

El citomegalovirus en los receptores de trasplante hematopoyético

Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients

Juan Carlos Jaime Fagundo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3665-9424>

Wilfredo Roque García¹ <https://orcid.org/0000-0002-9442-5792>

Leónides Castellanos Hernández² <https://orcid.org/0000-0002-5649-4068>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

²Universidad de Pamplona. Colombia.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infoemd.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La infección por citomegalovirus es muy frecuente en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, debido a tratamientos mieloablativos de acondicionamiento, disparidad genética y al tratamiento inmunosupresor, y ocurre fundamentalmente después de la toma del implante.

Objetivos: Actualizar el diagnóstico, manejo y seguimiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados.

Métodos: Se realizó revisión bibliográfica en los idiomas español e inglés, utilizando los motores de búsqueda de Pubmed, Google Académico y Scielo sobre el diagnóstico y manejo del citomegalovirus en pacientes receptores de trasplante hematopoyético.

Análisis y síntesis de la información: Se recolectó y organizó la información obtenida siguiendo cronológicamente el surgimiento de técnicas para diagnóstico y la aparición de nuevos medicamentos en los últimos años. Se seleccionaron artículos recientes de expertos en el tema en revistas prestigiosas, donde se evidencia la importancia del diagnóstico adelantado y el inicio del tratamiento.

Conclusiones: En la actualidad se cuenta con nuevas formas de diagnóstico y medicamentos novedosos para el citomegalovirus, pero la mortalidad puede

llegar a ser alta, si el paciente no es tratado antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad e incluso a pesar del tratamiento. En ocasiones, no es posible erradicar el virus, lo que lleva a complicaciones importantes y a la muerte. La enfermedad citomegálica continúa siendo una complicación frecuente en estos pacientes a pesar de las medidas para evitar su reactivación.

Palabras clave: citomegalovirus; enfermedad citomegálica; trasplante hematopoyético; inmunosupresión; ganciclovir; letermovir.

ABSTRACT

Introduction: Cytomegalovirus infection is very common in patients undergoing hematopoietic progenitor transplantation, due to myeloablative conditioning treatments, genetic disparity, and immunosuppressive treatment, and occurs mainly after the engraftment.

Objective: A review and update of the diagnosis and management of cytomegalovirus is made in hematopoietic transplant recipients.

Method: A bibliographic review was carried out in Spanish and English, using the search engines of Pubmed, Scholar Google and Scielo about the diagnosis and management of cytomegalovirus in hematopoietic transplant recipients.

Development: The information obtained was collected and organized chronologically about the emergence of techniques for diagnosis and the appearance of new drugs in recent years. Recent articles by experts in prestigious journals were reviewed and the importance of early diagnosis and initiation of treatment is evidenced.

Conclusions: There are currently new forms of diagnosis and novel medications, but mortality can be high, if the patient is not treated before the symptoms of the disease appear and even despite treatment, sometimes it is not possible to eradicate the virus, leading to major complications and death. Cytomegalic disease continues to be a frequent complication in these patients despite measures to prevent virus reactivation.

Keywords: cytomegalovirus; cytomegalic disease; hematopoietic transplantation; immunosuppression; ganciclovir; letermovir.

Recibido: 24/7/2020

Aceptado: 15/10/2020

Introducción

Las infecciones virales son muy frecuentes en los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), debido fundamentalmente a los tratamientos de acondicionamiento mieloablatoivo, la disparidad genética y al tratamiento inmunosupresor.^(1,2)

La evolución de estos pacientes se puede afectar por la reactivación e infección de diversos virus como los herpesvirus, hepatitis, sincitial respiratorio, influenza y otros. Las infecciones virales más frecuentes en los pacientes trasplantados son las producidas por los agentes del grupo herpesvirus y dentro de ellos el citomegalovirus (CMV), lo que fue descrito desde 1965.⁽³⁾

Los herpesvirus generalmente se adquieren en la infancia y persisten en el hospedero de forma latente, durante toda la vida y pueden reactivarse bajo determinadas condiciones. La seroprevalencia se incrementa con la edad y se estima que 83 % de la población es portadora del virus. La infección primaria es generalmente asintomática en personas inmunocompetentes, y el virus establece una infección latente de por vida, que no puede ser eliminada por el sistema inmune.⁽⁴⁾

La reactivación de estos agentes virales después de un TCPH alogénico (alo-TCPH), puede llevar a enfermedades graves, con una mortalidad importante. Los herpesvirus humanos con relevancia práctica en el TCPH son el CMV, el herpes simple (HS) y el virus de Epstein-Barr (VEB).^(5,6)

El CMV, es el patógeno oportunista más frecuente en los pacientes trasplantados. Este es un herpesvirus beta tipo 5 con ADN de doble cadena y aproximadamente 20 proteínas y se encuentra en un gran número de células como: células endoteliales, epiteliales, sanguíneas (incluye neutrófilos) y células del músculo liso.⁽⁷⁾

El riesgo de infección para fines prácticos se divide en tres periodos, según el tiempo transcurrido del injerto: a) preinjerto: menor de tres semanas, b) inmediato: de tres semanas a tres meses y c) tardío: más de tres meses. La fuente de infección en la mayoría de los pacientes (96 %) es secundaria a reactivación y, en menor porcentaje, a infección primaria (3,8 %).^(8,9)

Esta revisión tuvo como objetivo actualizar el diagnóstico, manejo y seguimiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados.

