



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus

Francisco Santos Luna^{a,*} y Jordi Carratalà^b

^aUnidad de Trasplante Pulmonar, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Tratamiento
Enfermedad por citomegalovirus
CMV resistente a ganciclovir

Durante años, ganciclovir intravenoso ha sido el tratamiento recomendado para la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes trasplantados. En los últimos años, valganciclovir oral ha mostrado una similar respuesta frente a CMV que ganciclovir intravenoso, por lo que puede ser utilizado alternativamente a ganciclovir en pacientes con enfermedad no grave. La terapia secuencial con ganciclovir seguido de valganciclovir, tras iniciarse la mejoría clínica, reduce costes y evita hospitalizaciones prolongadas, lo que supone un beneficio para los pacientes. La duración óptima del tratamiento irá guiada por la respuesta clínica y los controles virológicos (PCR o antigenemia), manteniéndose hasta que éstos sean negativos. Algunos grupos utilizan profilaxis secundaria ante la presencia de factores de riesgo de recidiva de la enfermedad por CMV. Reducir la intensidad de la inmunosupresión o complementar la terapia antiviral con inmunoglobulinas son medidas a considerar en casos graves o en grandes inmunodeprimidos. No hay datos firmes acerca del mejor tratamiento alternativo ante la evidencia de CMV resistente a ganciclovir. Las decisiones terapéuticas deberán sustentarse en el estudio genotípico de resistencias, el estado inmune del paciente y en la gravedad de la enfermedad. El tratamiento consiste en foscarnet solo o con ganciclovir en las formas más graves y en mutaciones de alta resistencia, o en el incremento de las dosis de ganciclovir en las formas clínicas o de resistencia más benignas. No hay datos concluyentes acerca de antivirales alternativos o de terapia complementaria con inhibidores de mTOR. Se ensayan diversas vacunas frente a CMV con resultados preclínicos esperanzadores.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of cytomegalovirus disease

ABSTRACT

Keywords:

Treatment
Cytomegalovirus disease
Ganciclovir-resistant CMV

For years, intravenous ganciclovir has been the recommended treatment for cytomegalovirus (CMV) in transplant recipients. Recently, oral valganciclovir has been shown to induce a response to CMV similar to that produced by intravenous ganciclovir and could consequently be an alternative to ganciclovir in patients with non-severe disease. Sequential therapy with ganciclovir followed by valganciclovir, after the onset of clinical improvement, reduces costs and avoids prolonged hospital stays, thus benefitting patients. Optimal treatment duration is guided by clinical response and virological monitoring (polymerase chain reaction or antigenemia) and is maintained until the results are negative. Some groups use secondary prophylaxis in patients with risk factors for recurrence of CMV disease. Reducing the intensity of immunosuppression or complementing antiviral therapy with immunoglobulins can be considered in patients with severe disease or immunodepression. There are no conclusive data on the most effective treatment in ganciclovir-resistant CMV. Therapeutic decisions should be based on genotypic resistance studies, the patient's immune status and disease severity. Treatment consists of foscarnet alone or in combination with ganciclovir in the most severe forms and in high-resistance mutations, or in increasing the dose of ganciclovir in clinical forms or in mild resistance. There are no conclusive data on alternative antiviral drugs or complementary therapy with mTOR inhibitors. Several CMV vaccines are under development and the preclinical results are encouraging.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fsantos1957@hotmail.com (F. Santos Luna).

