



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y TROPICALES

**“FACTORES ASOCIADOS A LA DURACIÓN DEL
TRATAMIENTO ENDOVENOSO EN LOS
PACIENTES CON INFECCIÓN POR
CITOMEGALOVIRUS POST TRASPLANTE DE
CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS”**

Nombre del Autor: **JOHN ALEXIS CABRERA ENRIQUEZ**

Nombre del Asesor: **MARCO MONTIEL GONZALES**

LIMA – PERÚ

2019

RESUMEN

INTRODUCCION: La infección por CMV puede iniciarse en cualquier momento del periodo del trasplante, siendo los días post- trasplante en los cuales se ve la mayor incidencia de reactivación y/o infección por este virus. **PROBLEMA:** Cuáles son los factores asociados a la duración del tratamiento endovenoso en los pacientes con infección por Citomegalovirus post trasplante de células hematopoyéticas. **MARCO TEORICO:** Las enfermedades neoplásicas hematológicas aquejan a un porcentaje importante de la población, tanto adulta como infantil, sin embargo, en la actualidad existen un gran número de tratamientos dentro del cual se encuentra el Trasplante de Células (Progenitores) Hematopoyéticos (HCT), el cual puede ser curativo o de mantenimiento. Es en la etapa del trasplante neo den se pueden desarrollar infecciones tales como CMV, las cuales tienen diferentes estrategias. **OBJETIVO:** Identificar los factores asociados a la duración del tratamiento endovenoso en los pacientes con infección por Citomegalovirus post trasplante de células hematopoyéticas. **MÉTODOS:** Diseño del estudio: Transversal Analítico. Población: Pacientes post trasplantados que desarrollaron infección por Citomegalovirus, en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el Periodo de Junio 2017-Diciembre 2018. **PLAN DE ANALISIS:** Se realizara el análisis simple y bifactorial de los resultados para obtener las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y la media, la mediana y la desviación estándar para las variables cuantitativas, mediante el paquete estadístico SPSS versión 17. Se modelaran razones de prevalencia a través de análisis bifactorial mediante la prueba de Chi-cuadrado y análisis multifactorial con modelos lineales generalizados mediante regresión logística logarítmica de Poisson con un nivel de significación $P < 0,05$, con paquete estadístico STATA 11.0.

Palabras clave: Citomegalovirus, Ganciclovir, LLA, Terapia anticipada

INTRODUCCION

Las infecciones virales son muy frecuentes en los pacientes que reciben trasplante de precursores hematopoyéticos (HCT), esto se debe a la neutropenia que generan al recibir medicamentos mieloablativos, así como el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.

Dentro de ellas la infección por Citomegalovirus (CMV), es una de las más frecuentes y que además conlleva una serie de complicaciones con respecto al tratamiento y seguimiento.

La infección por CMV puede iniciarse en cualquier momento del periodo del trasplante, siendo los días post- trasplante en los cuales se ve la mayor incidencia de reactivación y/o infección por este virus.

Existen en la actualidad medios de diagnóstico muy sensibles y con alta especificidad para su diagnóstico tales como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para Carga Viral (CV) del virus; el cual también nos oriente para el seguimiento. Así mismo se cuenta con diversas drogas para el tratamiento de este virus, las que han demostrado actividad in vivo para CMV son Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Valaciclovir entre otras, cada una de ellas con diferencias de eficacia, toxicidad y costo.

Los fármacos más usados en nuestra latitud es Ganciclovir y Valganciclovir, el primero usado para la primera fase del tratamiento durante no menos de 2 semanas, y el segundo para terapia de mantenimiento, excepto caso de toxicidad por algunos de los dos; la terapia varía.

Actualmente alrededor del mundo existen dos formas de tratamiento, la Profilaxis Primaria y la Terapia Preventiva, cada una de ellas con ventajas y desventajas de tratamiento.