Métodos

Se realizó revisión bibliográfica, en español e inglés, utilizando motores de búsqueda de Pubmed, Google Académico y Scielo, sobre el diagnóstico y manejo del CMV en los pacientes receptores de trasplante hematopoyético. Se recolectó y organizó la información obtenida siguiendo cronológicamente el surgimiento de técnicas para el diagnóstico y la aparición de nuevos medicamentos en los últimos años. Se seleccionaron artículos de expertos en el tema en revistas prestigiosas, tanto originales como de corte experimental desde el año 1965 hasta 2020, donde se evidencia la importancia del diagnóstico adelantado y el inicio del tratamiento. Se utilizaron como términos de búsqueda: citomegalovirus; ganciclovir; letermovir; infecciones virales; trasplante hematopoyético.

Análisis y síntesis de la información

La reactivación viral puede iniciarse en cualquier momento del período del trasplante, pero la mayor incidencia de reactivación e infección ocurre después de la toma del injerto. Cuando la infección o reactivación tiene traducción clínica, recibe el nombre de enfermedad citomegálica. El riesgo de reactivación en pacientes sometidos a alo-TCPH es alrededor de 50 a 80 % en los pacientes seropositivos para CMV que no reciben tratamiento antiviral profiláctico. Asimismo, el riesgo de infección primaria en receptores seronegativos de donadores seropositivos es de 30 a 40 % aproximadamente.⁽¹⁰⁾

El CMV causa mortalidad por dos vías distintas: por los efectos directos del virus, por ejemplo, la neumonitis y los efectos indirectos que consisten en eventos clínicos asociados a reactivación de virus respiratorios y el herpesvirus tipo 6, además del aumento en la incidencia la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica e incremento en la mortalidad por infecciones bacterianas y micóticas; y lo que es más importante, un incremento en la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) y un descenso de la sobrevida global.⁽¹¹⁾

Un aspecto interesante a destacar es que se ha demostrado que la reactivación del CMV se asocia con menor incidencia de recaídas en pacientes trasplantados con trastornos mieloproliferativos, y aunque el mecanismo biológico subyacente no está claro, se plantea que las células mieloides pueden servir como reservorio al CMV, lo que aumenta la inmunogenicidad leucémica y las hace blancos más fáciles para las células T y las asesinas naturales (*NK*, siglas en inglés) antileucémicas (o antivirales) específicas. Otra posibilidad es que la reactivación del CMV aumente el efecto injerto contra leucemia por la activación directa de las células T y las *NK*.^(12,13)

Reconstitución inmune anti-CMV

Después de la infección por CMV, el virus se mantiene latente y su reactivación es controlada por una fuerte respuesta de las células T CD4+ y CD8+. El sitio de latencia o persistencia en el ser humano no está claro y el riesgo de reactivación después del trasplante, depende en gran medida de la extensión de la reconstitución inmune CMV específica.^(14,15,16)

La infección por el CMV es controlada por los linfocitos citotóxicos T específicos CD4+ y CD8+, junto con la desgranulación y la producción de citocinas. Las células de memoria son las primeras en expandirse después del trasplante y responden rápidamente a antígenos del CMV previamente encontrados. La mayoría de las células CMV específicas, exhiben el fenotipo T de memoria y se caracterizan por la producción de la proteína inflamatoria macrofágica 1b sola, o en combinación con otras citocinas como el interferón gamma (IFN γ) y el factor de necrosis

tumoral alfa (FNT α). También las células tempranas son capaces de producir interleucina 2 (IL2). El CMV también induce una fuerte respuesta de las células CD 8+ y la proporción de estas en circulación puede llegar del 10 - 40 %.⁽¹⁷⁾

Se ha descrito que los pacientes que tienen mayor cantidad de células CD8+ productoras de (IFN γ /IL2), controlan espontáneamente la reactivación del CMV y no así en aquellos que requirieron terapia antiviral.^(18,19,20,21)

El control del CMV en el TCPH es probablemente el avance más importante en los últimos años, con un alto impacto en la supervivencia de estos pacientes. Esto es debido fundamentalmente a los avances en la prevención por medios diagnósticos como la antigenemia y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés), desarrollados desde 1988 y la introducción de medicamentos antivirales como el ganciclovir y foscarnet.^(22,23,24,25,26)

La incidencia de la infección y la enfermedad dependen de un número de factores como: tipo de trasplante: (allogénico no relacionado >haploidéntico > allogénico familiar > autólogo); estado serológico del donante y del receptor; nivel de inmunosupresión; la EICH; edad mayor de 20 años y el uso de medicamentos como los esteroides, ruxolitinib y eidelalisib. En el caso de los trasplantes haploidénticos, se ha reportado un incremento de la reactivación viral debido al uso de varios inmunosupresores para evitar la EICH.⁽²⁷⁾

Un receptor de trasplante se describe por la nomenclatura del estado serológico del CMV del donante, seguido por el estado serológico del paciente. Por ejemplo, D+/R-, se refiere a un individuo seronegativo que recibió trasplante de un donante seropositivo, lo que tiene implicaciones en el resultado del trasplante, siendo el riesgo de la siguiente forma (D-/R+ > D+/R+ > D+/R- > D-/R-).

