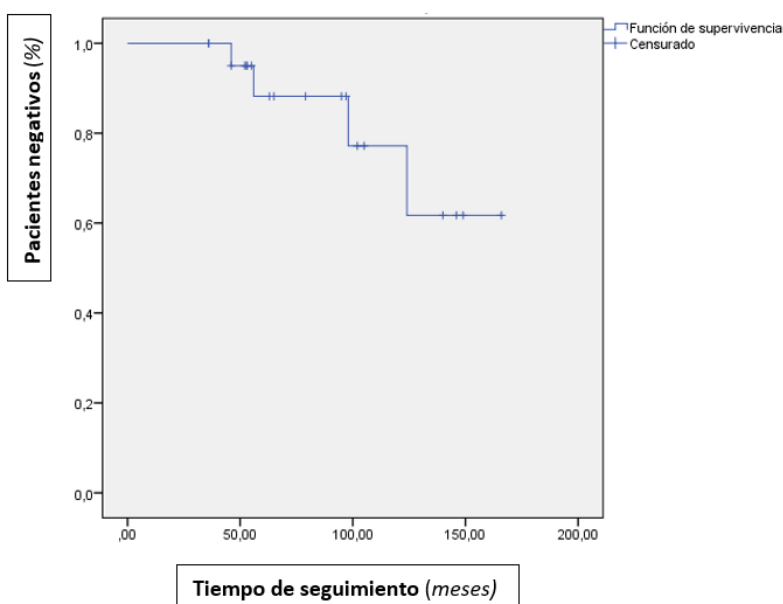
Gráfica de Kaplan – Meier. CURVA DE SUPERVIVENCIA IgG VEB negativos.



5.2. Curva de supervivencia IgG CMV -

Se repite la serología a 22 pacientes con IgG CMV negativa tras 72 meses (36-166). Se comprueba la seroconversión en 4 pacientes tras 77 meses (46-124). Tres de ellos diagnosticados de EC y recibieron tiopurínicos. Mientras que el paciente restante, diagnosticado de CU, no necesitó azatioprina, pasó una mononucleosis infecciosa y presenta una neutropenia mantenida de causa no filiada, que podríamos entender que es una secuela hematológica debida a la mononucleosis.

Gráfica de Kaplan – Meier. CURVA DE SUPERVIVENCIA IgG CMV negativos.



DISCUSIÓN

La seroprevalencia de VEB en los pacientes con EII atendidos en las consultas de Digestivo del HCUV es del 93%. Prevalencia similar a la prevalencia encontrada en la literatura⁽⁷⁾.

Para el CMV hemos encontrado una prevalencia del 70%, dato inferior a la estimación que se ha hecho anteriormente en la literatura, aunque entre los pacientes más jóvenes encontramos una prevalencia algo superior a la comunicada en Reino Unido (RU) en 2020 ⁽⁸⁾.

Respecto a las diferencias encontradas según la EII, hemos observado una asociación significativa entre la seropositividad de CMV y el tipo de EII siendo menos frecuente en caso de la EC. No se ha encontrado información clara sobre esta asociación en la literatura. Aunque la edad de los pacientes con EC era menor que la de los pacientes con CU en el momento de estudiar la serología, esta menor frecuencia de serología positiva frente a CMV en pacientes con EC es estadísticamente significativa aun ajustándola por la edad (OR 0,492, $p=0,021$). Un factor ambiental que difiere en ambas formas de EII es el tabaquismo más frecuente en la EC pero no se ha encontrado asociación en el RU entre la presencia de IgG CMV y el tabaquismo⁽⁸⁾, y nosotros no hemos analizado esta variable. Dado que la reactivación por CMV en el colon puede confundir el diagnóstico de un brote grave de EII, sobre todo de CU ⁽⁹⁾, podría haber un sesgo de selección al haber estudiado la serología de CMV en pacientes con CU más graves.

En referencia al género, advertimos una asociación con un p valor cercano a la significación estadística. Relación que se ha descrito con anterioridad en estudios como el llevado a cabo por De Francisco et al. sobre el impacto del estado serológico del VEB en la EII⁽⁷⁾. En otros estudios tampoco se ha encontrado relación entre CMV y sexo ⁽⁸⁾.

Es muy interesante la relación entre ambas seroprevalencias con la edad. También está descrita en población general ^(8,9) y en el caso del VEB en pacientes con EII ⁽⁷⁾. Coincide con nuestros datos, comprobando un incremento rápido de la seroprevalencia en la adolescencia en el caso del VEB y un incremento mantenido con la edad en el caso del CMV⁽¹⁰⁾.