La terapia preventiva, es la que mejor resultados ha mostrado; en esta terapia se usa el PCR para CV de CMV con lo que se valora el inicio del tratamiento de acuerdo a los resultados, gracias a esto tiene un mejor seguimiento y además tiene menor cantidad de resistencia contra Ganciclovir y menor toxicidad farmacológica.

Sin embargo, a pesar de estas ventajas de tratamiento, aun no existe un consenso de hasta cuando dar tratamiento endovenoso (EV) con Ganciclovir para luego pasar a Valganciclovir vía Oral (VO.). algunos estudios mencionan hasta que la Carga Viral sea Indetectable o <de 500/1000.

Siendo este un valor que aún no se establece, es importante generar evidencia que oriente un mejor manejo de la infección por CMV y así optimizar el tiempo y los recursos, para una mejor recuperación del paciente.

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuáles son los factores asociados a la duración del tratamiento endovenoso en los pacientes con infección por Citomegalovirus post trasplante de células hematopoyéticas?

JUSTIFICACIÓN

- Actualmente no existe un consenso del periodo de duración de tratamiento endovenoso en los pacientes con Infección por Citomegalovirus post HCT, por lo tanto, es necesario estimar los factores que afectan la duración de la terapia, para así poder mejorar nuestros protocolos de tratamiento y optimizar los recursos médicos-hospitalarios en nuestro medio. Así como minimizar las comorbilidades post HCT.

MARCO TEÓRICO

Trasplante de Precursores Hematopoyéticos

Las enfermedades neoplásicas hematológicas aquejan a un porcentaje importante de la población, tanto adulta como infantil, sin embargo, en la actualidad existen un gran número de tratamientos dentro del cual se encuentra el Trasplante de Células (Progenitores) Hematopoyéticas (HCT), el cual puede ser curativo o de mantenimiento (1).

Las posibles fuentes de estas células incluyen las propias células del paciente (autólogas); un gemelo idéntico (singénico, antígeno leucocitario humano [HLA] idéntico); un hermano, un donante relacionado o no relacionado (alogénico, HLA idéntico, haploidéntico o no coincidente) (1).

Los pacientes con trasplante alogénico son los que tienen mayor riesgo de infecciones, las cuales dependen de diversos factores, como se señalan a continuación (2,3):

- ✓ Factores relacionados al paciente:
 - Edad del paciente
 - Tipo Enfermedad y terapia previa:
 - La enfermedad subyacente, particularmente en el contexto de una extensa terapia previa (p. Ej., Mieloma múltiple después de una terapia prolongada con glucocorticoides; leucemia linfocítica crónica después del tratamiento)
 - HCT previo
 - Infecciones previas del donante y / o receptor