Introducción

Durante más de 15 años, ganciclovir ha sido el tratamiento estándar recomendado para la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS). Anteriormente se utilizó foscarnet, pero su perfil de toxicidad, sobre todo renal, era el principal factor limitante de su empleo en pacientes receptores de TOS que habitualmente ya reciben otros fármacos nefrotóxicos, como los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina o tacrolimus¹. En los últimos años, valganciclovir oral ha mostrado una similar respuesta frente a CMV que ganciclovir intravenoso (i.v.)². Valganciclovir es un derivado esterificado de ganciclovir, que tras su absorción intestinal es rápidamente hidrolizado formando ganciclovir como metabolito activo, con una biodisponibilidad del 60%³. El estudio VICTOR, un estudio multicéntrico internacional, ha demostrado que valganciclovir oral es similar en eficacia y seguridad a ganciclovir i.v. en el tratamiento de la enfermedad por CMV en una población de pacientes con TOS⁴. Este estudio presenta algunas limitaciones: la mayoría de los pacientes incluidos era receptora de trasplante renal, no incluye a pacientes pediátricos y los pacientes en general no presentaban enfermedad grave, de riesgo vital, por CMV. Pese a ello, este estudio sustenta la indicación de valganciclovir para el tratamiento de la enfermedad por CMV, al menos en casos seleccionados de pacientes. Durante el seguimiento a largo plazo, la recurrencia clínica y virológica no fue significativamente diferente entre el grupo de valganciclovir oral y el de ganciclovir i.v.⁵.

A diferencia de valganciclovir, ganciclovir oral no tiene cabida en el tratamiento de los pacientes trasplantados que desarrollan enfermedad por CMV⁶ por su limitada absorción y escasa biodisponibilidad⁷. Además, en la actualidad ha dejado de comercializarse. Otros fármacos antivirales disponibles por vía oral, como aciclovir o valaciclovir, tampoco deben utilizarse para el tratamiento de la enfermedad por CMV⁸.

En la enfermedad por CMV leve o moderada, los fármacos recomendados como primera línea de tratamiento son valganciclovir oral a dosis de 900 mg/12 h o ganciclovir i.v. a dosis de 5 mg/kg/12 h^{4,6}. En pacientes con enfermedad grave, potencialmente mortal y cuando valganciclovir oral es mal tolerado o su absorción pueda no ser adecuada, se deberá utilizar ganciclovir i.v., ya que en la actualidad no se dispone de datos sobre la eficacia del tratamiento oral en estos casos^{4,6}. La terapia secuencial, es decir, iniciar el tratamiento con ganciclovir i.v. para pasar a valganciclovir oral una vez iniciada la mejoría es una estrategia terapéutica posible. De acuerdo con los resultados de un estudio piloto español, esta estrategia proporciona una terapia efectiva, con adecuada exposición a los fármacos, permite reducir costes del tratamiento y evita la hospitalización prolongada, lo que redundaría en mayor confort para los pacientes⁹.

Es importante administrar las dosis adecuadas, tanto de valganciclovir como de ganciclovir. Dosis infraterapéuticas pueden ocasionar falta de eficacia del fármaco y promover el desarrollo de resistencias¹⁰, mientras que dosis supraterapéuticas favorecen la aparición de efectos tóxicos^{11,12}. Durante el tratamiento se deberá monitorizar la función renal con determinaciones frecuentes de la tasa de filtrado glomerular, ya sea por cuantificación directa o mediante estimación¹³. Las dosis e intervalos de dosis deberán ajustarse a la función renal, según los valores de aclaramiento de creatinina, como se muestra en la tabla 1.

Se debe evitar, en lo posible, la reducción de dosis basándose en efectos secundarios como leucopenia. Antes de reducir ganciclovir o valganciclovir habrá de considerarse reducir dosis de otros fármacos potencialmente mielotóxicos, como los derivados del ácido micofenólico, los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus), azatioprina y trimetropirim-sulfametoaxazol. En leucopenias graves, sobre todo si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1.000/ μ l, puede considerarse la utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)⁸.

Tabla 1

Dosis terapéuticas de ganciclovir y valganciclovir ajustadas a la función renal

Cl _{Cr} (ml/min)	Valganciclovir oral	Ganciclovir intravenoso
≥ 70	900 mg 2 veces al día	5 mg/kg 2 veces al día
60 a 69	900 mg 2 veces al día	2,5 mg/kg 2 veces al día
50 a 59	450 mg 2 veces al día	2,5 mg/kg 2 veces al día
40 a 49	450 mg 2 veces al día	2,5 mg/kg 1 vez al día
25 a 39	450 mg 2 una vez al día	2,5 mg/kg 1 vez al día
10 a 24	450 mg cada 2 días	1,25 mg/kg 1 vez al día

Cl_{Cr}: aclaramiento de creatinina.