En el caso de D-/R+, está asociado con un mayor riesgo (alto riesgo) de desarrollar enfermedad por CMV, que cuando es D+/R+ (riesgo intermedio) y la incidencia aún menor (bajo riesgo) es cuando se presenta D+/R- y D-/R-. En los receptores positivos (R+) hay un mayor riesgo de infección independientemente del estado serológico del donante.^(28,29)

Definiciones de la infección y enfermedad por CMV en pacientes trasplantados

Estas definiciones, inicialmente publicadas en la IV Conferencia Internacional sobre CMV, París, 1993, fueron actualizadas en los años 1995 y 2002 y aún se mantienen en proceso de actualización.^(30,31,32,33)

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

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

Síndrome por CMV (SCMV)

El SCMV es una definición de enfermedad que se utiliza fundamentalmente en trasplantes de órganos sólidos, pero debe tenerse en cuenta en los TCPH. (34,35,36)

La definición del probable SCMV, requiere la detección de CMV en sangre por aislamiento viral, cultivo rápido, antigenemia o PCR junto con al menos dos de los siguientes criterios:

1. Fiebre ≥ 38 °C durante al menos 2 días.
2. Malestar o decaimiento nuevo o empeoramiento del que había.
3. Leucopenia o neutropenia en 2 mediciones separadas con 24 horas de diferencia, definido como un recuento leucocitos (RL) de $< 3\,500$ células/ μL , si el RL antes del desarrollo de los síntomas clínicos era $\geq 4\,000$ células/ μL ; o una disminución de RL $> 20\%$, si el RL antes del desarrollo de los síntomas fueron $< 4\,000$ células/ μL . El conteo de neutrófilos correspondiente $< 1\,500$ células/ μL o una disminución $> 20\%$ de este si antes del inicio de los síntomas era $< 1\,500$ células/ μL .
4. Linfocitos atípicos $\geq 5\%$.
5. Trombocitopenia definida como un recuento de plaquetas de $< 100\,000$ células/ μL , si el recuento de plaquetas antes del desarrollo de los síntomas era $\geq 115\,000$ células/ μL o una disminución $> 20\%$ si el recuento de plaquetas antes del desarrollo de síntomas clínicos era $< 115\,000$ células/ μL .
6. Elevación de las amino transferasas hepáticas (alanina amino transferasa o aspartato amino transferasa) a 2 veces el límite superior de lo normal.

Métodos para la detección de infección por CMV

El diagnóstico del CMV se basa en los síntomas y signos de la enfermedad junto con la detección del virus en el órgano afectado y en la sangre por métodos apropiados.⁽²²⁾

Los diferentes métodos diagnósticos tienen ventajas y desventajas y deben ser interpretados en el contexto de la presentación clínica y otras valoraciones diagnósticas.⁽³⁷⁾

Los métodos de amplificación molecular (PCR), son ahora de elección para el diagnóstico de la infección por CMV. En el pasado las pruebas serológicas y los cultivos virales fueron la piedra angular del diagnóstico.⁽³⁸⁾

Serología

Las pruebas serológicas miden la presencia de anticuerpos (Ac) anti CMV tanto, IgM como IgG. Estas pruebas aportan evidencia indirecta de una infección previa o reciente por el virus. La IgM específica de CMV, se detecta en las primeras dos semanas después del desarrollo de los síntomas y puede persistir hasta de 4 a 6 meses y puede indicar una infección reciente, reactivación de una infección adquirida en el pasado o falso positivo. Por tanto, la presencia de IgM por sí sola no es diagnóstica de infección primaria por CMV.⁽³⁸⁾ La IgM puede persistir varios meses después de la infección primaria, por lo que su detección no siempre nos permite saber si es una infección previa o actual.

Los Ac IgG específicos de CMV en ocasiones, no son detectables hasta 2 o 3 semanas después de la aparición de la clínica y persisten por toda la vida y su hallazgo indica infección pasada.

En resumen, los estudios serológicos no tienen utilidad en el diagnóstico de enfermedad por CMV en pacientes inmunocomprometidos. Se utilizan en el pretrasplante para establecer el estado serológico que puede predecir el riesgo de desarrollar enfermedad y como guía para el uso profiláctico de la terapia antiviral.⁽³⁹⁾

Pruebas moleculares (PCR)

-PCR cualitativa (PCRc). Se basa en la detección de ADN viral mediante técnica de amplificación y posterior visualización. Es una técnica ligeramente subjetiva y precisa de una carga viral mínima para su detección.⁽⁴⁰⁾

