

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO DE PULMÓN (o CORAZÓN-PULMÓN)

Susana Melendo Pérez¹, Pere Soler-Palacín¹, Antonio Moreno Galdó², Joan Balcells Ramírez³, T. Tórtola Fernández⁴, S. Clemente Bautista⁵, Ferran Gran Ipiña⁶, Concepció Figueras Nadal¹.

¹Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques; ²Unitat de Pneumologia Pediàtrica; ³Servei de Cures Intensives Pediàtriques, ⁴Servei de Microbiologia i Parasitologia, ⁵Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, ⁶Servei de Cardiologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegavirus (CMV) es una de las causas principales de morbimortalidad tras el trasplante de órgano sólido (TOS). En ausencia de profilaxis, entre el 25% y el 80% de los receptores desarrollarán infección por CMV, que será sintomática entre el 8 y el 40% de ellos. Existe mayor incidencia y gravedad de enfermedad por CMV en los trasplantados de pulmón que en los otros grupos de TOS: en la era postganciclovir la incidencia de infección/enfermedad varía entre 30-86% con una mortalidad entre 2-12%. Supone la segunda infección más frecuente en el paciente trasplantado pulmonar, tras la neumonía de etiología bacteriana.

La infección por CMV asocia también **morbimortalidad indirecta** al producir alteraciones en la inmunidad del receptor. Ello conlleva mayor riesgo de lesión tisular, de rechazo del aloinjerto, de infecciones oportunistas (ej. *Aspergillus* spp) y de neoplasias malignas de aparición tardía (ej. enfermedades linfoproliferativas por virus de Epstein Barr).

Conceptos

Métodos diagnósticos de enfermedad por CMV

- 1) El estudio serológico es IMPRESCINDIBLE para definir estado de D/R en el momento del trasplante.
- 2) Para el diagnóstico de viremia en paciente trasplantado de órgano sólido en nuestro centro se utiliza técnica de **PCR en tiempo real** (sangre total). Se determina positividad de la prueba con **500 copias/ml**.

Primoinfección, reactivación y reinfección

- *Primoinfección*: se da en R- (receptor negativo) y es debida a trasmisión de CMV de donante seropositivo, transfusiones (sangre no filtrada) u otro tipo de contagio.
- *Reactivación* del virus latente: sucede en R+ (receptor positivo) debido a la inmunosupresión recibida
- *Reinfección*: infección por cepa distinta en paciente con IgG positiva a CMV previa.

Infección vs enfermedad por CMV

Infección asintomática por CMV (\approx viremia positiva a CMV): presencia de virus en replicación activa en la sangre valorado por PCR, sin signos ni síntomas asociados.

Síndrome de CMV PROBABLE: presencia de virus en replicación en sangre más uno o más de los siguientes criterios:

- Fiebre > 38°C durante al menos 2 días,
- astenia o malestar en aumento o de nueva aparición
- leucopenia,
- \geq 5% de linfocitos atípicos
- Trombocitopenia
- aumento de transaminasas hepáticas (AST or ALT) 2 veces por encima el límite superior de la normalidad.

Síndrome por CMV PROBADO Criterios de síndrome CMV probable sin otra causa identificable para los signos y síntomas.

Enfermedad por CMV PROBABLE

- **Neumonía**: Signos y síntomas clínicos de enfermedad pulmonar sin otra causa documentada **MÁS** Evidencia de CMV en sangre (PCR) **Y/O** Evidencia de CMV en lavado broncoalveolar (PCR o Shell vial)
Nota: se recomienda indicar también la co-infección con otros patógenos
- **Enfermedad gastrointestinal**: Signos y síntomas clínicos de enfermedad gastrointestinal **MÁS** Lesiones macroscópicas en la mucosa en la endoscopia **MÁS** Evidencia de CMV en sangre (PCR)

- **Enfermedad del sistema nervioso central:** Signos y síntomas clínicos de enfermedad del sistema nervioso central sin otra causa documentada **MÁS** Evidencia de CMV en LCR por cultivo o PCR
- **Enfermedad de otros órganos** Síntomas y signos clínicos de enfermedad de algún órgano sin otra causa documentada **MÁS** Evidencia de CMV en sangre (PCR).