La asociación descrita ⁽⁸⁾, y que nosotros también encontramos, entre ambos virus no está explicada. Ambos virus comparten similares mecanismos de contagio. Esta asociación puede ser casual. Pero podría haber factores ambientales, genéticos o inmunológicos que favoreciesen esta asociación. Se han propuesto como posibles factores de riesgo el bajo nivel educativo y socioeconómico, la lactancia materna en grupos minoritarios étnicos, las costumbres nutricionales y hábitos higiénicos, que pueden potenciar la transmisión de estos virus en el ámbito familiar y social⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾. Sin embargo, a pesar de que generalmente se infectan a edades tempranas, un pequeño

porcentaje se infecta a edades tardías. Creen que este retraso de la primoinfección se debe a las mejoras en las condiciones de salud pública.

En relación con los tratamientos empleados, hay una asociación entre la seropositividad frente a CMV y el tratamiento con mesalazina. Asociación explicable por la indicación de este tratamiento en la CU, más que en la enfermedad de Crohn. Y como hemos comentado anteriormente, el CMV era más prevalente en pacientes con CU que en pacientes con EC⁽¹¹⁾.

En cuanto a los tratamientos con inmunosupresores. Se ha descrito la asociación entre el empleo de tiopurinas y la infección por VEB. Dado que con este tratamiento la primoinfección puede ser más grave, se recomienda evitar estos fármacos en pacientes seronegativos ⁽⁷⁾. Así, la ECCO (Organización Europea de Crohn y Colitis recomienda que se conozca el estado serológico frente al VEB antes de comenzar tratamiento con inmunosupresores⁽¹²⁾ porque el desconocimiento de la serología puede conducir a una primoinfección no sospechada en un paciente inmunodeprimido, que podría desembocar en un fatídico síndrome hemofagocítico. Por esta razón, es indispensable informar, como a todo paciente tratado con inmunosupresores, a los pacientes seronegativos o a sus padres de los síntomas de sospecha de infección ⁽⁷⁾.

Nosotros encontramos una mayor frecuencia del empleo de tiopurinas en pacientes seronegativos para el VEB, esto es explicable por dos motivos. Uno, la seronegatividad se asocia a pacientes más jóvenes (la edad mínima son 13 años) y con frecuencia con formas de EII más agresivas en las que puede estar condicionado el desarrollo y crecimiento del paciente; y dos, porque no se ha analizado la duración de los tratamientos y es muy probable que hayan sido tratamientos de muy corta duración. Encontramos, por otro lado, una mayor frecuencia del uso de MTX y anti TNF en pacientes con IgG VEB negativa explicable precisamente por las recomendaciones limitando el uso de tiopurinas en estos pacientes.

Se ha evaluado el pronóstico de la enfermedad mediante dos variables: requerimiento de ingresos y requerimiento de cirugías para el manejo de los brotes pero no se ha encontrado asociación entre estas y el estado seropositivo de VEB o CMV.

La necesidad de controlar la seroconversión en caso de IgG negativas para VEB y CMV se basa en que, en el caso de IgG positiva para VEB el empleo de las tiopurinas es más seguro. En relación con el CMV también es importante hacer un seguimiento serológico de aquellos pacientes con serología negativa, dado que las reactivación de CMV en el colon pueden dificultar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con CU moderada o grave y esto no ocurrirá si el paciente no tiene infección latente por CMV (13).

Contamos con una serología de control en 11 pacientes con IgG VEB negativa y 22 pacientes con IgG CMV negativa. La seroconversión se produjo en el 80% de los pacientes para ambos virus. Aunque las curvas de supervivencia parecen diferentes, en realidad el tiempo de seguimiento para el CMV es más prolongado. En ninguno de los pacientes en los que hemos constatado una seroconversión se ha comunicado procesos graves, aunque sí han sido frecuentes los procesos catarrales e infecciones respiratorias entre una y otra serología haciéndose referencia a un caso de mononucleosis infecciosa en un paciente con CU que no recibió tiopurínicos(1).

Como limitaciones encontramos: el carácter retrospectivo del estudio, la falta de protocolización de la monitorización de la serología y que es un estudio unicéntrico de una unidad hospitalaria. Además, las manifestaciones asociadas al VEB y CMV leves pueden haberse infraestimado porque habitualmente se recoge poca información sobre las formas leves. También encontramos una asociación inesperada entre CMV y el tipo de EII que no podemos descartar que se deba a un sesgo de selección de pacientes.

Por esta razón, la extrapolación de los resultados a la población general con EII debe hacerse con cautela. Para solucionar estas limitaciones, sería interesante continuar esta investigación con el diseño de un estudio multicéntrico y prospectivo que involucre a la atención primaria y hospitalaria.

