

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO
ACADÉMICO DE BIOQUÍMICO CLÍNICO**

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: IMPORTANCIA DE LA
DETECCIÓN DE CITOMEGALOVIRUS COMO ESTRATEGIA DE
PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POSTRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS Y
HEMATOPOYÉTICOS”**

Por:

**JEIMYS SAMANTHA CADENA MADRIL
FABIÁN ESTEBAN NOBOA CLAVIJO**

DIRECTORA: MTR. ROSA CHIRIBOGA PONCE

QUITO, 2023

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Jeimys Samantha Cadena Madril, C.C 1724058290; autora del trabajo de graduación intitulado: **“Revisión bibliográfica narrativa: Importancia de la detección de Citomegalovirus como estrategia de prevención de infección postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos”**, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Jeimys Samantha Cadena Madril

C.C. 1724058290

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Fabián Esteban Noboa Clavijo, C.C 1725544629; autor del trabajo de graduación intitulado: **“Revisión bibliográfica narrativa: Importancia de la detección de Citomegalovirus como estrategia de prevención de infección postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos”**, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Fabián Esteban Noboa Clavijo

C.C. 1725544629

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de la Señorita Jeimys Samantha Cadena Madril y el Señor Fabián Esteban Noboa Clavijo intitulado **“Revisión Bibliográfica Narrativa: Importancia de la detección de Citomegalovirus como estrategia de prevención de infección postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos”** ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Mst. Rosa Chiriboga Ponce.

Directora

2023

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis a Dios, por brindarme fortaleza, salud y sabiduría para culminar el proceso en la obtención de mi título profesional, el cual ha sido uno de mis anhelos más deseados.

A mis padres, Jervis y Jenny por ser mis seres de luz quienes me impulsan a ser una persona de bien y me ayudan a no desmayar ante cualquier obstáculo de la vida. Con su esfuerzo, apoyo, amor incondicional y su ejemplo de superación, respeto, gratitud, humildad y sacrificio han creído en mí siempre, enseñándome a aprovechar cada oportunidad que me presenta la vida.

A mi querido esposo Alejandro, mi compañero de vida por ser mi confidente, mi amigo, por amarme y ser mi sustento para la realización de esta tesis con empeño, dedicación y cariño, aportando con un granito de arena para culminar satisfactoriamente con esta meta.

A mi hermana Heiddy por su complicidad y aportar en mi vida alegría y cariño constante, para que cada una de mis metas alcanzadas queden plasmadas en ella como ejemplo de superación.

Samantha Cadena

DEDICATORIA

A mis padres Elisa y Fabian por su apoyo incondicional, esfuerzo y valores a lo largo de mi vida y proceso estudiantil, gracias por sus consejos y amor el día de hoy culmino un sueño.

A mis hermanos Christian y Eleana, por siempre estar en los momentos buenos y malos, brindándome un refugio y apoyo incondicional.

A mi primo Andrés quien me enseñó a nunca rendirme pese a las adversidades de la vida.

A mi familia por darme la motivación de ser un mejor ser humano cada día.

Fabian Noboa

AGRADECIMIENTOS

En estas líneas queremos expresar nuestro amor y gratitud para agradecer a todas las personas que se han involucrado en la realización de esta tesis, especialmente a nuestros padres quienes con su esfuerzo y dedicación nos ayudaron a culminar este gran peldaño, nuestra carrera universitaria.

Agradecemos a nuestra tutora de tesis Mtr. Rosa Chiriboga por ser nuestra guía con paciencia y perseverancia quien con sus conocimientos, experiencia, amor y tiempo nos orientó en este trabajo de investigación; también a todos los docentes de la Carrera de Bioquímica Clínica, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por formarnos como profesionales en la Bioquímica Clínica con principios éticos. En especial a la Máster Delia Sosa por sus consejos, apoyo y amistad brindada durante la ejecución de nuestra tesis.

Samantha Cadena y Fabián Noboa

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	i
DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	ii
CERTIFICACIÓN.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
DEDICATORIA.....	v
AGRADECIMIENTOS.....	vi
TABLA DE CONTENIDO	vii
LISTA DE TABLAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ANEXOS	xi
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS.....	xii
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Planteamiento del problema.....	5
1.2 Justificación	6
1.3 Pregunta de investigación	8
1.4 Objetivos.....	8
1.5 Delimitación del estudio	8
2 MARCO METODOLÓGICO	9
2.1 Tipo de estudio	9
2.2 Identificación del campo de estudio	9
2.3 Proceso de revisión bibliográfica.....	9

3	SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	14
3.1	Criterios de búsqueda:	14
3.2	Pasos de depuración y selección de la información.....	15
3.3	Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio.....	16
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
5	CONCLUSIONES	66
6	RECOMENDACIONES	67
7	BIBLIOGRAFÍA.....	68
8	ANEXOS.....	76

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Bases de datos	11
Tabla 2: Términos de búsqueda.....	12
Tabla 3: Citomegalovirus postrasplante en órganos sólidos y hematopoyéticos	16
Tabla 4: Población analizada en infección de citomegalovirus postrasplante.....	21
Tabla 5: Algoritmos descritos por los autores de los estudios analizados.....	28
Tabla 6: Métodos utilizados en el diagnóstico y seguimiento por CMV.	33
Tabla 7: Clasificación del riesgo de infección de pacientes postrasplantes de órgano.	39
Tabla 8: Características de la población de estudio.....	44
Tabla 9: Algoritmos descritos por los autores de los estudios analizados.....	51
Tabla 10: Métodos utilizados en el diagnóstico y seguimiento por CMV.	57
Tabla 11: Riesgo de infección por CMV luego del trasplante de TCH.....	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fases del proceso de revisión bibliográfica	10
Figura 2: Diagrama de selección de información	14

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Matriz estrategia de búsqueda.....	76
Anexo 2: Matriz de recolección de información primaria.....	78
Anexo 3: Lista de verificación de STROBE	79
Anexo 4: Matriz de artículos excluidos.....	81
Anexo 5: Matriz de almacenamiento de Artículos Seleccionados	111
Anexo 6: Matriz de recolección de información final.....	116

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

ADNemia: Detección de ADN-CMV

ARN-CMV: Ácido ribonucleico Citomegalovirus

ATG: terapia con globulina antitimocítica

CHI: inmunidad humoral específica para CMV

CLIA: Quimioluminiscencia

CMI: Inmunidad mediada por células

CMV: Citomegalovirus

cs-CMV: Viremia clínicamente significativa de CMV

ELFA: Ensayo de Fluorescencia Ligado a Enzimas

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

INDOT: Instituto Nacional de Trasplantes de Órganos y tejidos

INF-Gamma: Interferón gamma

NCR: Receptores sin reactivación-CMV

OCR: Un episodio de reactivación CMV

ONT: Organización Nacional de trasplantes de España

OPO: Organización de obtención de órganos

OTIP: Prevención de Infecciones de Trasplantes de Órganos

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

qPCR: Reacción en cadena de la polimerasa de fluorescencia cuantitativa en tiempo real

SFC: Células formadoras de manchas

TCH: Trasplante de células hematopoyéticas (TCH)

TOS: Trasplante de órganos sólidos

TP: Trasplante de pulmón

TR: Trasplante de riñón

RESUMEN

Introducción: El trasplante es el tratamiento más efectivo en pacientes con enfermedades crónicas en estado avanzado, debido a que, se asocia con una mejor calidad de vida, sin embargo, existe una tasa de mortalidad global considerable, siendo la segunda causa de muerte las infecciones postrasplantes, originadas por el Citomegalovirus (CMV). La valoración del riesgo de infección por CMV se relaciona directamente con la inclusión de técnicas diagnósticas que identifiquen la respuesta inmune celular y humoral específica a CMV, lo que ha sido implementado a nivel mundial pero su efectividad depende de las variables detectadas y la población de estudio. Por ello, se realizó este análisis bibliográfico para comprender las estrategias diagnósticas empleadas para la prevención de infecciones por CMV y dar seguimientos a los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) y receptores de trasplante de órganos hematopoyéticos (TCH).

Materiales y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa, con un período de revisión de la literatura entre los años 2017 y 2022. La recopilación de los artículos se realizó por fases y lectura crítica, seleccionando aquellos que cumplen con los objetivos propuestos y a la lista de verificación de STROBE tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Después del proceso de selección y depuración de artículos científicos, se seleccionaron un total de quince, de los cuales siete pertenecían a TOS y ocho a TCH. La revisión bibliográfica permitió determinar que los autores de los artículos tanto de TOS como de TCH concluyeron que la viremia por CMV es muy frecuente en receptores de trasplantes y que la aplicación de profilaxis beneficia la reducción de incidencia de enfermedad por CMV en conjunto con la medición de la respuesta inmune humoral y celular, la prevención y monitoreo de la infección con métodos inmunológicos, virológicos y serológicos previo y posterior al trasplante; a través de la determinación de IFN- γ , qPCR, pp65 y la medición de anticuerpos IgG e IgM permitiendo clasificar el riesgo y predecir la progresión del paciente. Por último, las estrategias y criterios utilizados por cada autor para la prevención y seguimiento de los pacientes varían dependieron de las variables demográficas, estado serológico del donante y receptor y el tipo de trasplante.

Conclusiones y Recomendaciones: Los autores consideran que el estado serológico y virológico, así como la respuesta inmune del donante y receptor debe ser analizado como factores de prevención y seguimiento. Por lo que recomiendan la ejecución de nuevos estudios tomando en consideración cada una de las variables y factores de riesgo para las infecciones de CMV que faciliten la prevención y seguimiento, así como el uso de esquemas profilácticos.

Palabras clave: Citomegalovirus, Trasplante, Órganos sólidos, Hematopoyético, Infección, Carga viral.

ABSTRACT

Introduction: Transplantation is the most effective treatment in patients with advanced chronic diseases, due to the fact that, it is associated with a better quality of life, however, there is a considerable overall mortality rate, the second cause of death being post-transplant infections, originated by Cytomegalovirus (CMV). The assessment of the risk of CMV infection is directly related to the inclusion of diagnostic techniques that identify the specific cellular and humoral immune response to CMV, which has been implemented worldwide, but its effectiveness depends on the variables detected and the study population. Therefore, this literature review was conducted to understand the diagnostic strategies used for the prevention of CMV infections and to follow up solid organ transplant recipients (SOT) and hematopoietic organ transplant recipients (HCT).

Materials and methods: A narrative literature review was conducted, with a literature review period between 2017 and 2022. The collection of articles was performed by phases and critical reading, selecting those that meet the proposed objectives and to the STROBE checklist taking into account the inclusion and exclusion criteria.