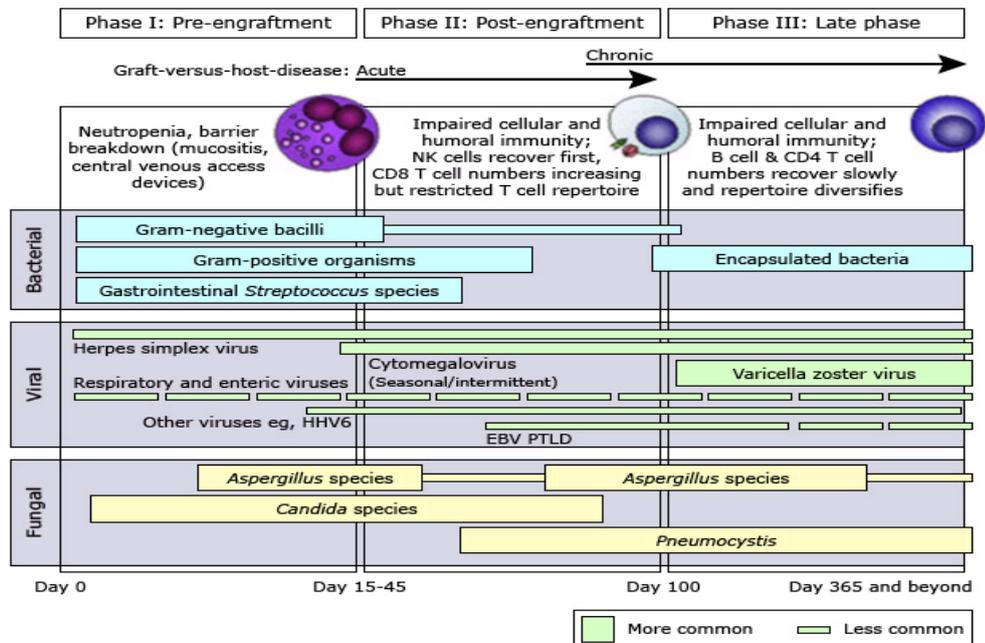
- Presencia de inmunidad pretrasplante específico para citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (HSV), virus varicela-zoster (VZV) y / o virus Epstein-Barr (EBV)(4)
- Sobrecarga de hierro (3)
- ✓ Factores relacionados con el trasplante
 - Regímenes de acondicionamiento mieloablativo (5)
 - Grado de desemparejamiento del antígeno leucocitario humano (HLA) del donante / receptor, con mayor riesgo infeccioso con el uso de aloinjertos (haploidénticos) no emparejados o parcialmente apareados.
 - Fuente de injerto: las células madre de sangre periférica se asocian con un injerto de neutrófilos más rápido que la médula o la sangre del cordón umbilical, pero con más enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICH).(6)
 - Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento: una deficiencia más profunda de inmunidad de células T; más lesión de la mucosa y mayor tiempo de injerto de neutrófilos con metotrexato.
- ✓ Neutropenia prolongada y severa
- ✓ EICH aguda grave y extensa crónica y su terapia (particularmente con altas dosis de glucocorticoides y nuevos inmunosupresores) que lleva a una reconstitución inmune retardada (7)
- ✓ Infección con virus inmunomoduladores, particularmente CMV (8)
- ✓ Fracaso del injerto (7)
- ✓ Complicaciones respiratorias, como la disminución del flujo de aire

Las infecciones en los receptores HCT se observan en función del tiempo transcurrido desde el trasplante (1). Los tres períodos son:

- ✓ Pre HCT: desde el trasplante hasta la recuperación de neutrófilos, aproximadamente del día 20 al 30
- ✓ Post HCT temprano: desde el injerto hasta el día 100
- ✓ Post HCT tardío: después del día 100

El tiempo y la duración del intervalo de cada una de estas fases pueden variar según la fuente de las células madre, el grado de antígeno leucocitario humano (HLA) y la compatibilidad del antígeno de histocompatibilidad menor, el tipo e intensidad del régimen de acondicionamiento utilizado y cualquier manipulación del injerto para eliminar las células T u otras poblaciones de células, el tipo de terapia inmunosupresora postrasplante (especialmente glucocorticoides) y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

En general, los receptores de HCT alogénicos están en riesgo de infección durante los tres períodos, mientras que los receptores de HCT autólogos suelen ser solo vulnerables a la infección durante los períodos posteriores al injerto pre e inmediato; además el riesgo de infección no se limita al período de granulocitopenia, sino que persiste de 6 a 12 meses después de la HCT autóloga y de 12 a 24 meses después de la HCT alogénica, hasta que se produce la recuperación inmune de las células B y T. (1,2)



EBV: Epstein-Barr virus; HHV6: human herpesvirus 6; PTLD: posttransplant lymphoproliferative disease.
 Reproduced from: Tomblin M, Chiller T, Hermann E, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV)

El riesgo de infección por CMV después del trasplante y enfermedad por CMV está significativamente influenciado por el estado serológico del CMV del donante y del receptor, que se determina antes del trasplante; serostatus se usa para ayudar a determinar la estrategia profiláctica o preventiva adecuada.