La duración óptima del tratamiento de la enfermedad por CMV deberá ser individualizada y guiada por el seguimiento clínico y virológico. Se deben realizar determinaciones semanales de antigenemia (determinación del antígeno pp65 de CMV por inmunofluorescencia) o de carga viral mediante PCR cuantitativa a tiempo real, con el fin de monitorizar la respuesta al tratamiento y el posible desarrollo de resistencia a ganciclovir^{4,14}. En este sentido, la PCR puede ser más eficaz que la antigenemia pues, aunque ambas técnicas tienen una especificidad similar, superior al 90%, la sensibilidad de la PCR es muy superior a la de la antigenemia (el 94 frente al 27%)¹⁵. El tratamiento habrá de mantenerse hasta obtener una determinación de antigenemia o de carga viral indetectable o negativa. En pacientes de alto riesgo es preferible confirmar 2 determinaciones negativas consecutivas con 1 semana de intervalo entre ellas para asegurar la depuración del virus. En cualquier caso, la duración mínima del tratamiento no deberá ser nunca inferior a 2 semanas^{4,5,14}. Con este esquema terapéutico, el riesgo de desarrollo de resistencias y la recurrencia de la enfermedad por CMV se minimizan^{5,16,17}.

En ocasiones, algunas formas de enfermedad invasiva grave por CMV cursan con viremia de bajo nivel o incluso indetectable⁶. Son las denominadas formas de "enfermedad compartimentada", particularmente evidenciadas en formas de reactivación viral local del tejido linfoide intestinal y en diversas formas de afectación del sistema nervioso central. En estos casos, la utilidad de las PCR seriadas como herramienta para dirigir el tratamiento es limitada⁷. Se ha comprobado que en formas de enfermedad intestinal por CMV, la normalización de las lesiones endoscópicas puede prolongarse hasta más de 1 mes; en estos casos parece clara la necesidad de prolongar la terapia antiviral, pese a la normalización de la viremia⁶.

Algunos centros trasplantadores mantienen una profilaxis secundaria con valganciclovir oral, a dosis de 900 mg 1 vez al día, tras concluir el período de tratamiento. El objetivo de la profilaxis secundaria es reducir el riesgo de recidiva de la enfermedad al suspender el tratamiento⁶. Su duración variará entre 1 y 3 meses^{5,6,14}, en función de la presencia de factores de riesgo de recurrencia de la infección por CMV. Durante la profilaxis secundaria también se tendrán de monitorizar las determinaciones de carga viral con un intervalo no establecido, pero que habrá de ser más frecuente en pacientes con mayor riesgo de recaída. En los casos de enfermedad grave y de enfermedad compartimentada, se recomiendan períodos más largos de tratamiento con un seguimiento clínico centrado en la detección de manifestaciones específicas de la enfermedad. En los casos de recurrencia de la enfermedad por CMV, la profilaxis secundaria habrá de ser prolongada⁸.

En los últimos años se han establecido varios factores de riesgo de recurrencia de CMV que incluyen: primo-infección por CMV (pacientes seronegativos para CMV al inicio de la enfermedad); órganos procedentes de donante cadáver; alta carga viral basal; persistencia de la viremia en el momento de iniciar la profilaxis secundaria; enfermedad multiorgánica, e incremento de la inmunosupresión para tratamiento del rechazo^{5,6,17,18}. El conocimiento de estos factores de ries-

go permite cierta individualización del tratamiento, pero sólo como complemento de una vigilancia clínica y virológica adecuadas⁸.

Medidas terapéuticas complementarias

En presencia de enfermedad por CMV se deberá contemplar una reducción concomitante del tratamiento inmunosupresor. Ésta será individualizada y habrá de ser particularmente considerada ante la presencia de enfermedad grave por CMV en pacientes neutropénicos, en enfermedad con alta carga viral y ante la falta de respuesta clínica al tratamiento antiviral¹⁹. Este enfoque terapéutico también podría ser adecuado en pacientes con enfermedad menos grave por CMV⁶. Una vez conseguida una respuesta clínica y virológica adecuada se deberá restaurar el tratamiento inmunosupresor, pero hay que procurar mantener, en la medida de lo posible, un nivel de inmunosupresión inferior, ya que la vuelta a los valores previos puede propiciar la recurrencia de la enfermedad por CMV⁸.