Results: After the process of selection and filtering of scientific articles, a total of fifteen were selected, of which seven belonged to TOS and eight to TCH. The bibliographic review allowed us to determine that the authors of both TOS and TCH articles concluded that CMV viremia is very frequent in transplant recipients and that the application of prophylaxis benefits the reduction of CMV disease incidence together with the measurement of humoral and cellular immune response, prevention and monitoring of infection with immunological, virological and serological methods before and after transplantation; through the determination of IFN- γ , qPCR, pp65 and the measurement of IgG and IgM antibodies allowing risk classification and prediction of patient progression. Finally, the strategies and criteria used by each author for the prevention and follow-up of patients vary depended on the demographic variables, serological status of the donor and recipient and the type of transplant.

Conclusions and Recommendations: The authors consider that the serological and virological status, as well as the immune response of the donor and recipient should be analyzed as prevention and follow-up factors. Therefore, they recommend the execution of new studies taking into account each of the variables and risk factors for CMV infections that facilitate prevention and monitoring, as well as the use of prophylactic regimens.

Key words: Cytomegalovirus, Transplantation, Solid Organs, Hematopoietic, Infection, Viral load.

1 INTRODUCCIÓN

El Citomegalovirus (CMV) es un patógeno oportunista de amplia distribución a nivel mundial que causa diversas patologías en el ser humano, las cuales se relacionan directamente con el estado de la respuesta inmune (Li et al., 2021). El contagio por CMV se produce cuando existe un contacto directo con personas que eliminan el virus a través de fluidos corporales o por el contacto indirecto con fómites contaminados. Una de las principales vías de transmisión en pacientes inmunodeprimidos es a través de trasplante de órganos, los que pueden ser portadores de células infectadas con el virus en estado latente, por lo que el riesgo de transmisión postrasplante es todavía un tema de particular preocupación que busca ser atenuado o minimizado (Barba, 2019).

La infección previa por CMV se puede identificar mediante la presencia de inmunoglobulina isotipo G (IgG) anti-CMV en pruebas serológicas, mientras que la detección de la IgM anti-CMV es indicativo de una nueva infección, infección aguda o reactivación del virus (Jebakumar et al., 2019). La infección primaria por CMV se presenta como una infección aguda de las vías respiratorias superiores, sin embargo, en la mayoría de los casos es subclínica con escasa sintomatología por lo que pasa desapercibida, otro aspecto importante es que cuando desaparece la infección, el CMV permanece en el interior de los glóbulos blancos, específicamente en los monocitos manteniéndose en una fase latente (Jebakumar et al., 2019).

La recurrencia de la reactivación del CMV continúa siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad durante o después de un trasplante por lo que el control de la inmunidad específica contra este virus mediante el uso de pruebas estandarizadas podría ayudar a la prevención y seguimiento de la infección (Ljungman et al., 2017).

En el control inmunológico, participan tanto las respuestas inmunes innata como adaptativa. La inmunidad innata forma parte de la primera barrera frente al CMV durante el proceso infeccioso. El CMV, al igual que otros virus es reconocido por receptores Toll-like (TLR) lo que produce la secreción de citoquinas que reclutan otras células de la respuesta inmune innata como los macrófagos, las células dendríticas, células Natural Killer (NK), así

como cada uno de los componentes que conforman la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune adquirida (Mena, 2016).

La respuesta inmune innata a través del receptor TLR2 reconoce las proteínas virales gB y gH del CMV y al activarse las células Natural Killer (NK) se inicia el control de las infecciones virales, sin embargo el virus es capaz de evadir al sistema inmune esto debido a que las células infectadas por CMV tienen una disminución de la expresión de las moléculas de histocompatibilidad de clase I, lo que origina una disminución de los mecanismos de reconocimiento por parte de las células NK (Griffiths & Reeves, 2021).

Luego de la infección por CMV también se producen y liberan anticuerpos contra las diferentes proteínas virales, entre ellas las de la cubierta viral pp65 y pp150 y las glicoproteínas de gB y gH, los anticuerpos secretados tienen la capacidad de neutralizar el virus. Por otro lado, la activación de la inmunidad celular con los linfocitos T CD8 ha sido relacionada con la capacidad de evitar una infección por CMV letal. Los CD8 parecen poseer receptores para la proteína de la cubierta del CMV pp65, pero estos se encuentran obstaculizados por la capacidad del virus para disminuir la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad I (Duke et al., 2023).

Dentro de la dinámica de la respuesta inmune innata como en la respuesta adquirida las células NK son fundamentales, ya que durante las primeras fases de la infección estas actúan esencialmente frente al virus por medio de mecanismos de citotoxicidad o por la secreción de $IFN\gamma$, por lo que, cuando la NK no cumplen con su función, el individuo infectado se vuelve vulnerable especialmente a infecciones virales como a CMV. De esta manera, la replicación de CMV se relaciona inversamente con la expresión de un tipo de receptores de las células del sistema inmune innato y con los receptores tipo inmunoglobulinas activadoras de células killer (KIR) (Hamdan et al., 2023).

La infección por CMV libera respuestas relacionadas con la diferenciación y activación de las células B. Por ello, los anticuerpos anti-CMV se pueden detectar brevemente durante la fase inicial virémica de la infección. Esta respuesta está dirigida directamente contra las glicoproteínas de la superficie viral, como la glicoproteína B (gB) y gH o las proteínas de tegumento como la pp65 (Molina Ortega, 2018).

Por otro lado, la inmunidad celular también es importante para controlar la infección por CMV. Los linfocitos T CD8⁺ y CD4⁺ dirigen su acción contra las proteínas virales pp65 (pUL83) y la proteína IE1, controlando de esta manera la replicación del virus y al mismo tiempo se encargan de la destrucción de las células infectadas por CMV, siendo claves para solucionar la infección primaria y capaz de proporcionar vigilancia inmune a largo plazo. En el trasplante de progenitores hematopoyéticos, la respuesta inmune celular específica es favorable, por lo que debe ser identificada para el seguimiento postrasplante (Gámez et al., 2016).

La activación de la respuesta inmune está relacionada con los antígenos virales pp65, pp50, IE1, glicoproteína B e IE-2 que son los primeros en ser detectados en una infección primaria y posteriormente procesados por las células presentadoras de antígeno; como las células dendríticas o los macrófagos, los cuales activan a las células T CD4⁺ a través de la secreción de IL-12, IL-18 E IL-23, donde las tres en conjunto secretan IL-2, IFN γ y factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α). La población de células T CD8⁺ específicas de CMV que secretan IFN γ y eliminan células infectadas; son activadas por las células T CD4⁺ y están capacitadas para expandirse a nivel local en tejidos donde se desarrolla la infección primaria por CMV de esta manera el sistema inmune al activarse trata de destruir las células infectadas (Griffiths & Reeves, 2021) (Suarez, 2019) (Duke et al., 2023).

El uso de técnicas diagnósticas ha permitido el manejo eficiente de la infección disminuyendo la frecuencia a < 10 % de muertes postrasplante. Dentro de los factores de riesgo que se incluyen están: la seropositividad ya sea del donante y/o receptor, donantes incompatibles o no relacionados, inmunosupresión intensa y el retraso de la restauración de la inmunidad celular T específica contra el CMV, todo esto contribuye a aumentar el riesgo de reactivación de la infección y morbilidad postrasplante (Tomblyn et al., 2009).

Según establecen (Lopez y Macuyama., (2022) los ensayos utilizados para la medición, cuantificación y funcionalidad de las células T es la citometría de flujo, ELISA o inmunospot (ELISpot) IFN- γ con estimulación in vitro de células mononucleares (PBMC) y péptidos pp65, la medición se realiza en células CD4⁺, CD8⁺ y células NK, varios estudios han demostrado la idoneidad de estos métodos para identificar y predecir la recurrencia y reactivación tardía de la infección por CMV. No obstante, en un paciente con infección en

fase de latencia no es factible el aislamiento del CMV, por lo que se menciona que la prueba de antigenemia pp65 que es uno de los métodos considerados útiles, pero también se considera la medición de anticuerpos pretrasplante uno de los métodos mencionados se basa en la detección a través de la Quimioluminiscencia (CLIA), con este método se puede identificar los anticuerpos anti-CMV hasta 9 meses después de una infección primaria.

Los autores demuestran que la replicación viral de CMV tras un trasplante constituye un riesgo para el receptor por la disminución de la supervivencia del injerto poniendo en riesgo la vida, por lo que es necesario establecer criterios estandarizados del seguimiento pre y postrasplante, pero debe tomarse en cuenta todos los aspectos relacionados con el receptor como edad, comorbilidades, tipo de trasplante y método diagnóstico a ser implementado para prevenir la infección o realizar el seguimiento de la enfermedad ya sea basado en protocolos internacionales o experiencias particulares en cada país.

En Ecuador, de acuerdo al registro oficial GUIA DE EVALUACION DEL POTENCIAL RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL, Resolución 23, Registro Oficial Suplemento 482 de 17-abr.-2015 Estado: Vigente se especifica que a todos los receptores de trasplante debe realizarse la prueba serológica de CMV (IgG e IgM) como parte de su evaluación infectológica, el objetivo principal es establecer el riesgo de desarrollar la enfermedad por CMV post trasplante, también se especifica los tiempos en que debe realizarse la prueba previo al trasplante y si el riesgo es elevado indican el inicio de la profilaxis (INDOT, 2015), esto indica que es la única prueba obligatoria.

Sin embargo, se debe considerar que existen algoritmos determinados con bases experimentales que demuestran que el mejor método para determinar la inmunidad mediada por células se determina mediante los niveles de IFN- γ mediante ELISpot, QuantiFERON ELISA; y que el control del nivel de la viremia se realiza por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o tiempo real (qPCR), pero que lamentablemente por falta de economía no es factible realizarlas (López y Macuyama., 2022).

1.1 Planteamiento del problema

El CMV conocido como Herpes Virus Humano tipo 5, tiene interés clínico por ser una de las causas de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos, en receptores de trasplantes de órganos, en personas con terapias oncológicas, cáncer, neonatos y embarazos (Bawa et al., 2019). En Estados Unidos generalmente presenta una tasa de prevalencia en serología de CMV del 50 % en pacientes postrasplantes que varía según la edad del paciente, lugar de residencia y solvencia económica. En Ecuador el trasplante de órganos de donante cadavérico es el más común con un valor de 82 %, según el reporte del Instituto Nacional de Trasplantes de Órganos y tejidos (INDOT) emitido a finales del 2018 (Bermeo & Quiñonez, 2020).