Presenta buena sensibilidad, pero no puede distinguir entre ADN latente y replicación viral activa, lo que disminuye así su especificidad. Tampoco permite diferenciar un bajo o alto nivel de replicación viral, lo cual es importante para

predecir el riesgo de enfermedad por CMV y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Algunos centros utilizan PCR cualitativa y si esta resulta positiva, realizan la PCR cuantitativa en tiempo real (PCRq). Esta permite cuantificar la positividad de la muestra en copias de genoma/mL de muestra. La OMS estableció en el año 2010 un estándar internacional expresado en unidades internacionales por mililitro (UI/mL).^(40,41)

Estas técnicas se pueden realizar en muestras de orina, saliva, sangre completa y plasma. En sangre la técnica es más sensible y se detecta mejor el ADN y a menudo, se observan valores más altos de carga viral, comparado con muestra de plasma porque detecta virus intracelulares (en leucocitos) y libres.^(42,43)

Estudios recientes demuestran que el límite mínimo de cuantificación en el plasma, es 137 IU/mL y el máximo 9 100 000 IU/mL. De esta forma los niveles de ADN entre 0 y 137 IU/mL son solo detectables, pero no cuantificables y la cuantificación es solo posible entre 137 y 9 100 000 IU/mL; niveles superiores a 9 100 000 IU/mL son detectables, pero no cuantificables. En los casos asintomáticos la carga viral detectable es mucho menos que en los casos sintomáticos.^(44,45)

Pruebas de antigenemia de CMV. pp65.

Detectan el antígeno viral (proteína pp65 de CMV) en leucocitos de sangre periférica. Esta técnica emplea Ac monoclonales específicos marcados con fluorescencia. Un resultado positivo se informa como el número de células que tienen cadenas por total de células contadas. Se obtiene resultado en 24 horas. Se puede aplicar a pacientes receptores de trasplante donde la antigenemia se correlaciona bien con la viremia.⁽⁴⁶⁾

Cultivo

Se utiliza cultivo convencional en fibroblastos humanos. El CMV puede ser aislado de diferentes tipos de muestras como sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), exudado faríngeo, lavado broncoalveolar (LBA), orina y muestras de biopsia tisular. Presenta un crecimiento lento, según el nivel de virus presente y puede

tardar varias semanas antes de observar los típicos efectos citopáticos. Es más útil en el diagnóstico de la enfermedad invasora (muestras de biopsia tisular).

Cultivo “*shell vial*”. Es un método de cultivo rápido basado en centrifugación a baja velocidad y detección de antígenos precoces de CMV antes del desarrollo de los efectos citopáticos característicos en los cultivos tisulares, lo que adelanta el tiempo de diagnóstico. Los resultados están disponibles en 2-3 días. La sensibilidad es menor para las muestras de sangre, comparado con otro tipo de fluidos orgánicos, como también ocurre con el cultivo convencional.⁽⁴⁷⁾

Histopatología

El estudio histológico de las muestras de biopsia tisular es útil en el diagnóstico de enfermedad invasora por CMV. El diagnóstico se basa en la presencia de cuerpos de inclusión, típicas inclusiones basofílicas intranucleares, aunque también se pueden ver inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas. Un aspecto importante para el diagnóstico es la morfología de una célula infectada, teñida con May-Grunwald-Giemsa, que muestra alrededor de la célula una inclusión intranuclear rodeada por un halo y el cuerpo de inclusión yuxtannuclear en el citoplasma. La lesión nuclear madura alrededor de las 72 horas.⁽⁴⁸⁾

Tratamiento

La incidencia de infección por CMV durante el primer año post-TCPH en pacientes seropositivos ha disminuido aproximadamente de 30 - 35 % a 8 - 10 % debido a la mejora en el diagnóstico, prevención y tratamiento. Además, se redujo significativamente la morbimortalidad provocada, tanto de forma directa, como indirecta. Sin embargo, en pacientes fuertemente inmunosuprimidos, en presencia de EICH activa o en tratamiento con esteroides y en casos de discordancia serológica de alto riesgo (R-/D+), la infección por CMV está incrementada y representa un problema.⁽⁴⁹⁾

La mortalidad ha disminuido dramáticamente en los últimos tiempos. En los años 70 y 80, uno de cada cinco pacientes moría debido a la enfermedad por el virus y en la actualidad es menor al 2 %.^(22,49)

El control de este virus, es probablemente el único avance con el más alto impacto en la sobrevida del TCPH en los últimos 25 años y es fundamentalmente debido al avance en los métodos diagnósticos tales como el PCR (desarrollado en 1988) y al desarrollo de antivirales como el ganciclovir en 1989. El desarrollo de ambos, permitió estrategias preventivas en los años 90, que cambiaron dramáticamente la mortalidad por CVM. Sin embargo, en contraste con esto ha habido pocos avances en la terapia en los últimos 15-20 años.^(50,51)

Existen tres estrategias en el manejo del CMV:

1. La profilaxis con el objetivo de prevenir la infección.
2. La terapia adelantada en los pacientes con alto riesgo de infección.
3. El tratamiento de la enfermedad establecida para evitar el daño de órgano y la muerte.