El papel de las inmunoglobulinas en el tratamiento de la enfermedad por CMV no está bien definido. Se considerará como terapia complementaria en formas graves de la enfermedad, como son la neumonitis o la enfermedad intestinal grave^{6,8,20}.

La asociación de ganciclovir y foscarnet, en ausencia de resistencia demostrada a ganciclovir, no aporta ventajas a la monoterapia y sí una mayor toxicidad²¹.

Tratamiento alternativo frente a CMV resistente a ganciclovir

Tras su absorción, ganciclovir se somete a una fosforilación inicial por una quinasa codificada por el gen *UL97*. Después sufre 3 fosforilaciones consecutivas por enzimas celulares, de las que resulta el fármaco activo que inhibe la ADN-polimerasa del CMV codificada por el gen *UL54*. Las mutaciones del gen de la quinasa *UL97* y las del gen de la polimerasa *UL54*, menos frecuentes, pueden conferir resistencia a ganciclovir. Algunas mutaciones del gen de la quinasa *UL97* sólo exhiben un bajo nivel de resistencia a ganciclovir, dependiendo del lugar de mutación y, por tanto, puede apreciarse respuesta terapéutica al fármaco en algunos casos²². Las mutaciones del gen de la polimerasa *UL54* pueden presentarse aisladas o en combinación con mutaciones del gen de la quinasa *UL97* y pueden conferir resistencia a cidofovir y/o foscarnet o bien resistencia cruzada a ganciclovir, foscarnet y cidofovir⁷.

La emergencia de CMV resistente a ganciclovir es un desafío clínico de interés creciente. En la actualidad constituye un verdadero "tallón de Aquiles" para el tratamiento del CMV, asociándose a una elevada morbilidad y mortalidad⁶. Su incidencia varía del 0% en receptores de trasplante hepático, al 13% en receptores de trasplante combinado de riñón y páncreas¹².

Son factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a ganciclovir: a) receptores seronegativos que reciben un órgano de donante seropositivo para CMV; b) receptores de páncreas y de pulmón; c) enfermedad invasiva grave y/o con alta carga viral; d) intenso tratamiento inmunosupresor concomitante; e) exposición a valores subóptimos de ganciclovir, y f) terapia antiviral prolongada^{6,11,12,23-25}.

En la práctica se debe sospechar resistencia a ganciclovir cuando, a pesar de una adecuada exposición al fármaco durante 2 semanas, se detecta persistencia o incremento de la carga viral o progresión clínica de la enfermedad por CMV. El tratamiento antiviral puede ser insuficiente para suprimir la replicación viral sin mediar resistencia virológica, fenotípica o genotípica al mismo. Esto puede ocurrir cuando están presentes determinados factores del huésped, como son: intenso tratamiento inmunosupresor concomitante, hipogammaglobulinemia, que puede asociarse a lo anterior^{26,27}, y malabsorción intestinal, que condiciona valores insuficientes del fármaco.

No hay datos derivados de ensayos clínicos controlados que indiquen cuál es el mejor tratamiento alternativo ante la evidencia de CMV resistente a ganciclovir⁸. Las decisiones terapéuticas se tendrán

que sustentar en el análisis genotípico de los genes *UL97* y *UL54*, en el estado inmune del paciente y en la gravedad de la enfermedad por el CMV resistente. En algunos casos, sobre todo en pacientes que no han tenido exposición prolongada previa a fármacos antivirales, la primera recomendación terapéutica es reducir, en la medida de lo posible, el tratamiento inmunosupresor. En segundo lugar, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de la presencia de factores de riesgo, deberá iniciarse un tratamiento empírico en espera de los resultados del estudio genotípico de resistencias⁸.

El tratamiento antiviral alternativo, en presencia de factores de riesgo o de enfermedad grave por CMV, consistirá en añadir foscarnet al tratamiento previo con ganciclovir²⁸ o bien sustituir ganciclovir por foscarnet.