Es importante prevenir la enfermedad por CMV en receptores seropositivos para CMV que reciben injertos de donantes CMV seronegativos o CMV seropositivos y receptores CMV seronegativos que reciben aloinjertos de donantes CMV seropositivos. Esto se puede lograr utilizando un enfoque profiláctico o preventivo. Preferimos un enfoque preventivo para la mayoría de los pacientes. Ambos enfoques se han asociado con un beneficio de supervivencia en comparación con la ausencia de profilaxis y la ausencia de terapia preventiva. (9,10,11)

PROFILAXIS PRIMARIA

Post injerto temprano: la mayoría de los centros prefieren un enfoque preventivo en lugar de un enfoque profiláctico. La profilaxis del CMV se ha estudiado utilizando una variedad de agentes, incluidos ganciclovir, valganciclovir, letermovir, foscarnet, aciclovir y valaciclovir; el ganciclovir intravenoso ha sido el más eficaz, pero su uso está limitado por la toxicidad de la médula ósea.(12)

El ganciclovir intravenoso , que tiene una actividad anti-CMV sustancialmente mayor que el aciclovir o el valaciclovir , se ha asociado con una reducción sustancial de la infección y la enfermedad (ausencia casi completa de enfermedad) y ha sido tradicionalmente el agente anti-CMV más utilizado.

Post injerto tardío : con la profilaxis efectiva y los abordajes preventivos empleados durante el período posterior al injerto precoz, la mayoría de los casos de enfermedad por CMV ahora ocurren durante el posparto tardío (entre los días 100 y 270). (12)

TERAPIA PREVENTIVA : la mayoría de los centros prefieren un enfoque preventivo para el CMV en los receptores de HCT en lugar de un enfoque profiláctico para minimizar la toxicidad de los agentes antivirales. Un abordaje preventivo implica pruebas seriales para CMV (por ejemplo, mediante PCR de sangre completa o plasma) después del trasplante y tratar únicamente a aquellos que desarrollan viremia. (13)

Monitoreo de la reactivación del CMV : la frecuencia y la duración del monitoreo dependen del tipo de HCT (allogénico versus autólogo), historial de infección o enfermedad por CMV y la manipulación del aloinjerto:

- **HCT allogénico :** monitorización mediante PCR de CMV plasmático debe realizarse semanalmente en receptores CMV-seropositivos de aloinjertos de donantes seronegativos CMV (CMV D- / R +), en receptores CMV-seropositivos de aloinjertos de donantes CMV-seropositivos (CMV D + / R +), y en receptores seronegativos a CMV de aloinjertos de donantes CMV-seropositivos (CMV D + / R-) y deben comenzar en el injerto (alrededor del día +20 a 25) y continuar hasta al menos el día +100. (14)
- **HCT autólogo :** la monitorización de la viremia por CMV generalmente no se realiza en receptores de trasplantes autólogos o singénicos porque, aunque la reactivación del CMV es frecuente, el riesgo de enfermedad por CMV es bajo.

Cuándo comenzar la terapia preventiva :

El inicio depende más que nada del grupo de riesgo del paciente (inmunosupresión subyacente y riesgo de progresión a la enfermedad por CMV). Los factores adicionales incluyen el tiempo después de HCT y el ensayo utilizado (PCR o antigenemia). La mayoría de los centros utilizan ensayos de PCR y esto es preferido debido a su mayor sensibilidad, particularmente en pacientes leucopénicos.