La terapia adelantada y las estrategias de tratamiento profiláctico para el CMV, han tenido éxito en la reducción de la enfermedad. Sin embargo, ambas estrategias tienen limitaciones clínicas y se basan en la detección del ADN viral. Por esto, la terapia adelantada, está con frecuencia limitada a la demora del resultado del estudio viral para comenzar el tratamiento. Además, no todos los órganos afectados están precedidos por el ADN en plasma, como ocurre en la afectación pulmonar o intestinal, donde puede haber infección local inicialmente con bajo o ningún nivel de detección en sangre.⁽⁵²⁾

En los trasplantes de órganos sólidos se emplea como terapia profiláctica ganciclovir y valganciclovir. Sin embargo, la profilaxis antiviral con estos medicamentos, no está recomendada en los receptores de TCPH porque los efectos mielosupresores del tratamiento, pueden retrasar el injerto medular.

Como profilaxis en la prevención de la infección por CMV, aunque con poca actividad se utiliza el aciclovir: si el paciente es CMV+, la dosis recomendada es 500 mg/m² cada 8 horas y si es CMV- la dosis es de 250 mg/m² cada 8 horas. También se recomienda el uso de hemocomponentes CMV - (desde los años 1980) y filtros desleucocitarios (desde 1995).

La administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (*FDA* siglas en inglés) han aprobado cuatro medicamentos antivirales para la profilaxis o tratamiento del CMV y son: ganciclovir (1989), foscarnet (1991), cidofovir (1996) y el valganciclovir (2001).

Actualmente y desde 1991, se utiliza la llamada terapia adelantada con ganciclovir o valganciclovir,⁽⁵³⁾ aunque debido a la mielotoxicidad de estas drogas, no se utilizan de forma rutinaria en el periodo de aplasia. La duración de la administración de medicamentos antivirales en estos pacientes está guiada por los resultados de la monitorización del CMV en sangre o plasma. En la actualidad casi de forma universal mediante PCR y se sugiere que se realice hasta el día 100 postrasplante.⁽⁵⁴⁾

A pesar de las definiciones expuestas anteriormente para el diagnóstico de la enfermedad en los diferentes órganos y tejidos, en la actualidad para la vigilancia e inicio del tratamiento, se utiliza el estudio una o dos veces por semana de carga viral en sangre y al incrementarse esta, se inicia el tratamiento antes de que se manifieste la enfermedad por el virus. Está en discusión con qué nivel de PCR comenzar y algunos sugieren con más de 250UI/mL.⁽⁵⁵⁾

Recientemente se ha sugerido que la terapia adelantada debería comenzarse con una viremia tan baja como 135 IU/mL, pero esto puede ser innecesario en casos que pueden resolver de forma espontánea, aunque el efecto de la terapia temprana debe balancearse con el riesgo de toxicidad, ya que estudios recientes sugieren, que un inicio temprano de la terapia adelantada, está asociado con una corta duración de la viremia y una mayor sobrevida.^(56,57)

El medicamento utilizado a nivel mundial, tanto en la profilaxis como en el tratamiento, es el ganciclovir y se inicia la inducción en una dosis de 5 mg/kg dos veces al día en una hora de duración durante 14 días y se continúa con un mantenimiento: 5 mg/kg/día diario por tiempo indefinido según estudios virales. Además, se puede utilizar inmunoglobulina inespecífica: 500 mg/kg, por vía intravenosa, en días alternos hasta completar 7 dosis y después continuar semanal durante 4 semanas, aunque su uso es controvertido.^(49,58) El ganciclovir debe suspenderse si hay neutropenia $< 1\ 000/\mu\text{L}$ dos días seguidos y reiniciar cuando los neutrófilos estén $> 1\ 000/\mu\text{L}$. En casos de neutropenia persistente valorar el uso de filgrastim.

Además de este medicamento, que sigue siendo el más utilizado, están disponibles otras drogas como el foscarnet, maribavir, brincidofovir, valganciclovir y letermovir.

La incidencia de la resistencia al ganciclovir aumenta con la exposición a la droga y puede llegar hasta 40 - 50 % de los pacientes que reciben largas profilaxis o varios cursos de tratamiento.⁽⁵⁹⁾ Esta resistencia está asociada con un peor resultado del trasplante con riesgo de recurrencia y de alta mortalidad.⁽⁶⁰⁾

La FDA aprobó otras drogas para el tratamiento de esta resistencia como foscarnet y cidofovir, los que son poco tolerados por el daño renal que ocasionan o la neutropenia. El maribavir es de uso limitado por la poca penetración ocular y en el SNC.⁽⁶¹⁾

El letermovir, es un antiviral que está indicado para la profilaxis de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV receptores de un TCPH alogénico.⁽⁶²⁾

Debido a su único mecanismo de acción de inhibición del complejo viral terminasa (necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral resultante), afecta a la formación de unidades de genoma de longitud adecuada e interfiere con la maduración del virión y se mantiene activo contra el virus que tienen las mutaciones UL97 o UL54 y se usa también en el tratamiento de los pacientes que

son resistentes al ganciclovir o son intolerantes a la terapia tradicional. Este medicamento se presenta en forma de comprimidos de administración oral y viales de solución para perfusión intravenosa. Ambas presentaciones están disponibles en dosis de 240 y 480 mg. La dosis recomendada es 480 mg/día tanto por vía oral como por vía intravenosa. En caso de tratamiento concomitante con ciclosporina se debe reducir la dosis a 240 mg/día. El tratamiento profiláctico se debe iniciar después del TCPH. Puede iniciarse el mismo día o hasta 28 días después del TCPH. La profilaxis se debe mantener durante 100 días después del trasplante.^(63,64,65,66)