En casos de enfermedad más leve y en ausencia de factores de riesgo se puede incrementar la dosis de ganciclovir por encima de las dosis estándar, hasta 10 mg/kg cada 12 h, siempre que la función renal se mantenga dentro de los límites normales⁸.

Más del 90% de los aislamientos de CMV resistente a ganciclovir expresan mutaciones del gen de la quinasa *UL97*; el resto expresa fundamentalmente mutaciones del gen de la polimerasa *UL54*⁶. Si las pruebas genotípicas de resistencia muestran una mutación de alta resistencia del gen de la quinasa *UL97* (mutaciones *M460V/I, A594V, L595S o C603W*, que confieren resistencia a ganciclovir incrementada en más de 5 veces la C_{50}), se realizará el cambio de ganciclovir por foscarnet si no se había realizado previamente de forma empírica. Las mutaciones que confieren menor grado de resistencia permiten continuar con ganciclovir, aumentando la dosis por encima de 10 mg/kg cada 12 h, siempre que la función renal se mantenga dentro de los límites normales⁸.

Si el estudio genotípico confirma una mutación del gen de la polimerasa *UL54*, que confiere resistencia cruzada a ganciclovir y cidofovir, se deberá realizar el cambio a foscarnet. No se recomienda el uso de cidofovir como terapia alternativa frente a CMV resistente a ganciclovir, salvo que la enfermedad no sea clínicamente grave y se demuestre previamente la ausencia de la mutación del gen de la polimerasa *UL54*.

Terapias complementarias en la enfermedad por CMV resistente a ganciclovir

El papel de los tratamientos complementarios en la terapia del CMV resistente a ganciclovir no ha sido adecuadamente dilucidado. Se han utilizado diversos fármacos, con mayor o menor éxito, como agentes potencialmente eficaces frente al CMV resistente o recurrente. Entre ellos se incluyen leflunomida²⁹ y artesunato³⁰⁻³², que han mostrado efectos anti-CMV, probablemente alterando la fisiología de las células del huésped e induciendo en ellas un estado menos permisivo para la replicación viral³³. En el momento actual, los datos que justifican el empleo de estos fármacos son escasos y anecdóticos. Está en curso un ensayo clínico en fase III con artesunato en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos⁷.

Maribavir es un potente inhibidor de la quinasa *UL97* del CMV disponible en administración oral. A diferencia de ganciclovir y valganciclovir, no produce mielotoxicidad ni nefrotoxicidad, si bien se han comunicado frecuentes casos de disgeusia³⁴. Debido a que produce inhibición de la quinasa viral *UL97*, maribavir puede interferir con la fosforilación de ganciclovir, por lo que no debe utilizarse en combinación con éste. No hay interferencia conocida entre mirabavir y foscarnet, por lo que ambos fármacos se pueden utilizar en combinación. Un ensayo en fase II ha mostrado eficacia de maribavir en profilaxis de CMV tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos³⁴. No obstante, los ensayos de fase III que se iniciaron para confirmar este efecto fueron interrumpidos al comprobarse que con maribavir se obtenían similares resultados que con placebo. Pese a ello, maribavir se ha utilizado en casos aislados como terapia de rescate en pacientes con infección por CMV multirresistente⁶. No se

conoce resistencia cruzada entre maribavir y los fármacos antivirales actualmente disponibles³⁵.

Hay otros fármacos en fase de investigación para el manejo de la infección por CMV. CMX-001 es un derivado esterificado de cidofovir con similar mecanismo de acción que su compuesto progenitor, por lo que puede que no suponga un cambio de estrategia terapéutica. Su menor perfil de toxicidad puede promover el interés por este fármaco⁷.

Sirolimus y everolimus son fármacos inmunosupresores incluidos en el grupo genérico de los inhibidores mTOR que actúan bloqueando la señal de transducción de factores de proliferación. Diversos estudios con estos fármacos han mostrado una menor incidencia de enfermedad por CMV^{27,36,37}. Debido a ello se ha propuesto la utilización de sirolimus y everolimus en pacientes con infección CMV resistente a ganciclovir^{7,38}.