El grupo de trasplantes italiano ha definido tres elementos claves que deben realizarse para el seguimiento del riesgo postrasplante que es la serología del receptor y donante existiendo un alto riesgo de rechazo entre receptores CMV-seronegativos que reciben órganos de donantes CMV-seropositivos insistiendo así en la importancia de un tamizaje serológico inicial; otro aspecto es el estudio del sistema inmune del receptor como información cuantitativa y funcional de CMV CD4-CD8 producción INF-Gamma, citocinas para ajuste de la terapia profiláctica y finalmente la detección del ARN-CMV como marcador de replicación viral, sin embargo este algoritmo tiene controversia por la determinación de los umbrales o límites que indiquen un riesgo y el aumento del tratamiento profiláctico especialmente por la afectación que puede llegar a tener la respuesta inmune de un paciente inmunosuprimido por el trasplante (Kotton et al., 2018).

A pesar de las referencias dadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la definición de algoritmos diagnósticos y valores de carga viral en la infección de CMV que faciliten la prevención de la enfermedad, sigue siendo controversial y variable debido a factores como edad del receptor, nivel de riesgo, validez y utilidad de los ensayos inmunológicos, introducción de varias técnicas moleculares, todo esto detiene la implementación de estrategias estandarizadas y protocolos profilácticos (Razonable & Humar, 2019).

El establecimiento de criterios y estrategias es fundamental para evitar fracasos en el trasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos, lamentablemente la mayoría de los análisis se basan en la medición serológica de anticuerpos específicos para CMV y no proporcionan una estimación oportuna de la respuesta inmune al no tomar en cuenta la respuesta de memoria de anticuerpos que sea específicas contra el CMV (Deborska-Materkowska et al., 2018). Debido a que los estudios existentes no han sido concluyentes, ha sido relevante realizar una revisión bibliográfica que permita identificar las estrategias preventivas en postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos.

1.2 Justificación

La prevención de la infección por CMV postrasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos es uno de los retos más importantes en pacientes receptores de trasplantes ya que pone en riesgo el éxito de estos, especialmente por el estado de inmunosupresión que los hace susceptibles a desarrollar la infección y promueve una enfermedad tanto a nivel orgánico como sistémico, rechazo del injerto y en casos extremos a daño multiorgánico y muerte (Grossi et al., 2020).

La infección por CMV sigue siendo un obstáculo en receptores de trasplantes. Esta suele ocurrir en el primer año después del trasplante y cuando ocurre puede tener efectos directos e indirectos a corto y largo plazo sobre el paciente. La exposición inmediata o directa es bien conocida y está asociada debido a una alta carga de replicación viral y se manifiesta mediante la infección o enfermedad por CMV. Por otro lado, los efectos indirectos son más difíciles de identificar y resultan de interacciones entre bajas cargas de replicación viral con el sistema inmunológico del paciente (López-Oliva et al., 2017).

En Ecuador, el estudio realizado en el Hospital Luis Vernaza de la ciudad de Guayaquil durante el periodo del 2013 al 2018 en 204 pacientes con antecedentes de trasplantes determinó una serología positiva para CMV IgG en un 53 % y del 25 % para CMV IgM al utilizar la técnica molecular PCR (Bermeo & Quiñonez, 2020), sin embargo, no se menciona si existió una infección postrasplante.

Otro estudio realizado en Colombia determinó que el 5,1 % de los pacientes trasplantados presentaron infección por CMV y el 2,3 % desarrolló la enfermedad, reportando finalmente una tasa de infección de 10,08 casos por 1000 pacientes y 5,88 por 1000 pacientes al año como tasa de desarrollo de la enfermedad (Contreras et al., 2018).

Años atrás donde la vigilancia viral y las estrategias de prevención no estaban aún estandarizadas e implementadas, la incidencia de la infección y enfermedad por CMV era alta entre un 60 % de infección y 30 % de enfermedad, la concordancia serológica de CMV entre donante y receptor, y el uso de anticuerpos anti linfocitarios, se establecieron como importantes factores de riesgo para la enfermedad CMV. Definiendo el riesgo de infección para cada paciente, catalogándolos en pacientes de alto, moderado o bajo riesgo de infección. Esta clasificación se utiliza hasta la actualidad para definir estrategias de prevención (López et al., 2017).

La estandarización de los métodos de detección del CMV para prevención de infecciones postrasplantes es el reto a la que se enfrentan los hospitales, especialmente para definir un umbral-viral, método de seguimiento, dosis y momento de la profilaxis, es por esta razón que fue necesario realizar una investigación bibliográfica para identificar qué metodología o algoritmo de detección debe ser implementado para la identificación oportuna de la infección por CMV y de esta manera prevenir el desarrollo de la enfermedad para un manejo adecuado de trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos (ONT, 2021).

Debido a la ausencia de estudios actualizados sobre la detección de CMV en receptores postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos, el propósito del presente estudio fue analizar los métodos diagnósticos utilizados en la actualidad para la detección de CMV, describir los algoritmos establecidos identificando el virus en receptores postrasplante existentes en publicaciones científicas, emitiendo un nuevo conocimiento que será aporte de gran beneficio en el país, al no haber información acerca del tema propuesto por lo que este estudio se convertirá en una base para una aplicación experimental futura.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cómo contribuye la identificación del Citomegalovirus para prevención de infección postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos?

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Establecer la importancia de la detección de Citomegalovirus como estrategia para prevención de infecciones postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Describir los algoritmos establecidos por los investigadores para la identificación de CMV en pacientes luego del trasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos.
- Detallar los métodos utilizados para la detección de CMV en receptores de trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos como estrategia preventiva y de seguimiento de acuerdo con las investigaciones realizadas.
- Describir el riesgo de infección de paciente postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos de acuerdo con la clasificación como alto, moderado o bajo riesgo de infección.

1.5 Delimitación del estudio

La presente investigación, al ser una revisión bibliográfica narrativa, está basada en la recopilación de artículos científicos publicados entre los años 2017 al 2022 y pertenecientes al ranking Q1 a Q4 de acuerdo con el SCImago Journal & Country Rank (SJR) publicados en la hemeroteca virtual de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Siendo una de las principales limitaciones la ausencia de estudios nacionales que aporten al tema de investigación. Además, en el estudio se evidenció un sesgo relacionado a la prevalencia de infección de CMV de acuerdo con el nivel de industrialización de cada país.

2 MARCO METODOLÓGICO

2.1 Tipo de estudio

El presente estudio fue una revisión bibliográfica de tipo narrativa que abordó la importancia en la detección de CMV como estrategia de prevención de infección postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos. El período de revisión de la literatura correspondió a las publicaciones desde enero del 2017 a diciembre del 2022 debido a que en los registros de base de datos se tomó en cuenta la fecha de publicación del primer artículo relacionado al tema, por lo que en términos de temporalidad se tomó en cuenta al estudio como retrospectivo. En base a la falta de estudios actualizados sobre el tema en el país, se consideró que las fechas de temporalidad para el estudio son factibles tomando en cuenta la bibliografía previamente analizada. En este estudio se analizaron estudios observacionales descriptivos de bases de datos con documentación científica para el análisis del estudio.

2.2 Identificación del campo de estudio

El presente estudio se orientó en las áreas de Inmunología Clínica e Inmunohematología con la finalidad de determinar la importancia de la detección de CMV como estrategia para prevención de infecciones postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos.

2.3 Proceso de revisión bibliográfica

Para la ejecución de la revisión bibliográfica se consideró la metodología de Medina-López, Marín- García, y Alfalla-Luque (2010) (Figura 1).

Figura 1:

Fases del proceso de revisión bibliográfica



Figura 1: Fases del proceso de revisión bibliográfica

Nota: La figura representa las etapas que se deben seguir en el proceso de revisión bibliográfica. Adaptado de una propuesta para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía, por Medina López, C., Alfalla Luque, R. y Marín García, J.A. (2010). <https://doi.org/10.4995/wpom.v1i2.7> (Medina-Lopez et al., 2010).

2.3.1 Selección de las fuentes de información

La elección y compilación de fuentes bibliográficas para el presente estudio usó fuentes de carácter primaria y secundaria. La información primaria se obtuvo de artículos originales y revistas científicas. Las fuentes secundarias se obtuvieron de bases de datos como PubMed, Science Direct, Scielo, Scopus y Springer Journals, sin que sus años de publicación excedan los cinco años desde su publicación en la revista hasta la fecha actual del presente estudio (Tabla 1).

Tabla 1:*Bases de datos*

Bases de Datos	URL	Fuente Bibliográfica
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	Acceso libre
Scielo	https://scielo.org/es/	Acceso libre
Science Direct	https://www.sciencedirect.com/	Hemeroteca virtual PUCE
Scopus	https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic	Hemeroteca virtual PUCE
Springer Journals	https://springerlink.puce.elogim.com/	Hemeroteca virtual PUCE

2.3.2 Búsqueda bibliográfica

Los artículos científicos que se identificaron para el presente estudio poseen criterios de inclusión y exclusión facilitando así con la búsqueda de la información.

Criterios de inclusión:

- Título/tema: Artículos relacionados con CMV, postrasplante, trasplantes, órganos sólidos, algoritmos, hematopoyéticos, antigenemia, terapia preventiva, determinación, diagnóstico e infección.
- Idioma: español e inglés.
- Temporalidad: 5 años.
- Población: Pacientes que presenten infección postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos
- Tipo de estudios: Observacionales, transversales, cohorte, retrospectivos o prospectivos.
- Índice de calidad: SJR (SCImago Journal & Country Rank): Q1, Q2, Q3, Q4.

Criterios de exclusión:

- Artículos de opinión

- Artículos que presenten casos únicos
- Estudios con tiempo de seguimiento inferiores a 1 mes
- Artículos no relacionados a métodos utilizados para la detección de CMV en receptores de trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos.

2.3.3 Estrategias de búsqueda

Se identificaron conceptos relevantes e importantes según la pregunta de investigación para realizar búsquedas bibliográficas en las bases de datos.

Las búsquedas en la base de datos se realizaron utilizando palabras clave que definen los criterios de búsqueda del estudio empleando términos MeSH (Medical Subject Headings) y Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), así como sinónimos y abreviaturas. Los términos que se utilizan en la búsqueda se tallan en la Tabla 2.

Tabla 2:

Términos de búsqueda

MESH	DESC
Citomegalovirus	Citomegalovirus
Post	Después
Trasplant	Trasplante
Solid organ	Órgano sólido
Diagnostic	Diagnóstico
Infection	Infeción
Prevention strategies	Estrategias de prevención
Algorithm	Algoritmo
Viral load	Carga viral
Treatment	Tratamiento
Hematopoietic	Hematopoyético

Finalmente, para la sintaxis y relación de términos se colocará operadores booleanos (AND, OR y NOT) y truncamiento, facilitando la búsqueda de la información.