Enfermedad por CMV PROBADA: Signos y síntomas de disfunción del órgano afecto **MÁS** detección de CMV en el tejido afecto (pulmón, hígado, tejido gastrointestinal, etc.) por alguno de los siguientes métodos: cultivo del tejido, shell vial, análisis inmunohistoquímico, hibridación in situ.

Escenario especial: retinitis: lesiones típicas de retinitis por CMV confirmadas por un oftalmólogo.

En caso de síndrome por CMV, en el **estudio de extensión** se debería incluir las siguientes exploraciones para descartar enfermedad. Se realizarán según sospecha clínica.

Clínica Respiratoria	TC torácico + LBA
Clínica Gastrointestinal	Ecografía abdominal + endoscopia+biopsia
Clínica Neurológica	Punción Lumbar
En todas las situaciones	Fondo de Ojo

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR CMV

Estratificación del riesgo

Grupo de bajo riesgo:

- Receptor serología CMV negativa (**R-**) / donante serología CMV negativa (**D-**)

Grupo de riesgo intermedio:

- Receptor serología CMV positiva (**R+**) / donante serología CMV negativa o positiva (**D- ó D+**)

Grupo de alto riesgo

- Receptor serología CMV negativa (**R-**) / donante serología CMV positiva (**D+**)
- Intensificación del tratamiento inmunosupresor: definida por el empleo de anticuerpos antilinfocíticos (ATG, ALG, OKT3) o bien el empleo de corticoides a dosis altas (≥ 5 mg/kg/día de 6-metilprednisolona).
- Existencia de coinfecciones virales (ej. VHH-6, VHH-7)

Profilaxis vs tratamiento anticipado (Anexos I, II y III).

Profilaxis universal: el paciente recibe medicación antiviral para CMV desde el primer día postrasplante, la cual se iniciará en UCI-P, hasta el día +120 (4 meses).

Inicio:

Ganciclovir IV 10 mg / kg / día durante 2 semanas.

Posteriormente:

Valganciclovir VO (900 mg/1,73m²/día) si correcta tolerancia digestiva

o

Ganciclovir IV 5mg/kg/día

Los distintos estudios revisados en la literatura revelan que no existen diferencias entre ambos fármacos ni en eficacia frente a prevención de la infección/enfermedad por CMV ni en índices de mortalidad, de rechazo agudo del injerto o infección oportunista. Tampoco hay diferencias en cuanto a efectos secundarios

Actualmente **no está indicado** el uso de Inmunoglobulina G (IgG) hiperinmune para la profilaxis de la infección/enfermedad por CMV en los trasplantados de órgano sólido, así como tampoco lo está la combinación de IgG con antivirales.

Tratamiento anticipativo: se administra tratamiento antiviral sólo cuando se determina la existencia de viremia.

- **Ganciclovir IV 5 mg / kg / 12 horas** durante al menos dos semanas y tras confirmar la negativización de la PCR en sangre (una única determinación negativa es suficiente).

- Reducción del tratamiento inmunosupresor:

1) niveles de tacrólimus: 5 – 10 ng/mL

2) suspender antimetabolitos (micofenolato, azatioprina)

En algunos casos de pacientes ambulatorios con inmunosupresión no muy elevada se puede valorar el tratamiento de la viremia con Valganciclovir vía oral de inicio (especialmente en adolescentes no afectados de Fibrosis Quística)

Pauta de prevención de la enfermedad por CMV

Grupo de bajo riesgo(*)	Tratamiento anticipativo
Serología D/R desconocidas	Profilaxis universal (hasta confirmar serología donante)
Grupo de riesgo intermedio	Profilaxis universal
Grupo de alto riesgo	Profilaxis universal

(*) Se recomienda solicitar a Banco de Sangre, sangre filtrada y además negativa para PCR a CMV (técnica disponible en nuestro centro).