Se ha empleado inmunoterapia pasiva, con administración de inmunoglobulina específica anti-CMV²⁵, en un intento de mejorar el estado inmunológico del huésped frente al virus. Igualmente, la transferencia adoptiva de linfocitos T específicos frente a CMV, bien obtenida directamente desde donantes inmunizados o bien tras su extracción y expansión ex vivo, ha sido evaluada tanto en la prevención de la replicación viral como en el tratamiento de la enfermedad por CMV, con resultados esperanzadores en estudios piloto^{39,40}. En la actualidad están en marcha ensayos clínicos controlados para evaluar la seguridad y eficacia de la transferencia de linfocitos T específicos frente a CMV en la prevención⁴¹ y el tratamiento⁴² de la infección por CMV persistente o refractaria al tratamiento antiviral en pacientes trasplantados.

Durante las últimas décadas se han desarrollado varios tipos de vacunas frente a CMV⁴³. El interés principal de las vacunas anti-CMV deberá dirigirse a inducir inmunidad específica frente a CMV con la idea de reducir no sólo las consecuencias clínicas de la infección primaria por el virus, sino también la gravedad de la reinfeción y la reactivación en pacientes de riesgo⁷.

La vacuna con virus vivo atenuado basada en la cepa Towne ha conseguido minimizar la gravedad de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos para CMV que reciben un trasplante renal de donante seropositivo, aunque no previene la primoinfección^{44,45}.

Los modelos vacunales que emplean como immunógenos virus recombinantes o vectores replicativos generan respuestas T y B de magnitud variable⁴⁶⁻⁴⁹. Hasta el momento hay escasos datos acerca de la eficacia de estas vacunas en la prevención de la infección por CMV. La vacuna subunitaria glucoproteína-B administrada junto al adyuvante MF59 genera una respuesta de anticuerpos neutralizantes comparable a la que se observa tras la infección natural, habiéndose demostrado que protege frente a la primoinfección por CMV en la mitad de los sujetos vacunados⁴⁷. En un ensayo británico en fase II, receptores seronegativos para CMV que recibieron un órgano, riñón o hígado procedente de donante seropositivo y fueron vacunados con este tipo de vacuna presentaron una reducción significativa de la duración de la viremia y del número de días de tratamiento con ganciclovir⁵⁰.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 1999;1:187-203.
- Humar A, Siegal D, Moussa G, Kumar D. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J Infect Dis*. 2005;192:1154-7.
- Asberg A, Rollag H, Hartmann A. Valganciclovir for the prevention and treatment of CMV in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1159-66.
- Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. on behalf of the VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:2106-13.
- Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1205-13.
- Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:711-21.
- Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010;70:965-81.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010;89:779-95.
- Caldés A, Gil-Vernet S, Armendariz Y, Colom H, Pou L, Niubó J, et al. Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Transpl Infect Dis*. 2009;12:204-12.
- Emery VC, Griffiths PD. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:8039-44.
- Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang M-L, Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis*. 2002;185:20-7.
- Limaye AP. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect*. 2002;17:265-73.
- Sommadosi JP, Bevan R, Ling T, Lee F, Mastre B, Chaplin MD, et al. Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis*. 1988;10 Suppl 3:S507-14.
- Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis*. 2002;186:829-33.
- Marchetti S, Santangelo R, Manzara S, D'Onghia S, Fadda G, Cattani P. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease recipients of solid organ and bone marrow transplants. *New Microbiologica*. 2011;34:157-64.
- Chou SW. Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transpl Infect Dis*. 2001;2 Suppl 2:20-4.
- Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis*. 2000;181:717-20.
- Stratta RJ, Pietrangelo C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy*. 2010;30:144-57.
- Boeckh M, Nichols WG. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes*. 2003;10:12-6.
- Preiksaitsis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *A J Transplant*. 2005;5:218-27.
- Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, De la Cámara R, Cisneros JM, Gavaldá J, et al. Recomendaciones GESITRA SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23:424-37.
- Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S78-86.
- Lurain NS, Borhade SM, Pursell KJ, Avery RK, Yeldandi VV, Isada CM, et al. Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients. *J Infect Dis*. 2002;186:760-8.
- Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Humar A, Covington E. Clinical impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant patients. *Transplant Infect Dis*. 2005;7:166-70.
- Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. *Clin Transplant*. 2008;22:162-70.
- Yamani MH, Avery R, Mawhorter SD, Mc Neil A, Cook D, Ratliff NB, et al. The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: a randomized single-centre study. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1766-9.
- Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:195-202.
- Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1337-41.
- Battiwalla M, Papilham P, Almyroudis NG, McCarthy A, Abdelhalim A, Elefante A, et al. Leflunomide failure to control recurrent cytomegalovirus infection in the setting of renal failure after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:28-33.
- Schreiber A, Härtter G, Schubert A, Bunjes D, Mertens T, Michel D. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection and resistant strains. *Expert Opin Pharmacotherapy*. 2009;10:191-209.
- Effert T, Romero MR, Wolf DG, Stamminger T, Marin JJG, Marschall M. The antiviral activities of artemisinin and artesunate. *Clin Infect Dis*. 2008;47:804-11.
- Shapiro MY, Resnick IB, Chou S, Neumann AU, Lurain MS, Stamminger T, et al. Artesunate as a potent antiviral agent in a patient with late drug-resistant cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1455-7.
- Avery RK. Update in management of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:433-7.