CONCLUSIONES

En los pacientes con EII la seroprevalencia frente a VEB y CMV es similar a la descrita en población general. La relación de la seroprevalencia con la edad es

diferente entre ambos virus, aunque hay una asociación entre ellos. Las diferencias en el uso de fármacos en relación con el VEB se deben principalmente a la menor edad y formas más agresivas de los pacientes jóvenes (con IgG VEB negativa) y a la recomendación de emplear otros fármacos como MTX o antiTNF y no tiopurínicos en pacientes VEB negativos. La seroconversión es esperable en la mayoría de los casos, y es recomendable que esta sea vigilada porque las complicaciones que se producen con la primoinfección pueden ser graves.

Por tanto, es imprescindible realizar un screening del estado serológico de estos virus al diagnóstico de la EII. Por un lado, con la finalidad de evitar el uso de fármacos tiopurínicos en pacientes VEB-Ig G negativos y, por otro lado, de prevenir reactivaciones en pacientes CMV – Ig G positivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Longo, DL. Harrison Principios de Medicina Interna. 18.^a ed. Vol. 2. México: McGraw-Hill;
2. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(1):56-66.
3. Nguyen GC, Targownik LE, Singh H, Benchimol EI, Bitton A, Murthy SK, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: IBD in Seniors. *J Can Assoc Gastroenterol.* febrero de 2019;2(Suppl 1):S68-72.
4. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med.* 29 de junio de 2021;10(13):2885.
5. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA.* 7 de noviembre de 2017;318(17):1679-86.
6. Linton MS, Kroeker K, Fedorak D, Dieleman L, Fedorak RN. Prevalence of Epstein–Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1248-54.

7. de Francisco R, Castaño-García A, Martínez-González S, Pérez-Martínez I, González-Huerta AJ, Morais LR, et al. Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* octubre de 2018;48(7):723-30.
8. Winter JR, Taylor GS, Thomas OG, Jackson C, Lewis JEA, Stagg HR. Factors associated with cytomegalovirus serostatus in young people in England: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* diciembre de 2020;20(1):875.
9. Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol WJG.* 14 de marzo de 2010;16(10):1245-51.
10. Winter JR, Taylor GS, Thomas OG, Jackson C, Lewis JEA, Stagg HR. Predictors of Epstein-Barr virus serostatus in young people in England. *BMC Infect Dis.* diciembre de 2019;19(1):1007.
11. FICHA TECNICA PENTASA 1 G COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA [Internet]. [citado 10 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77022/FT_77022.html
12. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 1 de junio de 2014;8(6):443-68.
13. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* enero de 2012;46(1):51-6.

ANEXOS

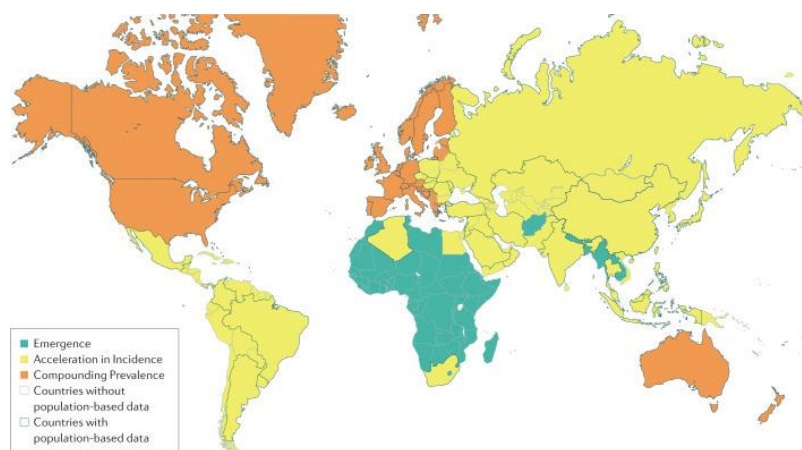


Figura1. Mapa global de las etapas epidemiológicas de la EII en 2020⁽²⁾.

SEROPREVALENCIA DEL VIRUS EPSTEIN BARR Y CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Autor: Isabel Rodríguez de la Iglesia
Tutor: Luis Ignacio Fernández Salazar

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología.
 Facultad de medicina. Universidad de Valladolid. Servicio de Aparato digestivo. Hospital Clínico Universitario De Valladolid

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), conformada por la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), es una patología inflamatoria que desencadena una activación anormal del sistema inmune de la mucosa intestinal. Cursan con brotes que se manejan con fármacos inmunomoduladores. Es imprescindible conocer el estado inmunitario de los pacientes antes de administrar estos fármacos para evitar complicaciones como: problemas hematológicos en pacientes no infectados por el virus Epstein Barr (VEB) y evitar reactivaciones en pacientes infectados por citomegalovirus (CMV).

OBJETIVOS

Analizar la seroprevalencia de VEB y CMV en pacientes con EII y su influencia en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal de detección de infecciones latentes de VEB y CMV en 244 pacientes con EII del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se estudió retrospectivamente las serologías de los pacientes al diagnóstico, su seroconversión, y se compararon con variables epidemiológicas y clínicas de la muestra.