Monitorización de la viremia en los pacientes sometidos a trasplante de pulmón

Independientemente de si reciben profilaxis universal o tratamiento anticipativo se efectuarán las siguientes determinaciones de PCR en sangre:

- 0 días - 1mes 1 determinación PCR-CMV semanal
- 1-6 meses 1 determinación PCR-CMV quincenal
- 6 meses - 2 años 1 determinación PCR-CMV mensual
- \geq 2 años 1 determinación PCR-CMV cada 1-2 meses

TRATAMIENTO DEL SINDROME O ENFERMEDAD POR CMV (Anexo III)

Pauta de tratamiento

- **Ganciclovir IV 5 mg / kg / 12 horas** durante al menos dos semanas y mientras viremia positiva.

Una vez negativizada,

- **Ganciclovir IV 5 mg / kg / 24 horas** hasta completar 6 semanas y conseguir la curación del paciente.

Los datos referentes al empleo de valganciclovir v.o. como primera línea de tratamiento del síndrome o enfermedad por CMV en pacientes sometidos a TOS son escasos.

Reducción del tratamiento inmunosupresor:

1) niveles de tacrólimus: 4-6 ng/mL

2) suspender antimetabolitos (micofenolato, azatioprina)

Se debe confirmar la negativización de la viremia previo a la suspensión del tratamiento.

Resistencia a los antivirales

Las resistencias de CMV están en aumento en pacientes sometidos a TOS, especialmente en trasplantados de pulmón, con una incidencia entre 3-16% (variable según los centros). Los factores de riesgo definidos son: grupos D+/R, inmunosupresión intensa y profilaxis incorrecta. Sospecharemos resistencias en aquellos pacientes que reciben ganciclovir IV a dosis de tratamiento y no evolucionan correctamente (considerando siempre el disminuir la inmunosupresión). En nuestro centro es posible realizar análisis genotípico para estudio de resistencias.

En caso de **CMV resistente a ganciclovir**, se recomienda el uso de **foscarnet IV** (180-90 mg/Kg/día en 3 dosis).

Concentraciones plasmáticas de antivirales

No está demostrada la eficacia de realizar controles seriados de niveles plasmáticos de antivirales, puesto que no existe correlación entre niveles y eficacia del fármaco. Únicamente se planteará su realización en caso de sospecha de intoxicación.

Profilaxis secundaria

No se ha encontrado en la literatura evidencia sobre si es necesaria la realización de profilaxis secundaria, aunque se ha descrito que el riesgo de recaída es menor si viremia indetectable.

Indicación de profilaxis más allá de los 4 meses

Se realizará profilaxis con antivirales (ganciclovir 5 mg/Kg/día o valganciclovir 900 mg/1.73m²/día) si se precisa un aumento de inmunosupresión importante, definida por:

- 1) empleo de corticoides ≥ 2 mg/lg/día (metilprednisolona)
- 2) empleo de ATG o OKT3
- 3) quimioterapia por síndrome linfoproliferativo

ANEXO I

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA PROFILAXIS UNIVERSAL Y EL TRATAMIENTO ANTICIPATIVO EN PACIENTES CON TOS.

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
PROFILAXIS UNIVERSAL	<ul style="list-style-type: none"> - Demostrado descenso de infección/enfermedad por CMV* - Demostrado descenso de mortalidad por efecto directo del CMV y por infecciones oportunistas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efectos secundarios** <ul style="list-style-type: none"> - Resistencias - No demostrado el descenso de rechazo agudo o enfermedades linfoproliferativas. - Riesgo de enfermedad tardía ***
TRATAMIENTO ANTICIPADO	<ul style="list-style-type: none"> - Menos efectos secundarios <ul style="list-style-type: none"> - Menor coste - Menor índice de resistencias 	<ul style="list-style-type: none"> - No evidencia suficiente en grupos de elevado riesgo (e.g. D+/R-; trasplante de pulmón) - Existencia de enfermedad por CMV con viremia indetectable**** - No consenso en valores de viremia a tratar o prueba de supervisión más adecuada.* /

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la profilaxis universal y el tratamiento anticipado en pacientes TOS.

* Existen ensayos que demuestran que la profilaxis habitual reduce la enfermedad por CMV en un 60 % (P < 0.0001)

** Profilaxis antiviral habitual presenta problemas potenciales como leucopenia, disfunción neurológica (Limaye 2000)

*** Enfermedad por CMV que aparece después de suspender la profilaxis o más allá de los 6-12 meses del trasplante.

**** Puede ocurrir enfermedad por CMV (particularmente con afectación gastrointestinal o pulmonar) con viremia en sangre periférica indetectable

* / No existe ningún criterio universalmente acordado sobre el nivel de viremia que requiere tratamiento o para la prueba de supervisión más apropiada.

- Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, Craig JC. Tratamiento de la viremia por citomegalovirus para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en los receptores de trasplante de órgano sólido (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

- Zamora M. Cytomegalovirus and Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1219-1226

- Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report. *Am J Transplant* 2005; 5:218-227

ANEXO II

RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS FRENTE A CMV EN TOS SEGÚN LAS GUÍAS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTES.

TABLA 3. Resumen de recomendaciones de prevención de CMV en trasplantes de órgano sólido

Tipo de trasplante	Profilaxis*	Tratamiento anticipado ^{*,**}
Renal	En D+R-, valganciclovir p.o., 900 mg/día, o valaciclovir p.o., 2 g/6 h, o ganciclovir i.v., 5 mg/kg/día (si no posibilidad oral), hasta un máximo de 3 meses postrasplante (A1). Si tratamiento con sueros antitimocíticos: ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h, al menos, 14 días (B1)	En R+, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h, durante 14 días y monitorización (B1). Posible utilización de valganciclovir p.o., 900 mg/12 h, en esta indicación (C1)
Hepático	En D+R-, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/día, (A1) y posteriormente, valganciclovir p.o., 900 mg/día, hasta un máximo de 3 meses postrasplante (C111). Si tratamiento con sueros antitimocíticos: ganciclovir i.v., 5 mg/kg/día, al menos, 14 días (B1)	En R+, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h, durante 14 días y monitorización (B11). Posible utilización de valganciclovir p.o., 900 mg/12 h, en esta indicación (C111)
Cardíaco	En D + R-, valganciclovir (900 mg/día) o ganciclovir i.v., 5 mg/kg/día (si no posibilidad oral), hasta un máximo de 3 meses postrasplante (A1) Si tratamiento con sueros antitimocíticos: ganciclovir i.v., 5 mg/kg/día, al menos, 14 días (B1)	En R+ ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h, durante 14 días y monitorización (B11). Posible uso de valganciclovir p.o., 900 mg/12 h, en esta indicación (C111) Descartar hipogammaglobulinemia en pacientes con enfermedad por CMV recidivante
Pulmonar	A todos lo pacientes, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h, hasta tolerancia oral y después valganciclovir, 900 mg/día hasta el tercer mes (B11). Gammaglobulina anti-CMV, en asociación con ganciclovir i.v., puede constituir un beneficio en pacientes de alto riesgo (C11)	A partir de tercer mes, ganciclovir i.v. (5 mg/kg/12 h) durante 14 días y monitorización (C11) Posible uso de valganciclovir p.o., 900 mg/12 h, en esta indicación (C111)
Pancreático	A todos los pacientes, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h, o valganciclovir, 900 mg/12 h, durante las primeras 3 semanas (C111). En D+R- o en pacientes que hayan recibido más de 3 días de ATG u OKT3, valganciclovir, 900 mg/día, 3 meses (C111)	En R+ a partir de tercera semana y en R-D+ a partir de tercer mes, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h, durante 14 días y monitorización (C111). Posible utilización de valganciclovir p.o., 900 mg/12 h, en esta indicación (C111)
Intestinal	A todos los pacientes, ganciclovir, 5 mg/kg/12 h, durante las 2-3 primeras semanas, seguido de valganciclovir, 900 mg/día, durante 3 meses, más gammaglobulina anti-CMV, 150 mg/kg, en semanas 0, 2, 4, 6 y 8, seguido de 100 mg/kg en semanas 12 y 16 (C111) En pacientes D+R-, o si utilización de anticuerpos antitimocíticos, mantener ganciclovir o valganciclovir hasta mes +6 (C111)	A partir de mes +3 (en R+) o mes +6 (en D+R- o receptores de anticuerpos antitimocíticos), ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h, durante 14 días y monitorización (C111) Posible uso de valganciclovir p.o., 900 mg/12 h, en esta indicación (C111)

*Dosis de antivirales recomendadas para función renal normal (aclaramiento creatinina > 70 ml/min) y recuento de neutrófilos > 1.000/μl.
**Recomendaciones terapéuticas en caso de replicación de citomegalovirus (CMV) mediante monitorización periódica por antigenemia y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (v. texto).
D: donante; R: receptor; i.v.: vía intravenosa; p.o.: vía oral (*per os*).