34. Winston DJ, Young J-AY, Pullarkat V. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood*. 2008;111:5403-10.
35. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol*. 2006;37:124-7.
36. Hill JA, Hummel M, Starling RC, Kobashigawa JA, Perrone SV, Arizón JM, et al. A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. *Transplantation*. 2007;84:1436-42.
37. San Juan R, Aguado JM, Lumbieras C, Fortún J, Muñoz P, Gavaldá J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;47:875-82.
38. Ozaki KS, Saraiva Câmara NO, Nogueira E, Galvão Pereira M, Granato C, Melaragno C, et al. The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007;21:675-80.
39. Einsele H, Roosnek E, Rufer N, Sinzger C, Riegl S, Löffler J, et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood*. 2002;99:3916-22.
40. Bao L, Dunham K, Stamen M, Mulieri KM, Lucas KG. Expansion of cytomegalovirus pp65 and IE-1 specific cytotoxic T lymphocytes for cytomegalovirus-specific immunotherapy following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. *Transplantation*. 2008;14:1156-62.
41. Slavin S. Adoptive immunotherapy for CMV disease. US National Institutes of Health, Clinical Trial. [Identificador NCT00159055]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>
42. Lucas KG. Vaccine therapy in treating patients who have undergone a donor stem cell transplant and have cytomegalovirus infection that has not responder to therapy. US National Institutes of Health, Clinical Trial. [Identificador NCT00509691]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>
43. Razonable RR. Immune-based therapies for cytomegalovirus infection. *Immunotherapy*. 2010;2:117-30.
44. Adler SP. Immunoprophylaxis against cytomegalovirus disease. *Scand J Infect Dis*. 1995;29:105-9.
45. Plotkin SA, Friedman HM, Fleisher GR, Dafoe DC, Grossman RA, Smiley ML, et al. Towne-vaccine-induced prevention of cytomegalovirus disease after renal transplants. *Lancet*. 1984;323:528-30.
46. Adler SP, Plotkin SA, Gonczol E, Cadoz M, Meric C, Wang JB, et al. A canarypox vector expressing cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B primes for antibody responses to a live attenuated CMV vaccine (Towne). *J Infect Dis*. 1999;180:843-6.
47. Pass RF, Duliege AM, Boppana S, Seculovich R, Percell S, Britt W, et al. A subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant. *J Infect Dis*. 1999;180:970-5.
48. Hubby B, Talarico T, Maughan M, Reap EA, Berglund P, Kamrud KI, et al. Development and preclinical evaluation of an alphavirus replicon particle vaccine for cytomegalovirus. *Vaccine*. 2007;25:8180-9.
49. Zhong J, Rist M, Cooper L, Smith C, Khanna R. Induction of pluripotent protective immunity following immunisation with a chimeric vaccine against human cytomegalovirus. *PLoS One*. 2008;9:e3256.
50. Griffiths PD, Stanton A, McCarell E, Smith C, Osman M, Harber M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:1256-63.