En el caso del foscarnet, la ventaja que se le atribuye, es que no produce toxicidad medular, pero su eficacia en la profilaxis no es la esperada y además ocasiona trastornos renales e hidroelectrolíticos. Por lo general se utiliza como alternativa si está presente la neutropenia o ante la resistencia al ganciclovir junto con el maribavir.^(67,68) El maribavir inhibe la cinasa viral UL97 y es activo contra las cepas resistentes al ganciclovir y presumiblemente daña la fosforilación del ganciclovir y es antagónico a este, por lo que no se deben utilizar en combinación.⁽⁶⁹⁾

A pesar de la profilaxis y la terapia antiviral con ganciclovir o valganciclovir y otras drogas, guiadas por la vigilancia del PCR en tiempo real, para la prevención y tratamiento del CMV, estas estrategias pueden llevar a efectos secundarios y a la resistencia antiviral e incremento de los costos del tratamiento y vigilancia.

Para optimizar la profilaxis y la terapia preventiva, se ha descrito y establecido la monitorización de la respuesta inmune de células T CD8+ específicas para el CMV, mediante el QuantiFERON- CMV, prueba que cuantifica el IFN- γ .⁽⁷⁰⁾ Una prueba positiva está asociada con un pico menor de ADN viral en sangre, lo que sugiere una recuperación adecuada de células T específicas contra el CMV y su mejor control, pero su uso en el postrasplante inmediato no tiene mucha utilidad clínica y se prefiere para el seguimiento postrasplante durante al menos 100 días.⁽⁷¹⁾

A pesar de la terapia adelantada y el tratamiento descrito, la reactivación viral y la viremia incontrolada ocurre con frecuencia en pacientes CMV positivos.⁽⁷²⁾ Para evitar esto, se trabaja en la estimulación de la inmunidad antiviral, en el incremento de células T específicas durante el periodo temprano postrasplante mediante la vacunación, lo que puede mejorar el control de la viremia. A pesar de la inmunosupresión efectiva, el receptor es aún capaz de incrementar su respuesta adaptativa al CMV, por lo que el objetivo de la vacuna es aumentar la respuesta temprana en los receptores positivos.^(73,74)

La proteína pp65, está entre los antígenos del CMV que se reconocen con más frecuencia en pacientes seropositivos. La reconstitución de células T citotóxicas CD8 que actúan sobre la pp65 después del TCPH, se correlaciona con la disminución de la frecuencia de la reactivación del virus y mejora los resultados en la enfermedad por CMV. CMVPepVax, es una de los pocos candidatos vacunales para receptores de TCPH seropositivos al CMV. El candidato vacunal, es un péptido quimérico constituido por el epítipo de la proteína pp65 de una célula T CD8+ citotóxica restringida por el HLA-A*02:01. El epítipo pp65495-503 contenido en el candidato vacunal CMVPepVax, se une con el epítipo P2 de la toxina tetánica, lo cual potencia la cooperación por células T. Está formulada con el adyuvante PF03512676 que es agonista de Toll-like receptor 9, que aumenta la inmunidad celular.^(75,76)

En síntesis, la infección por CMV es un riesgo latente en el paciente sometido a TCPH, y no todos presentan el mismo riesgo de infección o enfermedad, lo que depende de varios factores. En la actualidad se cuenta con nuevas formas de diagnóstico, así como de medicamentos novedosos para prevenirla o combatirla, pero la mortalidad puede llegar a ser alta, si el paciente no es tratado antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad, e incluso a pesar del tratamiento, en ocasiones, no es posible erradicar el virus, lo cual conlleva a complicaciones importantes y a la muerte. La enfermedad citomegálica continúa siendo una complicación frecuente en estos pacientes a pesar de las medidas para evitar la reactivación del virus.

Referencias bibliográficas

1. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003 Jan;101(2):407-14.
2. Locatelli F, Crotta A, Ruggeri A, Eapen M, Wagner JE, Macmillan ML, et al. Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study. *Blood*. 2013 Sep;122(12):2135-41.
3. Raffucci fl. Cytomegalovirus infection. *Br Med J*. 1965 Sep;2(5463):663-4.
4. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019 May;29(3):e2034.
5. Hill JA, Mayer BT, Xie H, Leisenring WM, Huang ML, Stevens-Ayers T, et al. The cumulative burden of double-stranded DNA virus detection after allogeneic HCT is associated with increased mortality. *Blood*. 2017 Apr;129(16):2316-25.
6. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Acute and Chronic Leukemia Working Parties; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov;36(9):757-69.
7. Li G, Kamil JP. Viral Regulation of Cell Tropism in Human Cytomegalovirus. *J Virol*. 2015 Nov;90(2):626-9.
8. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Dec;20(12):1958-67.
9. Morayta-Ramírez A, Bonilla-Reyna MA, Martínez-Bustamante ME, Ordoñez-Ortega J, Miranda-Madrado R, Gutiérrez-Hernández S. Infección por citomegalovirus en el paciente sometido a trasplante de progenitores

hematopoyéticos: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2018 Abr-Jun;31(2):76-9.