El umbral de positividad suele ser 500 o 1000 copias / ml . Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no existen valores de corte establecidos para diagnosticar definitivamente la infección activa por CMV. (15,16,17)

La terapia preventiva se continúa durante un mínimo de dos semanas con monitorización semanal con PCR. Si la viremia por CMV ya no está presente en dos semanas, se puede suspender el tratamiento, pero se necesita una monitorización continua, ya que la reactivación recurre con frecuencia y requerirá otro curso de terapia preventiva. Si todavía se detecta CMV en dos semanas pero está disminuyendo, debe administrarse la dosis de mantenimiento hasta que CMV ya no sea detectable. (18)

Las opciones de terapia de mantenimiento incluyen ganciclovir 5 mg / kg IV (19,20) una vez al día, valganciclovir 900 mg por vía oral una vez al día (21, 22). Los aumentos en la carga viral del CMV durante las primeras semanas de terapia preventiva generalmente se deben a la inmunodeficiencia del huésped, especialmente el uso de glucocorticoides en dosis altas. El ganciclovir debe continuarse en dosis completa más allá de las dos semanas en pacientes con una carga viral creciente para prevenir la enfermedad por CMV (23).

OBJETIVOS

V.1. Objetivo general

- Identificar los factores asociados a la duración del tratamiento endovenoso en los pacientes con infección por Citomegalovirus post trasplante de células hematopoyéticas.

V.2. Objetivos específico

1. Estimar la media de carga viral para el cambio de terapia endovenosa a oral.
2. Estimar la frecuencia de infección por CMV, según el tipo de trasplante.
3. Calcular el porcentaje de reactivación de enfermedad por CMV.

HIPÓTESIS

- H_i : La Carga Viral <1000 copias es un factor que influye en la duración del tratamiento endovenoso

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Transversal Analítico.

POBLACIÓN

- Pacientes post trasplantados que desarrollaron infección por Citomegalovirus, en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el Periodo de Junio 2017- Diciembre 2018.

MUESTRA Y MUESTREO

- Mediante la calculadora Epidat 3.1, se estimó la muestra tomando como parámetros una proporción esperada de 57% (15) de desarrollo de infección con viremia positiva de CMV, Considerándose un total de 130 pacientes, con una Nivel de confianza de 95% y una precisión absoluta del 5%, obteniéndose 97 historias clínicas de pacientes a ser revisadas.
El muestreo será aleatorio simple, de una lista o con números aleatorios

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con viremia > 500 copias por CMV demostrada con PCR, post HCT

Criterios de exclusión

- Pacientes con viremia < 500 copias por CMV
- Pacientes fallecidos durante el periodo de hospitalización.
- Pacientes que presentaron toxicidad al tratamiento con Ganciclovir

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Tipo	Escala de medición	Valores y categorías
Edad	Edad cronológica	Edad cronológica en la que se realizó el diagnóstico de Mieloma Múltiple.	Edad	Cuantitativa	De intervalo	< 18 años 18 – 25 25- 60 65-75 años >75 años
Sexo	Genero del paciente	Genero del paciente	Sexo	Cualitativa	categorica	Femenino Masculino
Infeccion por citomegalovirus	Infeccion por viral causada por citomegalovirus	Evidencia de viremia en sangre	Viremia en Sangre	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
HCT	Transplante de celulas Hematopoyeticas	Tratamiento con celulas madre par tipos de neoplasias hematologicas	----	Cualitativa	Categorica	HCT Autologo HCT Alogenico
Tiempo de HCT	Tiempo en el que se encuentra el paciente en relacion al trasplante	Rango de tiempo durante el proceso de trasplante en el cual paciente tiene duversos riesgos de desarrollar un tipo de infeccion	Dias/semanas	Cuantitativa	Categorica	Pre HCT Pos HCT Pos HCT Tardio
HCT previo	Transplante de celulas hematopoyeticas previo	Antecedente medico del paciente, pir el cual el tratamiento de inicio puede varias	---	Cualitativa	Categorica	Presente Ausente
EICH	Enfermedad de Injerto contra huesped	Condicion del paciente post trasplandado que pone en riesgo su vida, la cual puede ser desencadenada por la infeccion de CMV	Hb, Fx renal, lesiones dermicas, recuento de leucocitos	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