Recomendaciones de profilaxis frente a CMV en TOS.

Julian Torre-Cisneros et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2005; 23(7): 424-37

Las guías de prevención de infección/enfermedad por CMV en pacientes trasplantados de órgano sólido **recomiendan la profilaxis universal** frente al tratamiento anticipado en trasplantados de pulmón. Hay que tener presente, sin embargo, el grado de evidencia (B11) de esta recomendación debido a la ausencia de ensayos controlados aleatorizados.

ANEXO III

FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO

GANCICLOVIR (Cymevene®)

Es un análogo de la guanina que actúa inhibiendo la ADN-polimerasa, impidiendo así la replicación vírica.

Espectro: CMV, VEB, VHS tipo 1 y tipo 2, VVZ, VHH tipo 6. Las cepas resistentes conservan su sensibilidad a Foscarnet, aunque se han descrito resistencias cruzadas. Tiene sinergia con Foscarnet.

Farmacocinética: Presenta una mala absorción oral, se une a proteínas plasmáticas en un 1-2 %, difunde bien a LCR y se elimina por vía renal en más de un 90%.

Dosis: Profilaxis: 5mg/kg/día y Tratamiento: 10 mg/kg/día IV

Situaciones especiales: Contraindicado durante la gestación y la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es <50ml/min.

Toxicidad: En animales es teratogénico, altera el sistema reproductivo y produce atrofia testicular. Potencia la toxicidad renal de otros fármacos. Puede causar pancitopenia, temblor, convulsiones, trastornos gastrointestinales, hipertransaminemia.

Presentación: viales de 500 mg.

Dosificación en insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina	Dosis	Intervalo
>50	50%	12 h
10-50	50%	24 h
< 10	25%	48-96h (administrar nueva dosis tras hemodiálisis)

VALGANCICLOVIR (Valcyte®)

Es un ester L-valínico, profármaco de ganciclovir que incrementa la biodisponibilidad oral hasta doce veces respecto a la que se logra con ganciclovir oral, siendo del 60%.

Espectro: CMV, VEB, VHS tipo 1 y 2, VVZ, VHH 6, 7, 8 y VHB.

Dosis: 900 mg cada 12h de valganciclovir oral equivalen a 5 mg/kg cada 12h de ganciclovir IV

adulto: tratamiento 900 mg /12h VO: profilaxis 900 mg/día.

niño: tratamiento 900 mg/1.73 m²/12h (o 15-18 mg/kg/12h); profilaxis 900 mg/1.73 m²/dia (o 15-18 mg/kg/día).

Situaciones especiales: Contraindicado durante la gestación y la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es <60ml/min.

Toxicidad: mismo patrón que ganciclovir.

Presentación: comprimidos de 450 mg; suspensión 50 mg/ml

Dosificación en insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina	Dosis (terapia de inducción)	Intervalo(terapia de inducción)	Dosis (terapia de mantenimiento)	Intervalo (terapia de mantenimiento)
40-59	450 mg	12 h	450 mg	24 h
25-39	450 mg	24 h	450 mg	48 h
10-24	450 mg	48 h	450 mg	2 veces a la semana

FOSCARNET (FOSFONOFORMATO) (Foscavir®)

Es un análogo de pirofosfato. Inhibe la transcriptasa inversa y la DNA-polimerasa de los herpesvirus, sin necesidad de fosforilización previa. Está indicado para el tratamiento de las infecciones por CMV, VEB y virus de la familia herpes resistentes a ganciclovir y aciclovir. Tiene actividad sinérgica frente a CMV administrado conjuntamente con ganciclovir. Se han descrito cepas resistentes de VHS, VVZ y CMV.

Espectro: CMV y también VEB, VHS , VVZ (incluidas algunas cepas resistentes a aciclovir) y VIH.