2.3.4 Registro de estrategias de búsqueda y selección

Se realizó el registro de estrategias de búsqueda y selección mediante datos obtenidos de artículos que cumplieron criterios de inclusión, tomando en cuenta el diagrama de flujo de la Figura 1. Toda la información recolectada se la registró en una matriz. A continuación, se detalla la estrategia utilizada:

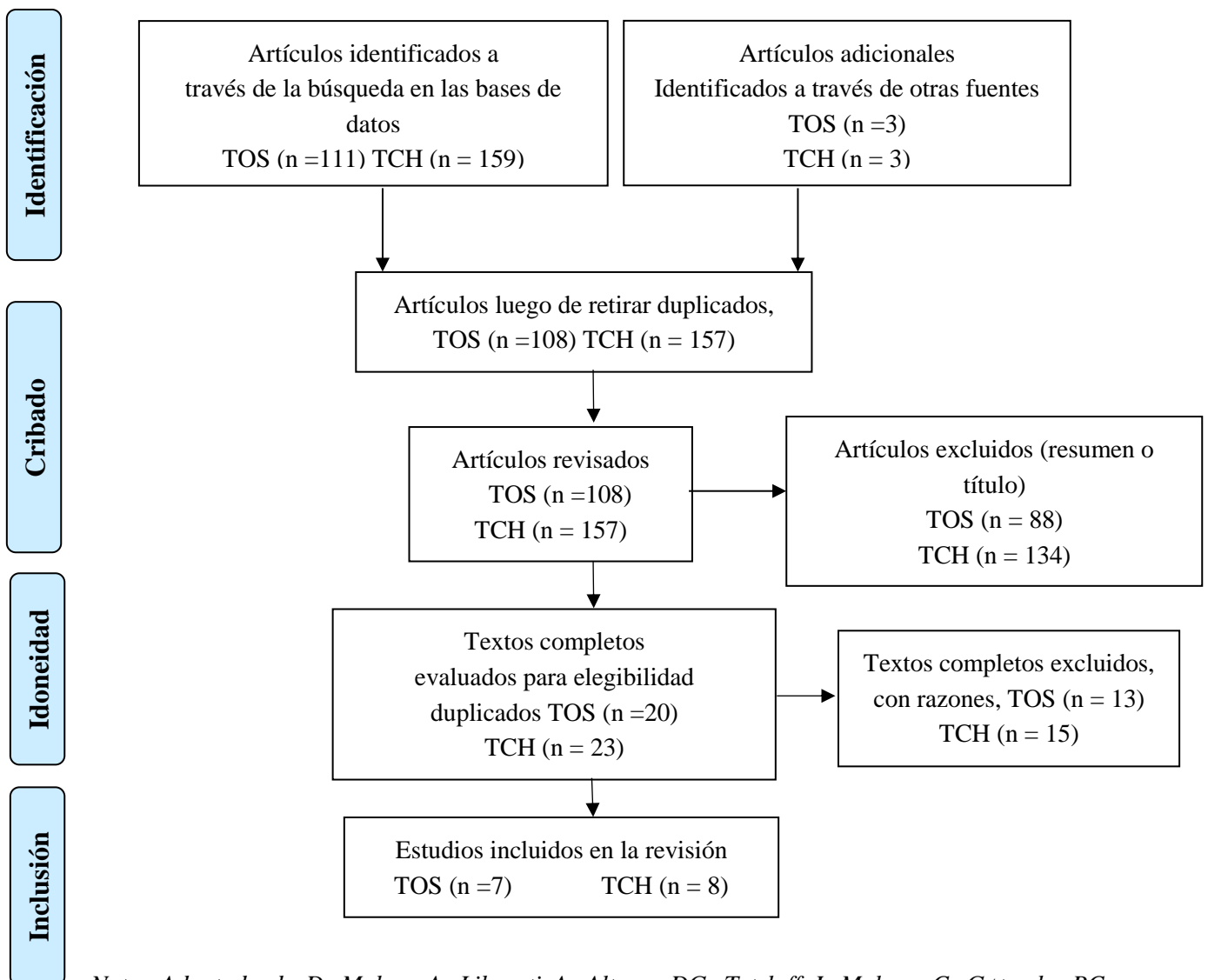
- Determinación de los criterios de inclusión y de exclusión.
- Aplicación de las bases de datos seleccionadas.
- Ingreso de datos de los artículos a la herramienta Mendeley.
- Descarte de artículos duplicados.
- Recaudación de artículos eliminados por título y resumen.
- Lectura analítica.
- Eliminación de artículos que no cumplen con los criterios de inclusión propuestos.
- Determinación de factores de impacto con SCImago Journal and Country Rank (SJR).
- Estudio de la información recuperada.
- Interpretación de resultados y discusión, conclusiones y recomendaciones.

3 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1 Criterios de búsqueda:

En la presente investigación, se tomó en cuenta el diagrama de flujo Moher colocado en la Figura 2 para la selección de puntos claves.

Figura 2:
Diagrama de selección de información



Nota: Adaptado de D. Moher, A. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. (2009) Declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones de atención médica: explicación y elaboración. PLoS Med 6 (7): e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.

Fase de identificación: Para establecer los artículos que tengan relación con el tema presentado se utilizó una matriz de estrategia de búsqueda (Anexo 1), la cual contenía las diferentes combinaciones de los términos MeSH y DeCS. Para la determinación de la información principal se consideró aspectos primordiales como la fuente de procedencia, la cantidad de artículos en fase de identificación, y el número de los artículos eliminados por duplicados (Anexo 2).

Fase de cribaje: Durante esta etapa se realizó una matriz a través de la cual se procedió a la eliminación los artículos que no lograron satisfacer los criterios para su elección, para realizar esto se analizó el título de cada artículo y su resumen. La literatura que no cumplió con los criterios de selección se ingresó a la matriz de artículos descartados (Anexo 4).

3.2 Pasos de depuración y selección de la información

La información recuperada se procesó al final de la búsqueda sistemática con la asistencia del director bibliográfico de Mendeley, que registro las referencias bibliográficas y retención de un número suficiente de artículos completos, permitiendo la depuración de la información. Los artículos descargados se evaluaron utilizando la lista de verificación STROBE (Anexo 3). Los trabajos de investigación que cumplieron con los criterios de inclusión fueron seleccionados y luego leídos en su totalidad por los investigadores. Los trabajos de investigación que cumplían las condiciones se colocaron en la matriz de almacenamiento de artículos seleccionados (Anexo 5).

Para analizar los datos recopilados de diferentes bases de datos se realizó una lectura crítica de la información. Hubo diferencias en el análisis, por lo que los investigadores llegaron a un acuerdo. Se utilizaron fichas de revisión bibliográfica donde se colocaron los artículos de recolección final (Anexo 6). La elaboración de la revisión bibliográfica narrativa se realizó de acuerdo con los lineamientos y formularios de la Unidad de Titulación de la Carrera de Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador para la elaboración de un documento académico. Este escrito demostró los resultados obtenidos a partir de los datos recopilados, que corresponden a los objetivos planteados al inicio del estudio.

3.3 Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

La presente investigación permitió identificar 15 publicaciones que tratan sobre la determinación de CMV como estrategia de prevención postrasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos. Los artículos seleccionados fueron de los años 2017-2022, publicados en las revistas en el primer cuartil Q1 *Open Forum Infectious Diseases*, *American Journal of Transplantation*, *Journal of Clinical Virology*, *Front Cell Infect Microbiol*, *Haematologica*, *Journal of Clinical Virology*, *The Journal of Infectious Diseases*; en el segundo cuartil Q2 *BMC Infectious Diseases*, *Pediatric Transplantation*, *Transplant Infectious Disease*, *Bone marrow transplantation*; y en el tercer cuartil Q3 *Brazilian Journal of Nephrology* y *Hematology transfusion and cell therapy*. (Tabla 3).

En cuanto al idioma de los 15 artículos seleccionados, su publicación fue en idioma inglés, no se encontró ningún artículo en idioma español, en cuanto a localización geográfica no se halló ninguna publicación realizada sobre el tema en el territorio ecuatoriano, de igual manera los artículos seleccionados exhiben una distribución geográfica amplia.

Tabla 3:

Citomegalovirus postrasplante en órganos sólidos y hematopoyéticos en artículos científicos 2017-2022

Referencia	Revista	Cuartil	Idioma	Tipo de trasplante
La, Y., et al (2019)	BMC Infectious Diseases	Q2	Inglés	Órganos sólidos
Ganapathi, L., et al (2019)	Pediatric Transplantation	Q2	Inglés	Órganos sólidos
Avery, R., et al (2018)	Transplant Infectious Disease	Q2	Inglés	Órganos sólidos/hematopoyéticos
Kirisri, S., et al (2021)	Open Forum Infectious Diseases	Q1	Inglés	Órganos sólidos
Lockridge, J., et al (2020)	American Journal of Transplantation	Q1	Inglés	Órganos sólidos
Ju, C., et al (2022)	BMC Infectious Diseases	Q2	Inglés	Órganos sólidos
Caurio, C., et al (2021)	Brazilian Journal of Nephrology	Q3	Inglés	Órganos sólidos
Jiwon et al., (2017)	Journal of Clinical Virology	Q1	Inglés	Hematopoyéticos
Xia et al., (2022)	Front Cell Infect Microbiol	Q1	Inglés	Hematopoyéticos
Krawczyk et al., (2018)	Journal of Clinical Virology	Q1	Inglés	Hematopoyéticos

continúa....

continúa....

Referencia	Revista	Cuartil	Idioma	Tipo de trasplante
Wagner et al., (2021)	Haematologica	Q1	Inglés	Hematopoyéticos
Eberhardt et al., (2023)	Bone marrow transplantation	Q2	Inglés	Hematopoyéticos
Dias et al., (2020)	Hematology transfusion and cell therapy	Q3	Inglés	Hematopoyéticos
Stern et al., (2021)	The Journal of Infectious Diseases	Q1	Ingles	Hematopoyéticos
Haddad et al., (2019),	The Journal of Infectious Diseases	Q1	Ingles	Hematopoyéticos

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

4.1.1 Tipos de estudios y selección de población

El análisis y la revisión de los artículos seleccionados permitió identificar que los autores incluyen en sus estudios variables como receptores y donantes de órganos sólidos (TOS) con o sin infección de CMV y su relación con las diferentes variables como edad, estados serológico de CMV y tipo de órgano trasplantado. Los estudios incluidos en esta revisión fueron retrospectivos, prospectivos y de cohorte, todos basados en la investigación de protocolos para prevenir o dar seguimiento a receptores TOS de la infección por CMV como se detalla a continuación:

El artículo científico de La, Y., *et al* (2019), fue un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en Seúl, Corea del Sur. Los autores dividieron a la población en dos grupos uno compuesto por 2184 receptores TOS y el otro de 3015 donantes sanos, todos fueron sometidos a tamizaje serológico para anti-CMV antes de la donación de órganos. También identificaron si los órganos trasplantados provenían de donantes vivos o fallecidos y finalmente los autores incluyeron variables como el género, la edad al momento de la prueba, títulos de IgG anti-CMV y el tipo de órgano trasplantado.