Tratamiento de inducción	Esquema terapéutico administrado en la inducción.	Esquema(s) de inducción utilizado en la primera línea, hasta el TPH.	Registros en Historia Clínica.	Cualitativa	Nominal	Esquema terapéutico que incluye terapia mieloablativa o no
Estrategia terapéutica contra CMV	Tipo de manejo	Tipo de prevención ante una sospecha de infección por CMV	Registros en Historia Clínica.	Cuantitativa	Nominal	Profilaxis primaria Terapia preventiva
Carga Viral de CMV	Cantidad de virus en sangre	Esta la cantidad de copias del virus que se encuentra en sangre, mediante el cual el médico decide por una u otra estrategia terapéutica	Copias/ml	Cuantitativa	De intervalo	- No detectable - < 500 copias - > 500 copias - > 1000 copias

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

- El estudio se realizará mediante el uso de Una Ficha de recolección de datos y revisión de Historias clínicas.
 - o Ficha de recolección de datos : Incluye parámetros según la Sociedad Americana de Hematología.

PLAN DE ANÁLISIS

- Se realizara el análisis simple y bifactorial de los resultados para obtener las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y la media, la mediana y la desviación estándar para las variables cuantitativas, mediante el paquete estadístico SPSS versión 17.
- Se modelaran razones de prevalencia a través de análisis bifactorial mediante la prueba de Chi-cuadrado y análisis multifactorial con modelos lineales generalizados mediante regresión logística logarítmica de Poisson con un nivel de significación $P < 0,05$, con paquete estadístico STATA 11.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Para la elaboración del proyecto de investigación se decidió realizarse bajo los requerimientos éticos Internacionales sobre la investigación con seres humanos como las Guías de Buena Práctica Epidemiológicas de la ICH (Internacional Conference of Harmonization), Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), Ginebra 2002 y el Reporte de Belmont: “Principios Éticos y Directrices para la protección de sujetos humanos de Investigación” de 1979.
- Así mismo, guiados bajo los Requisitos generales para el conocimiento informado de la National Institute of Health – Office of Human Subjects Research: Regulations and Ethical Guidelines – Title 45 CFR part 46.116 y, Las Guías operacionales para Comités de Ética que evalúan investigación Biomédica. 2000 de la Organización mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, se tuvo en cuenta las siguientes consideraciones: Prevalece el beneficio y la autonomía de las personas participantes del estudio; respetar sus creencias, credo y su cultura, como también su decisión de no participar en el estudio. Se reserva el derecho de identidad de los sujetos (encuestas anónimas); la información obtenida es de carácter estrictamente confidencial, para uso exclusivo de la investigación y se ciñe estrictamente a la verdad.
- Además el proyecto de investigación será revisado por un comité de Ética acreditado por el Instituto Nacional de Salud.

RECURSOS

- Propios
- No se tiene el apoyo de ningún laboratorio y/o entidad particular que pudiera sesgar los resultados

PRESUPUESTO

RECURSOS DISPONIBLES

PARTIDA NOMBRE DEL RECURSO CANTIDAD COSTO (S/.)

5.3.11.51 Cámara Fotográfica	01 unid.	1 700.00
5.3.11.51 Laptop	01 unid.	4 000.00
5.3.11.51 USB (4 GB)	02 unid.	70.00
5.3.11.39 Servicio de Internet x 1año 3meses	02 paq.	500.00
	Sub Total	6 270.00

RECURSOS NO DISPONIBLES.

PARTIDA NOMBRE DEL RECURSO CANTIDAD COSTO (S/.)