Farmacocinética: No se absorbe por vía oral, requiriendo administración parenteral. Difunde bien a LCR y se elimina por vía renal sin metabolizar. Foscarnet se deposita en huesos y cartílagos. Los datos en animales muestran que el depósito es mayor en animales jóvenes. Dado que la seguridad de foscarnet en niños no ha sido investigada, ni su efecto sobre el desarrollo del esqueleto.

Dosis: niño y adulto: 180 mg/kg/día en 3 dosis, durante 1- 4 semanas, seguido de 90 mg/kg/dosis, 5 días /semana, como mantenimiento.

Situaciones especiales: contraindicado durante la gestación y la lactancia y si el filtrado glomerular es <20ml/min.

Interacciones: aumenta la nefrotoxicidad de otros fármacos. Asociado a pentamidina ocasiona hipocalcemia. Sinérgico con ganciclovir frente a CMV.

Toxicidad: destaca la toxicidad renal. Convulsiones. Trastorno metabolismo fosfocálcico. Úlceras genitales. Trastornos digestivos.

Presentación: 24 mg/ml vial de 250 ml

Administración:

Vía central: la solución de 24 mg/ml puede administrarse sin dilución.

Vía periférica: diluir con SF o SG5% hasta 12 mg/ml

Administrar en ≥ 1 h para dosis ≤ 60 mg/kg y en ≥ 2 h para dosis > 60 mg/kg

Dosificación en insuficiencia renal

	Aclaramiento de creatinina	Aclaramiento de creatinina	Aclaramiento de creatinina	Aclaramiento de creatinina	Aclaramiento de creatinina	Aclaramiento de creatinina	Aclaramiento de creatinina
	100	70	60-70	50-60	35-50	20-30	<20
Inducción 60 mg/kg/8h	60 mg/8 h	45 mg/8 h	50 mg/12 h	40 mg/12 h	60 mg/24 h	50 mg/24 h	No usar
Mantenimiento 30-40 mg/Kg/8h	120mg/24 h	90 mg/24 h	65mg/24 h	105mg/48 h	80 mg/48 h	65 mg/48 h	No usar

BIBLIOGRAFÍA

1. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GFM, Webster AC, Craig JC. Inmunoglobulinas, vacunas o interferón para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante de órganos sólidos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
2. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GFM, Webster AC. Antivirales para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en los receptores de trasplante de órganos sólidos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
3. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:262-74
4. Legendre C, Pascual M. Improving Outcomes for Solid-Organ Transplant Recipients At Risk from Cytomegalovirus Infection: Late-Onset Disease and Indirect Consequences. *Clin Infect Dis* 2008;46:732-40
5. Len O, Gavaldà J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM et al. Valganciclovir as Treatment for Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2008;46:20-27.
6. Ljungman P, von Döbeln L, Ringholm L, Lewensohn-Fuchs I, Klingspor L and Sparrelid E. The value of CMV and fungal PCR for monitoring for acute leukaemia and autologous stem cell transplant patients. *Scand J Infect Dis* 2005;37:121-7
7. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients, *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7
8. Monforte V, Lopez C, Santos F, Zurbano F, de la Torre M, Sole A, Gavaldà J, et al. A multicenter study of valganciclovir prophylaxis up to day 120 in CMV-seropositive lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:1134-41.
9. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report. *Am J Transplant* 2005; 5:218-227
10. Ruttman E, Geltner C, Bucher B, Ulmer H, Höfer D, Hangler HB et al. Combined CMV Prophylaxis Improves Outcome and Reduce the Risk for Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) after Lung Transplantation. *Transplantation* 2006; 81:1415-1420.
11. Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, Craig JC. Tratamiento de la viremia por citomegalovirus para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en los receptores de trasplante de órgano sólido (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
12. Julian Torre-Cisneros et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 424-37
13. Vaudry W, Etternger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw M.R, Ives J and Walker R, on behalf of the Valcyte WV16726 study group. Vanganciclovir Dosing According to Body Surface area and Renal Function in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 636-643.
14. Zamora M. Cytomegalovirus and Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1219-126.
15. Zamora MR, Davis RD, Leonard C; CMV Advisory Board Expert Committee. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation* 2005;80:157-63.