Por otro lado, Caurio, C., *et al* (2021), realizaron un estudio de investigación de cohorte observacional pero prospectivo en un centro de trasplante de riñón en Brasil. Los criterios de inclusión en esta investigación fue la edad siendo considerados únicamente pacientes mayores de 18 años remitidos para trasplante renal a diferencia de La, Y., *et al* (2019) que enfocaron su análisis en TOS en general. Los autores analizaron 232 muestras de 30 pacientes con antigenemia y ensayo interno de qPCR, con seguimiento semanal durante tres meses postrasplante esquema diferente al planteado por La, Y., *et al* (2019). Además, recopilaron datos médicos y demográficos de los pacientes participantes del estudio,

incluyendo las variables de enfermedades subyacentes, terapia de inducción postrasplante de riñón, régimen de inmunosupresión y serología para CMV de donantes y receptores.

El estudio de Ganapathi, L., *et al* (2019) difiere de los dos anteriores por ser retrospectivo y de revisión de historias clínicas de los receptores de TOS entre los años 2009 y 2014 del Boston Children's Hospital ubicado en Estados Unidos, analizaron un total de 141 y 109 pacientes de periodos pre y postintervención, respectivamente y los órganos trasplantados fueron riñón, pulmón, hígado, corazón, intestino y multivisceral. Las características demográficas consideradas fueron la edad del paciente, género, estado de riesgo de CMV, tipo de injerto o la cantidad de trasplantes que tuvieron durante el período de estudio variables diferentes al estudio de La, Y., *et al* (2019) y Caurio, C., *et al* (2021).

Kirisri, S., *et al* (2021), también realizaron un estudio retrospectivo dentro de los años 2017 y 2018, en 362 adultos receptores de trasplante de riñón (TR) mayores de 18 años. Similar al estudio de Ganapathi, L., *et al* (2019) revisaron el historial clínico de cada paciente extrayendo las características clínicas, factores de riesgo y resultados de diagnósticos de CMV. La población de estudio estuvo conformada por 340 receptores TR seropositivos para CMV, las variables incluidas fueron la edad, sexo, el índice de masa corporal y el tiempo quirúrgico del receptor.

El estudio de cohorte retrospectivo de Ju, C., *et al* (2022), por su parte analizaron un total de 308 pacientes sometidos a trasplante de pulmón y/o corazón, recopilando los datos clínicos de cuatro centros de trasplantes de China entre enero de 2015 y octubre del 2020. Los criterios de inclusión elegidos fueron ser mayores de 18 años, haber tenido trasplante de pulmón simple o doble, trasplante de corazón o trasplante de ambos órganos. Dentro de los criterios de exclusión están los pacientes con datos con historial clínico incompleto inconcluso o por seguimiento no efectivo.

Avery, R., *et al* (2018), por otro lado, a diferencia de los autores mencionados anteriormente realizaron un estudio de Prevención de Infecciones de Trasplantes de Órganos (OTIP) de cohorte prospectivo dando seguimiento a pacientes por 30 meses durante el 2006 al 2011 en 6 centros académicos de trasplantes diferentes de Estados Unidos. Se incluyeron 293 receptores de trasplantes de pulmón de cinco centros; incluyeron en su estudio variables

como edad, género, infecciones por CMV, enfermedad invasiva de tejidos, recurrencias de enfermedad e incidencia del CMV.

En cambio Lockridge, J., *et al* (2020), en su estudio propusieron una estrategia de prevención del CMV antes del trasplante mediante la comparación entre donantes y receptores de riñón fallecidos debido a la infección por CMV y diagnosticados por detección serológica, en esta investigación participaron tres instituciones relacionadas con trasplantes: la Organización de obtención de órganos (OPO) y sus tres centros de trasplante de riñón, la Universidad de Ciencias y Salud de Oregón, Portland, VA, y Legacy Good Samaritan quienes pusieron en práctica un protocolo de compatibilidad de CMV incorporando 577 pacientes con trasplante de riñón consecutivos de donantes fallecidos. Dentro de las características demográficas incluidas en el estudio están la edad, la etnia, número de trasplantes, grupo sanguíneo y el cálculo de la cantidad de anticuerpos producidos contra el virus CMV (Tabla 4).

Tabla 4:*Población analizada en infección de citomegalovirus postrasplante de órganos sólidos*

Autor/es	Título	País de Estudio	Población	Tipo de estudio	Variables estudiadas
La, Y., <i>et al</i> (2019)	Seroprevalencia y títulos de citomegalovirus humano en receptores de trasplantes de órganos sólidos y donantes de trasplantes en Seúl, Corea del Sur	Seúl, Corea del Sur	Estratificaron la cohorte total de 5199 en dos grupos de 2184 receptores TOS y 3015 donantes sanos de trasplantes.	Cohorte Retrospectivo	Género, edad, títulos IgG anti-CMV, órganos transplantados, seroprevalencia, receptores TOS, donantes sanos.
Ganapathi, L., <i>et al</i> (2019)	Impact of standardized protocols for cytomegalovirus disease prevention in pediatric solid organ transplant recipients. Pediatric transplantation	Estados Unidos	Analizaron un total de 250 pacientes, 141 de periodo preintervención y 109 de postintervención.	Retrospectivo	Género, edad, estado de riesgo, ADNemia por CMV, enfermedad por CMV, protocolos estandarizados, órgano sólido a trasplantar, sistema inmunológico del donante y receptor
Avery, R., <i>et al</i> (2018)	Infecciones por citomegalovirus en receptores de trasplante de células hematopoyéticas y de pulmón en el Estudio de prevención y detección de infecciones de trasplante de órganos: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de varios años	Estados Unidos	Integraron 737 pacientes de 6 centros académicos, 293 receptores de TP y 444 receptores de TCH.	Cohorte prospectivo	Género, edad, raza caucásica, enfermedades base, infección por CMV, enfermedad invasiva de tejidos, recurrencias de enfermedad por CMV.
Kirisri, S., <i>et al</i> (2021)	Predictors of CMV Infection in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients: Impact of Pretransplant CMV-Specific Humoral Immunity.	Estados Unidos	340 receptores de TR, donde el 37% fueron mujeres y 63% hombres. Clasificaron al 7,1% de pacientes con CHI pretrasplante bajo y el 92,9% con CHI alto.	Retrospectivo	Edad, sexo, edad media del donante, recepción de un aloinjerto de donante fallecido y la inmunidad humoral específica para CMV.

...continua

...continua

Autor/es	Título	País de Estudio	Población	Tipo de estudio	Variables estudiadas
Lockridge, J., <i>et al</i> (2020)	Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates.	Estados Unidos	Se incorporaron 577 pacientes con TR. Se dividieron en dos grupos, 269 fueron trasplantados en el periodo PRE y 308 en el período POST a la implementación del protocolo de compatibilidad para CMV.	Retrospectivo	Edad, etnia, número de trasplantes, grupo sanguíneo y títulos IgG anti-CMV.
Ju, C., <i>et al</i> (2022)	Cytomegalovirus seroprevalence, infection, and disease in Chinese thoracic organ transplant recipients: a retrospective cohort study.	China	Tomaron en cuenta un total de 308 pacientes sometidos a trasplante de pulmón y/o corazón.	Cohorte retrospectivo	Edad de donante y receptor, CMV IgG serológico y cargas de ADN, tipo de trasplante.
Caurio, C., <i>et al</i> (2021)	Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients.	Brasil	Se analizaron 232 muestras de 30 pacientes mayores de 18 años remitidos para TR.	Cohorte prospectivo	Terapia de inducción postrasplante de riñón, régimen de inmunosupresión y serología para CMV de donantes y receptores.

4.1.2 Algoritmos establecidos para la identificación de CMV en pacientes TOS.

El trasplante de TOS es comúnmente la última opción de tratamiento para combatir enfermedades catastróficas en etapa terminal. En la actualidad, el número de trasplantes de órganos sólidos está proliferando de forma acelerada según el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, no obstante, la infección por CMV postrasplante está relacionada estrechamente con la morbilidad y mortalidad en los receptores, adicionalmente esta tiene efectos indirectos en los aloinjertos que conllevan a resultados desfavorables como la disfunción crónica del órgano trasplantado. (Avery, R., *et al.*, 2018). Por lo anteriormente mencionado, para la prevención y monitoreo de la infección por CMV se han implementado diversos algoritmos tanto para la detección inmunológico, viral como para el tratamiento los que son detallados a continuación:

La, Y., *et al* (2019) describen en su estudio que los receptores elegidos para trasplante TOS fueron tamizados para la presencia de anti-IgG CMV dentro de los tres meses previos al trasplante (pretrasplante). Los resultados obtenidos por los investigadores determinaron que los niveles de positividad más elevados fueron en receptores ≥ 31 años y en donantes sanos fue ≥ 61 años otro aspecto establecido fue que la tasa de positividad de CMV es elevada en el grupo etario ≥ 40 años que recibieron cualquiera de los cuatro órganos trasplantados (riñón, pulmón, hígado y corazón) determinando así que la edad constituía un factor en la presencia de CMV, pero no estaba como factor predisponente de la infección. A pesar de las limitaciones de este estudio que fue la inclusión de otras variables como comorbilidades e inmunosupresión los autores consideran que es un buen aporte para enfatizar que la detección serológica de CMV en donantes y receptores ofrece una importante información para la prevención de CMV y debería ser el inicio del algoritmo a ser establecido.

En cambio, Ganapathi, L., *et al* (2019) desarrollaron protocolos estandarizados fundamentados en evidencias científicas para la prevención de enfermedad o infección por CMV de esta manera pusieron en práctica el algoritmo diagnóstico en tres categorías:

- a. Profilaxis previa al trasplante esto se aplicaba antes de la propuesta de los protocolos estandarizados para posteriormente proponer el siguiente esquema:

- b. tamizaje serológico previo al trasplante para determinar el estado serológico del posible receptor mediante cultivo o detección de anti-IgG CMV.
- c. Clasificación del riesgo postrasplante dependiendo de los resultados serológicos obtenidos para el donador y receptor denominándoles de acuerdo con la positividad o negatividad en el resultado obtenido en las pruebas de detección de anti-IgG CMV en: alto riesgo (R-/D+), bajo riesgo (D-/R-) y como riesgo intermedio (R+/D-).