5.3.11.27 Asesoría Estadística	01 pers.	1 450.00
5.3.11.30 CD. Rom x caja	03 unid.	65.00
5.3.11.30 Fotocopiado x pág.	650 imp.	200.00
5.3.11.49 Papel bond. A4 80 g/m2.	2 ½ millar	90.50
5.3.11.49 Lapiceros, resaltadores, agenda, etc	01 unid.	80.00
5.3.11.49 Cartuchos de Tinta para impresora HP Deskjet 3550 (N°27 y 28)	04 unid.	280.00
5.3.11.39 Impresión, encuadernación y Empastado	5 ejem.	450.00
	Sub Total	2 615.50

CRONOGRAMA

TIEMPO/ ACTIVIDADES	PERIODO 2018 - 2019											
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	...	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	
	1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S		1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S	1S 2S 3S 4S
FASE DE PLANTEAMIENTO	X X X X											
REVISION BIBLIOGRAFICA	X X X X											
ELABORACION DE PROYECTO		X X X X	X X X X									
PRESENTACION DE PROYECTO			X X X X									
FASE DE EJECUCION				X X X X	X X X X	X X X X	X X X X	XX				
REGISTRO DE DATOS							X X X X					
ANALISIS ESTADISTICO							X X X X	X X X X			
FASE DE COMUNICACION									X X X X			
ELABORACION DE INFORME										X X X X		
PRESENTACION DE INFORME											X X X X	

REFERENCIAS

1. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* junio de 2010;24(2):257-72.
2. Slade M, Goldsmith S, Romee R, DiPersio JF, Dubberke ER, Westervelt P, et al. Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* febrero de 2017;19(1).
3. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* octubre de 2009;15(10):1143-238.
4. Admiraal R, de Koning CCH, Lindemans CA, Bierings MB, Wensing AMJ, Versluys AB, et al. Viral reactivations and associated outcomes in the context of immune reconstitution after pediatric hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* diciembre de 2017;140(6):1643-1650.e9.
5. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* diciembre de 2009;15(12):1628-33.
6. Kalra A, Williamson T, Daly A, Savoie ML, Stewart DA, Khan F, et al. Impact of Donor and Recipient Cytomegalovirus Serostatus on Outcomes of Antithymocyte Globulin-Conditioned Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 1 de septiembre de 2016;22(9):1654-63.
7. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet.* 2 de mayo de 2009;373(9674):1550-61.
8. Vora SB, Englund JA. Cytomegalovirus in immunocompromised children. *Curr Opin Infect Dis.* agosto de 2015;28(4):323-9.
9. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* agosto de 2015;17(4):510-7.
10. Huang Y-T, Neofytos D, Foldi J, Kim SJ, Maloy M, Chung D, et al. Cytomegalovirus Infection after CD34(+)-Selected Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(8):1480-6.

11. Milano F, Pergam SA, Xie H, Leisenring WM, Gutman JA, Riffkin I, et al. Intensive strategy to prevent CMV disease in seropositive umbilical cord blood transplant recipients. *Blood*. 17 de noviembre de 2011;118(20):5689-96.
12. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*. 08 de 2016;128(23):2624-36.
13. Sakamoto K, Nakasone H, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, et al. Evaluation of the validity of preemptive therapy against cytomegalovirus disease based on antigenemia assay with a cutoff of 20 positive cells per two slides. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73754.
14. Nishihori T, Shaheen M, El-Asmar J, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Therapeutic strategies for cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Immunotherapy*. 2015;7(10):1059-71.
15. 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*. agosto de 2015;69:179-83.
16. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*. 15 de noviembre de 1996;88(10):4063-71.
17. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet*. 10 de junio de 2000;355(9220):2032-6.
18. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang M-L, 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*. 15 de enero de 2003;101(2):407-14.
19. 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*. 5 de diciembre de 1991;325(23):1601-7.

20. 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;100(10):e74-80.
21. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. octubre de 2000;44(10):2811-5.
22. 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*. 6 de enero de 2015;162(1):1-10.
23. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High Risk of Death Due to Bacterial and Fungal Infection among Cytomegalovirus (CMV)—Seronegative Recipients of Stem Cell Transplants from Seropositive Donors: Evidence for Indirect Effects of Primary CMV Infection. *J Infect Dis*. 1 de febrero de 2002;185(3):273-82.