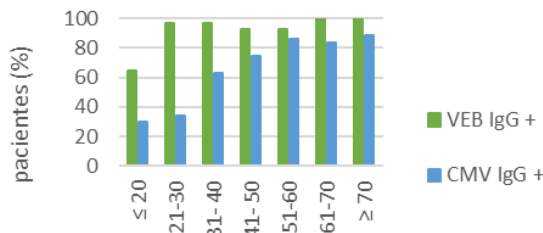
RESULTADOS

1. Seroprevalencia de CMV y VEB en la muestra

	Edad de diagnóstico de la EII años, media \pm DS (rango)	Infección latente	Edad detección seropositividad años, media \pm DS (rango)	Tiempo entre diagnóstico EII y seropositividad meses, media \pm DS (rango)
VEB	39.2 \pm 15.15 (11 - 86)	93% (227/244)	42.5 \pm 15.5 (13 - 86)	38.8 \pm 80.8 (-269 , 365)
CMV		69.7% (170/244)	42.5 \pm 15.6 (13 - 86)	38.61 \pm 79.5 (-269 , 365)

2. Asociación de la seroprevalencia de CMV con la CU frente a la EC ($p=0,011$), del VEB con el sexo femenino frente al masculino ($p=0,088$), y de los dos virus con la edad ($<0,001$)

	VEB		CMV	
	VEB positivos	Valor p χ^2 Pearson	CMV positivos	Valor p χ^2 Pearson
CU	94.7% (108/114)		78.9% (90/114)	
Enf Crohn	92% (116/126)	0.259	61.1% (77/126)	0.011
EII incla	75% (3/4)		75% (3/4)	
hombre	90.9% (140/154)	0.088	68.8% (106/154)	0.709
mujer	96.7% (87/90)		71.1% (64/90)	



3. VPP de CMV sobre VEB (95%) y VPP de VEB sobre CMV (entorno al 70%). ($p=0,035$).

4. Tratamientos:

a) Asociación entre la seroprevalencia de VEB y el empleo de tiopurínicos ($p= 0,084$), metotrexato ($p=0,05$) y anti TNF ($p=0,032$).

VEB	IgG+ (n=227)	IgG- (n= 17)	valor p
Tiopurínicos (AZA/6-MP)	48,9% (111/227)	70,6% (12/17)	0.084
Metotrexate	8,4% (19/227)	29,4 (5/17)	0.005
Anti TNF (Ada/Inflix)	38,3% (87/227)	64,7% (11/17)	0.032

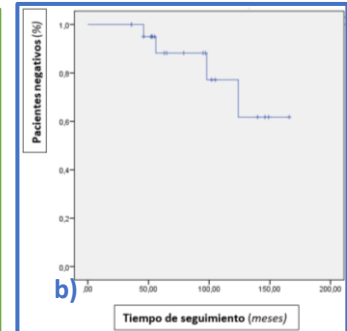
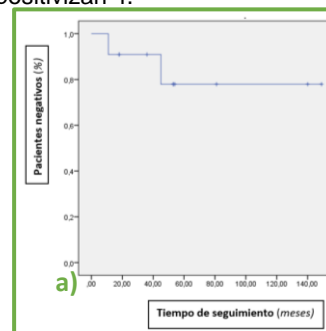
b) Asociación entre la seropositividad de CMV y el empleo de 5-ASA ($p=0,031$).

CMV	IgG+ (n=170)	IgG- (n=74)	valor p
5-ASA	78,8% (134/170)	64,9% (48/74)	0.021

6. Seroconversión:

a) Se repite la serología a 11 pacientes VEB-IgG y se positivizan 2.

b) Se repite la serología a 22 pacientes CMV-IgG negativas y se positivizan 4.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La seroprevalencia de VEB y CMV en pacientes con EII es similar a la descrita en la población general. La asociación de la seroprevalencia con la edad de ambos virus es diferente entre ambos virus. Las diferencias en el uso de fármacos en relación con el VEB se deben a la menor edad, la necesidad de emplear los tiopurínicos en jóvenes y la recomendación de emplear tratamientos alternativos si son VEB negativos.

BIBLIOGRAFÍA

- Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. J Clin Med. 29 de junio de 2021;10(13):2885.
- de Francisco R, Castaño-García A, Martínez-González S, Pérez-Martínez I, González-Huerta AJ, Morais LR, et al. Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. octubre de 2018;48(7):23-30.
- Winter JR, Taylor GS, Thomas OG, Jackson C, Lewis JEA, Stagg HR. Factors associated with cytomegalovirus serostatus in young people in England: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. diciembre de 2020;20(1):875.