Con estos criterios se decidió la profilaxis y se incluyeron al tamizaje serológico previo al TOS como una herramienta fundamental para la prevención de la infección por CMV al igual que La, Y., *et al* (2019), pero Ganapathi, L., *et al* (2019) si incluyeron otros parámetros de estudio como se detalló anteriormente.

Por último, los autores propusieron el seguimiento de los receptores que desarrollaron infección por CMV con pruebas PCR y con monitoreo de la ADNemia mediante el ensayo de inmunofluorescencia del antígeno pp65 del CMV, concluyendo que es importante el análisis de resultados de los períodos pre y post trasplante y la estandarización de los protocolos para evitar y controlar la enfermedad por CMV.

El estudio de cohortes multicéntrico de Avery, R., *et al* (2018), a diferencia de los estudios anteriormente mencionados, realizaron la evaluación clínica a los receptores de TOS cada semana desde la admisión al trasplante y durante la hospitalización. Luego del alta los pacientes fueron contactados mediante vía telefónica cada semana durante los primeros tres meses posteriores al trasplante, y después cada mes por dos años y medio para prevenir o controlar la infección por CMV.

El algoritmo aplicado estuvo basado en el estándar de ensayos clínicos que se encontraba en uso en el momento del estudio y consistía en exámenes histológicos, de inmunohistoquímica en biopsia de tejido y cultivos de vial Shell para CMV, definieron la viremia de CMV mediante pruebas de PCR o la prueba de antigenemia pp65. Los autores evidenciaron que los protocolos actuales de prevención del CMV dan como resultado una baja incidencia de la enfermedad en el trasplante de pulmón, pero destacan que las diferencias en la respuesta inmunológica del huésped y los problemas en las estrategias de prevención antiviral ocasionan que la viremia del CMV progrese tanto en donantes como

receptores. Por lo que los autores sugieren que las pruebas de prevención y seguimiento son necesarias para el control y éxito del trasplante criterio que concuerda con los autores La, Y., *et al* (2019); Ganapathi, L., *et al* (2019).

En la investigación realizada por Kirisri, S., *et al* (2021) los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la sintomatología clínica en asintomáticos y aquellos con enfermedad por CMV acompañado de signos y síntomas además esta última fue clasificada como síndrome cuando presentaban fiebre, malestar general, leucopenia o trombocitopenia o enfermedad por CMV invasiva a tejidos como el gastrointestinal, neumonitis y hepatitis. Todos los receptores fueron sometidos a pruebas de IgG anti-CMV y la infección fue definida como la presencia de ADN-CMV en plasma independientemente de los síntomas.

En los receptores que recibieron terapia de inducción o profilaxis para CMV o que fueron clínicamente detectados con infección por CMV realizaron el monitoreo mediante pruebas cuantitativas qPCR. Los autores llegaron a la conclusión de que la determinación previa al trasplante de la respuesta humoral y la titulación de los anticuerpos es necesario para identificar aquellos pacientes con riesgo de infección postrasplante estrategia similar a las investigaciones descritas anteriormente.

A pesar de que el estudio de Ju, C. *et al.*, (2022) fue realizado en población cadavérica los análisis permitieron determinar la necesidad de realizar pruebas moleculares para seguimiento de los receptores TOS. Luego de obtener los permisos de los familiares de donantes con muerte cerebral o cardíaca, un día antes del trasplante midieron la carga viral de CMV con muestras de sangre periférica a través de la prueba molecular de qPCR, excluyendo de la obtención de órganos a los donantes con carga viral de CMV > 500 UI/ml.

La vigilancia de los receptores la realizaron a través de la medición de la carga viral de CMV de forma semanal mediante la prueba de qPCR, desde el inicio del trasplante hasta 60 días postrasplante y luego de forma mensual hasta seis meses y finalmente cada 1,5 a 2 meses durante un año. Por otro lado, para el diagnóstico definitivo de enfermedad por CMV invasiva de tejido lo realizaron igual que Avery, R., *et al* (2018), mediante inmunohistoquímica en biopsias. Los autores llegaron a la conclusión que la viremia y la enfermedad por CMV son muy frecuentes en receptores TOS pero que la profilaxis universal

posterior al alta juega un rol muy importante que beneficia a los pacientes al reducir la incidencia de la enfermedad por CMV sumado a la prevención y monitoreo de la infección conclusión que afirma lo expuesto en los estudios de La, Y., *et al* (2019); Ganapathi, L., *et al* (2019); Kirisri, S., *et al* (2021) y Avery, R., *et al* (2018).

Lockridge, J., *et al* (2020), por su parte implementaron un protocolo de serocompatibilidad de CMV diferente al propuesto por Ganapathi, L., *et al* (2019) así si existía un donante seropositivo y receptor seronegativo o viceversa se excluían de la prueba de compatibilidad para CMV, estableciéndose que los donantes seropositivos fueron asignados a receptores positivos y de la misma manera con seronegativos, esta clasificación demostró una reducción significativa en D+/R- de alto riesgo y un aumento en trasplantes de bajo riesgo en D-/R-, esto demostró que la serocompatibilidad de CMV en trasplantes de riñón y páncreas es un método de prevención de CMV.

Los autores también mencionaron que la implementación de este protocolo optimizaría los resultados en trasplante renal, esto afirma que debe realizarse las pruebas de microtoxicidad y las serológicas IgG anti-CMV previas y posteriores al trasplante de TOS, similar a los estudios de Ju, C. *et al.*, (2022); La, Y., *et al* (2019); Ganapathi, L., *et al* (2019) y Kirisri, S., *et al* (2021). Adicionalmente, los autores concluyeron que con la inclusión de esta política de serocompatibilidad de CMV es posible reducir de forma significativa los trasplantes en los receptores de alto riesgo y lograr un ascenso en los receptores de bajo riesgo, sin afectar negativamente las tasas de trasplante y promover una baja inversión económica y reducción en la dosificación de profilaxis ya que, los D-R- de bajo riesgo no requieren prevención específica para CMV porque sus efectos adversos y los costos de los fármacos superan el beneficio terapéutico.

Contrario al estudio de Lockridge, J., *et al* (2020), Caurio, C., *et al* (2021), propusieron establecer un umbral para el comienzo del tratamiento preventivo de CMV mediante el monitoreo postrasplante cada semana por tres meses en pacientes con trasplante renal con riesgo de infección o enfermedad por CMV. El monitoreo se realizó mediante pruebas para la detección viral como son las cuantitativas en qPCR de CMV, y pruebas de antigenemia CMV Pp65. Los pacientes recibieron terapia anti-CMV cuanto obtuvieron resultados de antigenemia, con un umbral de 10 células/ 10^5 leucocitos.

Los autores al realizar las pruebas estadísticas de correlación determinaron que las dos pruebas diagnósticas utilizadas mostraron una relación y sensibilidad óptima, sin embargo, recomendaron que los resultados deben ser analizados y establecer un umbral que evite tratamientos innecesarios y eleve el costo de las intervenciones, así como encontrar uno que pueda ser extrapolado a las poblaciones de receptores con diferentes niveles de riesgo (Tabla 5).

El análisis de los artículos científicos determinó que todos los autores utilizan diversos algoritmos de seguimiento en receptores de TOS dependiendo de la clasificación variables de riesgo, pre y postrasplante y estado del paciente. La detección serológica específica para CMV es la mayormente implementada y sugerida en todos los estudios, así como la clasificación por riesgo y el seguimiento de la ADNemia.

La valoración de las diversas pruebas diagnósticas como la qPCR y la antigenemia pp65 CMV apoyan que la medición de la respuesta inmune humoral y celular es necesaria para prevenir y evaluar la infección por CMV previo o postrasplante.

Tabla 5:*Algoritmos descritos por los autores de los estudios analizados*

Autor/es	Título	Algoritmos
La, Y., <i>et al</i> (2019)	Human cytomegalovirus seroprevalence and titres in solid organ transplant recipients and transplant donors in Seoul, South Korea	Criterios de exclusión 488 pacientes lactantes < 1 año, receptores TOS con TCH antes/ después del TOS o el trasplante o el trasplante de varios órganos o individuos con VIH. Estimación de IgG anti-CMV en receptores TOS y donantes sanos pretrasplante y 90 días consecutivos al TOS. Conclusión: El estado serológico de CMV pretrasplante es un factor primordial que alerta la presencia de CMV postrasplante.
Ganapathi, L., <i>et al</i> (2019)	Impact of standardized protocols for cytomegalovirus disease prevention in pediatric solid organ transplant recipients	Criterios de exclusión pacientes con más de un trasplante consecutivo dentro del período de tiempo del estudio. Pacientes muertos o perdidos durante el seguimiento antes del año. Desarrollo de protocolos estandarizados con cribado previo al TOS, estratificación del riesgo, aumenta el diagnóstico y el tratamiento de la ADNemia asintomática por CMV.
Avery, R., <i>et al</i> (2018),	Cytomegalovirus Infections in Lung and Hematopoietic Cell Transplant Recipients in the Organ Transplant Infection Prevention and Detection (OTIP) Study: a Multi-Year, Multi-Center Prospective Cohort Study	El estudio no incluyó criterios de exclusión. Evaluación clínica semanal pretrasplante. Postrasplante con el alta seguimiento por teléfono semanal. Inmunohistoquímica en biopsia de tejido y cultivos. Monitoreo de carga viral de CMV con PCR o antigenemia CMV Pp65. Conclusión: Las estrategias actuales de prevención del CMV dan baja incidencia de enfermedad invasiva del tejido en el TP como en el TCH. Las diferencias en tiempo hasta el CMV y las recurrencias de viremia se basan en la inmunología del huésped.
Kirisri, S., <i>et al</i> (2021)	Predictors of CMV Infection in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients: Impact of Pretransplant CMV-Specific Humoral Immunity	Criterios de exclusión receptores TR < 18 años o R- para CMV. Monitoreo con qPCR para detección de CMV. Sólo los pacientes con ATG recibieron ganciclovir para la profilaxis anti-CMV por 90 días. Midieron la CHI pretrasplante con ELISA con tecnología ELFA. Conclusión: La CHI para CMV pretrasplante baja se vincula de forma independiente con infección por CMV postrasplante en R+ TR para CMV.