10. Rowe RG, Guo D, Lee M, Margossian S, London WB, Lehmann L.

Cytomegalovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors for Primary Infection and Cases of Recurrent and Late Infection at a Single Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Jul;22(7):1275-83.

11. Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, Gratama JW, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, et al. Cornelissen JJ. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2000 Apr;95(7):2240-5.

12. Peric Z, Wilson J, Durakovic N, Ostojic A, Desnica L, Vranjes VR, et al. Early human cytomegalovirus reactivation is associated with lower incidence of relapse of myeloproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Nov;53(11):1450-56.

13. Della Chiesa M, Falco M, Podestà M, Locatelli F, Moretta L, Frassoni F, et al. Phenotypic and functional heterogeneity of human NK cells developing after umbilical cord blood transplantation: a role for human cytomegalovirus? *Blood.* 2012 Jan;119(2):399-410.

14. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med.* 2005 Sep;202(5):673-85.

15. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest.* 2011 May;121(5):1673-80.

16. Król L, Stuchlý J, Hubáček P, Keslová P, Sedláček P, Starý J, et al. Signature profiles of CMV-specific T-cells in patients with CMV reactivation after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Aug;46(8):1089-98.

17. Komanduri KV, Wieder ED, Benjamin CL, Levy RB. The evolving art of hematopoietic stem cell transplantation: translational research in post-transplant immune reconstitution and immunosuppression. *Immunol Res.* 2013 Dec;57(1-3):140-50.

18. Krol L, Stuchly J, Hubacek P, Keslova P, Sedlacek P, Stary J, et al. Signature profiles of CMV-specific T-cells in patients with CMV reactivation after hematopoietic SCT. 2011 Aug;46(8):1089-98
19. Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec;10(4):233-238.
20. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Jan;22(1):76-98
21. Gillespie GM, Wills MR, Appay V, O'Callaghan C, Murphy M, Smith N, et al. Functional heterogeneity and high frequencies of cytomegalovirus-specific CD8(+) T lymphocytes in healthy seropositive donors. *J Virol.* 2000 Sep;74(17):8140-50.
22. de la Cámara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016 Jun;8(1):e2016031.
23. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir 1263-300 Clinical Study Group. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr;11(4):284-92.
24. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013 Sep;369(13):1227-36.
25. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014 May;370(19):1781-9.
26. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jan;162(1):1-10.
27. Lin CH, Su YJ, Hsu CY, Wang PN, Teng CJ. Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increases the risk of cytomegalovirus

- infection in adult patients with acute leukemia. *Transpl Infect Dis.* 2019 Aug;21(4):e13096.
28. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther.* 2018 Mar;7(1):1-16.
29. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 Dec;377(25):2433-44.
30. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan;64(1):87-91.
31. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Aug;19(8):e260-e272.
32. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr;34(8):1094-7.
33. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2019 Apr;68(8):1420-14.
34. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med.* 1991 Apr;324(15):1005-11.
35. Chetty R, Roskell DE. Cytomegalovirus infection in the gastrointestinal tract. *J Clin Pathol.* 1994 Nov;47(11):968-72.

36. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr*. 2016 Aug;4(4). DOI: <https://10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>
37. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-31.
38. Hodinka R. 2015. Human Cytomegalovirus, p 1718-1737. In Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D (ed), *Manual of Clinical Microbiology*, Eleventh Edition. ASM Press, Washington, DC. DOI: <https://10.1128/9781555817381.ch100>
39. Martín Peinador, Y. (Internet) Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. 2014 Jun;.[acceso 08/03/2020] <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>.
40. Caliendo AM. The long road toward standardization of viral load testing for cytomegalovirus. *Clin Infect Dis*. 2013 Feb;56(3):374-5.
41. Fryer JF, Heath AB, Minor PD; Collaborative Study Group. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus for nucleic acid amplification technology. *Biologicals*. 2016 Jul;44(4):242-51.
42. Abdul-Ali D, Kraft CS, Ingersoll J, Frempong M, Caliendo AM. Cytomegalovirus DNA stability in EDTA anti-coagulated whole blood and plasma samples. *J Clin Virol*. 2011 Nov;52(3):222-4.
43. Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):1793-7.
44. Babady NE, Cheng C, Cumberbatch E, Stiles J, Papanicolaou G, Tang YW. Monitoring of cytomegalovirus viral loads by two molecular assays in whole-blood and plasma samples from hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2015 Apr;53(4):1252-7.
45. Dioverti MV, Lahr BD, Germer JJ, Yao JD, Gartner ML, Razonable RR. Comparison of Standardized Cytomegalovirus (CMV) Viral Load Thresholds in

Whole Blood and Plasma of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with CMV Infection and Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Jul;4(3):ofx143.

46. Caliendo AM, St George K, Kao SY, Allega J, Tan BH, LaFontaine R, et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2000 Jun;38(6):2122-7.

47. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 2003 Dec;37(12):1603-6.

48. Martin SH. Citomegalovirus infection. En: Harrison TR, ed. *Principles of internal medicine.* Singapore: Mc Graw-Hill, 1994:794-6.

49. Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Solano C, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant.* 2019 Sep;19(9):2479-94.

50. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001-201 Clinical Study Group. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013 Sep;369(13):1227-36.

51. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2014 May;370(19):1781-9.

52. Lodding IP, Schultz HH, Jensen JU, Kirkby N, Perch M, Andersen C, et al. Cytomegalovirus Viral Load in Bronchoalveolar Lavage to Diagnose Lung Transplant Associated CMV Pneumonia. *Transplantation.* 2018 Feb;102(2):326-32.

53. Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. *N Engl J Med.* 1991 Apr;324(15):1057-9.

54. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, et al. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1991 Dec;325(23):1601-7.

55. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016 Mar;3(3):e119-27.
56. Tan SK, Waggoner JJ, Pinsky BA. Cytomegalovirus load at treatment initiation is predictive of time to resolution of viremia and duration of therapy in hematopoietic cell transplant recipients. *J Clin Virol.* 2017 Aug;69:179-83.
57. Giménez E, Muñoz-Cobo B, Solano C, Amat P, Navarro D. Early kinetics of plasma cytomegalovirus DNA load in allogeneic stem cell transplant recipients in the era of highly sensitive real-time PCR assays: does it have any clinical value? *J Clin Microbiol.* 2014 Feb;52(2):654-6.
58. Machado CM, Dulley FL, Boas LS, Castelli JB, Macedo MC, Silva RL, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Aug;26(4):413-7.
59. Young PG, Rubin J, Angarone M, Flaherty J, Penugonda S, Stosor V, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2016 Jun;18(3):390-5.
60. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated with Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation.* 2016 Oct;100(10):e74-80.
61. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir 1263-300 Clinical Study Group. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr;11(4):284-92.
62. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR): Prevymis® (letermovir). [Internet]. Londres: EMA; Nov 2017. Procedure number: EMEA/H/C/004536/0000. (acceso 19/06/2020). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/004536/human_med_002200.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

63. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Prevmis® (letermovir). [Internet]. Madrid: AEMPS. [acceso 19/06/2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139609/anx_139609_es.pdf.
64. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2433-44.
65. Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, DeRespiris L, Griffin M, et al. Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience. *Transpl Infect Dis*. 2019 Dec;21(6):e13187.
66. Turner N, Strand A, Grewal DS, Cox G, Arif S, Baker AW et al. Use of Letermovir as Salvage Therapy for Drug-Resistant Cytomegalovirus Retinitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb;63(3):e02337-18.
67. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr;68(8):1255-64.
68. Chou S. Foscarnet resistance mutations mapping to atypical domains of the cytomegalovirus DNA polymerase gene. *Antiviral Res*. 2017 Feb; 138:57-60.
69. Chou S, Ercolani RJ, Derakhchan K. Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus. *Antiviral Res*. 2018 Sep; 157:128-33.
70. Krawczyk A, Ackermann J, Goitowski B, Trenchel R, Ditschkowski M, Timm J, et al. Assessing the risk of CMV reactivation and reconstitution of antiviral immune response post bone marrow transplantation by the QuantiFERON-CMV-assay and real time PCR. *J Clin Virol*. 2018 Feb-Mar;99-100:61-6.
71. Yong MK, Cameron PU, Slavin M, Morrissey CO, Bergin K, Spencer A, et al. Identifying Cytomegalovirus Complications Using the Quantiferon-CMV Assay After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis*. 2017 Jun;215(11):1684-94.

72. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016 May;127(20):2427-38.
73. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016 Nov;7:507.
74. Ogonek J, Varanasi P, Luther S, Schweier P, Kühnau W, Göhring G, et al. Possible Impact of Cytomegalovirus-Specific CD8⁺ T Cells on Immune Reconstitution and Conversion to Complete Donor Chimerism after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jul;23(7):1046-53.
75. La Rosa C, Longmate J, Lacey SF, Kaltcheva T, Sharan R, Marsano D, et al. Clinical evaluation of safety and immunogenicity of PADRE-cytomegalovirus (CMV) and tetanus-CMV fusion peptide vaccines with or without PF03512676 adjuvant. *J Infect Dis*. 2012 Apr;205(8):1294-304.
76. Nakamura R, La Rosa C, Longmate J, Drake J, Slape C, Zhou Q, et al. Viraemia, immunogenicity, and survival outcomes of cytomegalovirus chimeric epitope vaccine supplemented with PF03512676 (CMVPepVax) in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: randomised phase 1b trial. *Lancet Haematol*. 2016 Feb;3(2):e87-98.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Juan Carlos Jaime Fagundo: Idea y concepción del artículo, redacción del borrador, revisión del contenido, bibliografía y aprobación final.

Wilfredo Roque García: Participó en la revisión del contenido, bibliografía y estilo, así como aportes de actualización.

Leónides Castellanos Hernández: Participó en la revisión y aportes de actualización.