...continua

...continua

Autor/es	Título	Algoritmos
Ju, C., <i>et al</i> (2022)	Cytomegalovirus seroprevalence, infection, and disease in Chinese thoracic organ transplant recipients: a retrospective cohort study	Criterios de exclusión: < 18 años y pacientes con historial incompleto o pérdida de seguimiento, donantes con carga viral CMV > 500 UI/ml. Recopilación consentimientos informados de los donantes. Preextracción de órganos, medición carga viral de CMV con qPCR. Esquema inmunosupresor a los 0, 3, 6 meses y anual postrasplante. Dx de enfermedad por CMV invasiva de tejido con inmunohistoquímica en biopsias. Conclusión: La viremia y enfermedad por CMV son frecuentes en receptores TOS, la profilaxis universal posterior al alta reduce la incidencia de enfermedad.
Lockridge, J., <i>et al</i> (2020)	Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates	Criterios de exclusión: R- con D+ fallecido, R+ con D- fallecido. Implementación de protocolo de compatibilidad de CMV para grupos de cohorte PRE y POSTpolítica. En ambas cohortes se aplicó cPRA. Se incorporó al protocolo TR sin compatibilidad de antígeno, receptores con cPRA > 50 %, TR combinado con trasplante adicional del mismo órgano sólido u otro. Conclusión: Con la política de compatibilidad se reducen los receptores de alto riesgo, conlleva beneficio económico y reducción en la dosificación de profilaxis anti-CMV.
Caurio, C., <i>et al</i> (2021)	Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients	Criterios de exclusión: Pacientes que no firmaron Consentimiento Libre e Informado. Monitoreo semanal por 3 meses postrasplante a la cohorte de TR con pruebas qPCR y antigenemia Pp65 y comparación de resultados. Conclusión: Ambos métodos muestran concordancia justa. La qPCR es un método más preciso para determinar la ADNemia del CMV por entregar resultados positivos semanas antes.

4.1.3 Métodos utilizados para la detección de CMV en receptores de trasplantes de órganos sólidos.

La detección del CMV es indicativo de infección primaria o de reactivación especialmente en individuos inmunocomprometidos como son aquellos que se sometieron a trasplante y ocasiona morbilidad y mortalidad, por tal motivo es necesario identificar la presencia del CMV en receptores de órganos sólidos (TOS) ya que se los ha asociado con mayor mortalidad (Pickering et al., 2021). El análisis de los métodos utilizados a través de artículos científicos es importante para comprender la dinámica inmune y su aporte para empezar una terapia ya sea preventiva o de seguimiento y los riesgos que puede ocasionar para el receptor. A continuación, se narra lo realizado por los autores:

La, Y., et al (2019), enfatizan en su estudio que para el seguimiento *inmunológico* emplearon el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima ELISA para medición de la inmunoglobulina IgG anti-CMV, método eficaz para llevar a cabo un seguimiento de la seroprevalencia del CMV. Cada muestra de suero de los receptores TOS y de los donantes fue sometida a prueba cuantitativa para medir sus anticuerpos IgG determinando como positivos a valores $\geq 6,4$ aU/mL, equívocos con < 6 aU/mL y negativos con un valor de <4 aU/mL.

Para el análisis *virológico* los autores basaron su decisión en la capacidad del ADN genómico del CMV de incorporarse en el cromosoma de los receptores TOS y de cambiar de estado latente a activo provocando su capacidad replicativa temporal o sostenida de CMV utilizando pruebas de PCR y pp65.

Caurio, C., et al (2021), similar La, Y., et al (2019), monitorearon a los pacientes con riesgo de infección por CMV con pruebas diagnósticas destinadas a una detección temprana de la infección por CMV que incluyen: un control de pruebas de laboratorio, serológicas de anti-IgG CMV, antigenemia Pp65 CMV, pruebas de qPCR como predictivos de resultados de antigenemia por CMV.

El propósito de los autores fue establecer un umbral para iniciar la terapia anti-CMV y fue definido como una antigenemia de 10 células/10⁵ leucocitos y para el control *virológico* aplicaron pruebas cuantitativas qPCR, cuyos resultados variaron de Log 2,79 UI/mL a Log 3,97 UI/mL.

En cambio, el estudio de Ganapathi, L., et al (2019), se diferenció de las investigaciones de La, Y., *et al* (2019) y Caurio, C., et al (2021) ya que evaluaron la condición de portador de CMV mediante pruebas de cultivo (Shell vial orina/saliva) en los pacientes <18 años y realizaron la prueba serológica de anti-IgG en >18 años, también detectaron ADNemia a través del antígeno CMV pp65 mediante pruebas de inmunofluorescencia y conteo de células coloreadas (positivas).

Avery, R., et al (2018), por su parte monitorearon la carga viral de CMV mediante pruebas de PCR cuantitativas y los resultados se expresaron en copias de ADN/mL, pero el inconveniente fue que la prueba no fue estandarizada en los centros incluidos en el estudio. Para las pruebas *virológicas* también utilizaron ensayos de antigenemia pp65 y al igual que Ganapathi, L., et al (2019), incluyeron cultivos de vial Shell para CMV en lavado bronquial.

Por otro lado, Kirisri, S., et al (2021), para las pruebas *virológicas* monitorearon la carga viral utilizando el método de qPCR del CMV. El límite inferior de cuantificación de la carga de ADN fue <137 UI/mL, midiendo así la incidencia de infección por CMV en receptores seropositivos. Para el seguimiento *inmunológico* midieron los anti-IgG CMV con inmunoensayo fluorescente ligado a enzimas VIDAS, basado en la tecnología ELFA interpretando como positiva un valor ≥ 6 AU/mL, equívoca con 4-5 AU/mL o negativa con < 4 AU/mL, valores similares a los propuestos en la investigación de La, Y., et al (2019). Pero en este estudio los autores definieron que títulos de IgG anti-CMV < 20 AU/mL deben ser considerados de bajo riesgo y los de valor ≥ 20 AU/mL como de alto riesgo para adquirir la infección o enfermedad por CMV.

Lockridge, J., *et al* (2020) diferente a los autores mencionados anteriormente realizaron a cada receptor de las cohortes PRE y POST trasplante pruebas de serocompatibilidad de CMV anti-IgG CMV, y posteriormente aplicaron pruebas de microlinfocitotoxicidad de Terasaki (cPRA) los resultados fueron reportados en porcentaje de reactividad entre el suero

del receptor y las células del panel de donantes. Otro aspecto valorado fue la presencia de anticuerpos anti-HLA luego de un TOS considerado su positividad como un fracaso para el trasplante con menor supervivencia del injerto y menor supervivencia del paciente.

Por último, en el estudio de Ju, C., *et al* (2022), a diferencia de las investigaciones analizadas no monitorearon las pruebas serológicas y solamente llevaron a cabo el *seguimiento virológico*, mediante la medición de las cargas virales de CMV en los receptores mediante la qPCR cuantitativa de fluorescencia en tiempo real, resultados > 500 UI/mL fueron excluidos como donantes. También obtuvieron cargas virales de CMV en líquido de lavado broncoalveolar con un límite de detección de 500 UI/ml pruebas aplicadas en el seguimiento de receptores (Tabla 6).

Con lo descrito anteriormente se evidencia que en conjunto los autores concuerdan que el CMV debe ser monitoreado con métodos inmunológicos y virológicos que permitan reducir el tanto el riesgo de infección como la enfermedad y evitar el fracaso del trasplante.

Tabla 6:*Métodos utilizados en el diagnóstico y seguimiento por CMV.*

Autor/es	Título	Inmunológico	Viroológico	Rangos
La, Y., <i>et al</i> (2019)	Human cytomegalovirus seroprevalence and titres in solid organ transplant recipients and transplant donors in Seoul, South Korea	Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima ELISA (IgG)		ELISA, IgG anti-CMV: Positivos, equívocos y negativos si los títulos eran ≥ 6 , $4 < 6$ y < 4 aU/mL, respectivamente.
Ganapathi, L., <i>et al</i> (2019)	Impact of Standardized Protocols for Cytomegalovirus Disease Prevention in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients	Cribado previo al TOS: Monitoreo de la ADNemia del CMV con ensayo de inmunofluorescencia del antígeno pp65 del CMV	Cribado previo al TOS: cultivo de Shell-vial de CMV en viales de orina/saliva Monitoreo de toxicidad de medicación por profilaxis. Vigilancia postrasplante pruebas de PCR cuantitativas ensayo de nucleasa 5'	Ensayo pp65: número de células positivas al antígeno CMV por 200 000 leucocitos PMN con 1 célula positiva al antígeno CMV por 200 000 PMN que constituye el límite inferior de detección del ensayo. Ensayo de nucleasa 5' con límite inferior de cuantificación es de 500 copias del genoma de CMV por mL.
Avery, R., <i>et al.</i> , (2018)	Cytomegalovirus Infections in Lung and Hematopoietic Cell Transplant Recipients in the Organ Transplant Infection Prevention and Detection (OTIP) Study: a Multi-Year, Multi-Center Prospective Cohort Study	Obtención de la viremia del CMV: la prueba de antigenemia pp65	Obtención de la viremia del CMV: PCR de CMV y cultivos de vial Shell para CMV en líquido de lavado broncoalveolar.	CMV invasivo de tejido indicó histopatología positiva o una inmunotinción de CMV positiva en una biopsia de tejido. Episodio de CMV resuelto si PCR o antigenemia fue negativa dos veces y una recurrencia de CMV con al menos 2 resultados negativos de PCR o de la prueba de antigenemia.

...continua

...continua

Autor/es	Título	Inmunológico	Viroológico	Rangos
Kirisri, S., <i>et al</i> (2021)	Predictors of CMV Infection in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients: Impact of Pretransplant CMV-Specific Humoral Immunity	Medición de CHI con títulos IgG anti-CMV con inmunoensayo fluorescente ligado a enzimas VIDAS, basado en la tecnología ELFA	Monitoreo de la carga viral de ADN: qPCR del CMV.	qPCR: El límite inferior de cuantificación de ADN fue <137 UI/mL. Títulos de IgG anti-CMV <20 AU/mL lo definieron como CHI bajo y alto con valor ≥ 20 AU/mL. Inmunoensayo fluorescente ligado a enzimas ELFA: IgG anti-CMV: positiva un valor ≥ 6 AU/mL, equívoca con 4-5 AU/mL o negativa con <4 AU/mL.
Lockridge, J., <i>et al</i> (2020)	Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates		Panel de anticuerpos reactivos calculado (cPRA)	Serocompatibilidad de CMV panel de anticuerpos reactivos calculado (cPRA) del 50-75 % con los linfocitos del panel es porque el paciente se encuentra hiperinmunizado.
Caurio, C., <i>et al</i> (2021)	Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients	Monitoreo para detección temprana con antigenemia Pp65 CMV	Monitoreo para detección temprana de infección por CMV con pruebas cuantitativas internas de qPCR	Resultados de qPCR variaron de Log 2,79 UI/mL a Log 3,97 UI/mL. Antigenemia positiva 1 célula/10 ⁵ leucocitos. qPCR CMV, umbral utilizado para iniciar la terapia anti-CMV, 10 células/10 ⁵ leucocitos.
Ju, C., <i>et al</i> (2022)	Cytomegalovirus seroprevalence, infection, and disease in Chinese thoracic organ transplant recipients: a retrospective cohort study		Cargas virales de plasma se monitorearon con rPCR cuantitativa de fluorescencia. / Carga viral de CMV en líquido de lavado broncoalveolar con PCR.	Carga viral de CMV en plasma > 500 UI/ml ya no formaron parte de los donantes / Carga viral de CMV en líquido de lavado broncoalveolar con límite de detección de 500 UI/ml

4.1.4 Riesgo de infección de paciente postrasplante de órganos sólidos

El riesgo de la infección en TOS es elevado cuando el donante tiene un estado serológico positivo para CMV, es decir que el impacto de seropositividad CMV es uno de los factores decisivos para la morbilidad y mortalidad de los receptores de órganos sólidos como riñón, pulmón, corazón e hígado, por lo que los autores mencionan que la concordación serológica entre donante y receptor define el pronóstico del trasplante y la supervivencia del receptor. La profilaxis es uno de los métodos más eficaces, pero debe ser controlado por la toxicidad que puede acarrear para el órgano trasplantado como en caso de trasplantes renales, a pesar de ello se tiene reportes que en caso de (D+/R-) ya no es un factor de rechazo agudo al recibir profilaxis antiviral pero controlada evitando la inmunosupresión que da paso a infecciones oportunistas que también ocasionan problemas postrasplantes.

La, Y., *et al* (2019), notificaron la existencia de un riesgo moderado de enfermedad o infección por CMV postrasplante cuando existe reactivación del virus en fase de latencia tanto en receptores como en donantes seropositivos (D+/R+). Los autores identificaron que existe un bajo riesgo de infección en pacientes entre 11 y 15 años ya que en el estudio obtuvieron una seroprevalencia baja indicando que al transmitirse de forma horizontal el CMV por contacto íntimo la adquisición primaria de CMV se iniciaría en la adolescencia.

En cambio, los adultos mayores son considerados de alto riesgo por la elevada seropositividad detectada y títulos elevados de anti-IgG-CMV con aumento de linfocitos T CD8+ tanto en receptores de TOS como donantes asintomáticos. Los resultados demostraron que aquellos receptores de TOS seropositivos tienen mayor riesgo de presentar complicaciones por CMV postrasplante de ahí es necesario la terapia preventiva.

Ganapathi, L., *et al* (2019), también consideran que además del estado serológico del donante y del receptor, existen otros factores que intervienen en la adquisición de la infección por CMV que incluyen el tipo de órgano sólido a trasplantar, el régimen de inmunosupresión y las características del sistema inmunológico del donante y receptor, a pesar de ello utilizaron los resultados serológicos para clasificarlos y proponer un esquema de prevención. A diferencia de La, Y., *et al* (2019), los autores clasificaron como bajo riesgo

a infección por CMV a los receptores seronegativos que recibieron órganos de donantes seronegativos (R-/D-), mientras que a los receptores seronegativos (R-) que fueron trasplantados con órganos de donantes (D+) fueron clasificados como de alto riesgo y como riesgo intermedio a receptores seropositivos con donantes positivos o negativos (R+/D-), (R+/D+). Con esta clasificación los autores utilizaron una profilaxis con valganciclovir logrando reducir el riesgo de contraer CMV en los receptores de TOS, pero existió una excepción que fue en el trasplante de riñón, debido a que, a las 3 categorías de riesgo anteriormente mencionadas recibieron 1 año de profilaxis con valganciclovir, pero en trasplantes renales debía considerarse el grado de afectación que tendría por el uso de antibióticos nefrotóxicos.

Avery, R., *et al* (2018), similar al estudio de Ganapathi, L., *et al* (2019), estratificó su población de trasplante pulmonar (TP) y la categorizó por riesgo de infección por CMV, así los donantes seropositivos con receptores seronegativos (D+/R-) son de alto riesgo de infección mientras que los de riesgo intermedio están los donantes seropositivos con receptores seropositivos (D+/R+) y como riesgo bajo D-/R-. Los autores concluyeron que la viremia por CMV sigue siendo común en los receptores con factores de riesgo como inmunosupresión y presencia o ausencia de CMV y está relacionado directamente con el donante y su resultado serológico.

De igual manera que La, Y., *et al* (2019); Ganapathi, L., *et al* (2019); Avery, R., *et al* (2018), Kirisri, S., *et al* (2021), confirmaron que la inmunidad humoral específica para el CMV (CHI) previa al trasplante, medida a través de la detección de la inmunoglobulina G (IgG) anti-CMV, es importante para estratificar el riesgo de infección después del trasplante. Consideran además que los receptores de trasplante renal seropositivos (R+) tienen un riesgo bajo de infección después del trasplante que aquellos con seronegativos (R-) que poseen un alto riesgo debido probablemente a la reactivación viral si el donante es portador del CMV.

Lockridge, J., *et al* (2020), en su estudio también afirman de forma contundente que el riesgo más significativo de desarrollar una infección por CMV después del trasplante TOS depende definitivamente del estado serológico para CMV del donante y del receptor y coinciden con Kirisri, S., *et al* (2021) que los receptores que son CMV seronegativos (R-) no tienen inmunidad específica contra CMV y forman parte del grupo de alto riesgo para

desarrollar una infección primaria por CMV cuando reciben un riñón de un donante seropositivo (D+R-). A pesar de esta afirmación también indican que trasplantes que se realizan en donantes y receptores seronegativo D-/R- conllevan el riesgo más bajo de enfermedad por CMV por lo que recomendaron evitar la profilaxis preventiva y equilibrar la de seguimiento por los efectos adversos y los costos del fármaco. Cabe recalcar, por otro lado, que Ju, C., *et al* (2022), describieron en su estudio que la infección por CMV posterior al trasplante sigue siendo la causa más significativa de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplante de órganos torácicos en comparación con otros órganos sólidos trasplantados poniendo de manifiesto que la infección también depende del tipo de órgano trasplantado afirmación que la comparten con Ganapathi, L., *et al* (2019).

Una de las explicaciones dadas por los autores fue que el órgano torácico que tiene un mayor riesgo de infección por CMV es pulmón por ser el principal reservorio del virus en estado latente por lo que deben recibir los receptores elevadas dosis de inmunosupresores por lo que se afecta aún más al sistema inmune y la reinfección por CMV y desarrollo de la enfermedad. Finalmente, los autores concluyen que el estado serológico del donante y receptor marcan el riesgo de infección por CMV siendo de un elevado riesgo en receptores seronegativo y donantes seropositivos (R-/D+) afirmación corroborada por todos los autores incluidos en este análisis bibliográfico (Tabla 7).

Finalmente, la mayoría de los estudios analizados concuerdan en que la detección serológica previa al trasplante de TOS es uno de los indicadores de prevención de la infección por CMV y permite determinar si se desarrollará la enfermedad. También mencionan en sus estudios que el riesgo de infección/enfermedad de CMV postrasplante tiene relación con la clasificación de riesgo siendo el más elevado el de receptor seronegativo y donante positivo para CMV (R-/D+) así como los que carecen de riesgo de infección son los seronegativos (R-/D-), sin embargo, existe el criterio de que los receptores seronegativo (R-) tienen un elevado riesgo de adquirir la infección y no solo por el estado serológico del donante sino por los protocolos de profilaxis e inmunosupresión. También mencionan que el tipo de órgano trasplantado está directamente relacionado con el riesgo de infección y se debe al estado de latencia dentro de los que consideran está el hígado, pulmón, corazón y riñón, así como los casos de trasplante múltiple, es por esta razón que algunos autores utilizaron este criterio de exclusión en sus estudios (Ganapathi, L., *et al* 2019).

Otro aspecto que mencionan es la terapia de inmunosupresión que está dirigida a bloquear la activación, proliferación y función de los linfocitos T, este puede ser antes o después del trasplante y las dosis están a criterio de cada investigador, pero el acuerdo es mantener un equilibrio para evitar infecciones oportunistas o el rechazo del trasplante (Kirisri, S., et al 2021).

Tabla 7:

Clasificación del riesgo de infección (alto, moderado o bajo) de pacientes postrasplantes de órganos sólidos.

Autor/es	Título	Clasificación	Explicación
La, Y., <i>et al</i> (2019)	Human cytomegalovirus seroprevalence and titres in solid organ transplant recipients and transplant donors in Seoul, South Korea	-Riesgo alto: individuos > a 31 años y población anciana entre receptores TOS y sujetos sanos. -Bajo riesgo: pacientes entre 11-15 años. -Riesgo moderado: cuando existe reactivación del virus en fase de latencia en D+ y R+	-Riesgo alto: Las tasas altas de seropositividad y títulos altos de IgG anti-CMV fueron proporcionales con la edad con excepción en los adolescentes. -Títulos altos de IgG anti-CMV con reactivación inmune permanente, a causa de inflamación de linfocitos T CD8+. -Bajo riesgo: Al transmitirse de forma horizontal el CMV, la adquisición primaria inicia en la adolescencia.
Ganapathi, L., <i>et al</i> (2019)	Impact of Standardized Protocols for Cytomegalovirus Disease Prevention in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients	-Alto riesgo de infección: R – D +. -Riesgo intermedio de infección: R + D – y R + D +. -Bajo riesgo de infección por CMV: R – D –	Profilaxis con valganciclovir reduce el riesgo de CMV en receptores TOS, la excepción fue en TR, debido a que las 3 categorías de riesgo recibieron 1 año de profilaxis con valganciclovir, pero en TR hay grado de afectación por el uso de antibióticos nefrotóxicos.
Avery, R., <i>et al.</i> , (2018)	Cytomegalovirus Infections in Lung and Hematopoietic Cell Transplant Recipients in the Organ Transplant Infection Prevention and Detection (OTIP) Study: a Multi-Year, Multi-Center Prospective Cohort Study	-Donantes y receptores de TP: Alto riesgo: D+/R- Riesgo intermedio: D+/R+ Bajo riesgo: D-/R- -Donantes y receptores de HCT: Alto riesgo: D-/R+ Riesgo intermedio: D+/R+ Bajo riesgo: D+/R-	Las diferencias entre los grupos TP y HCT en términos de tiempo hasta el CMV y las recurrencias de viremia reflejan diferencias en la inmunobiología del huésped y en las estrategias de prevención del CMV.
Kirisri, S., <i>et al</i> (2021)	Predictors of CMV Infection in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients: Impact of Pretransplant CMV-Specific Humoral Immunity	Con la ejecución de este estudio no estratificaron a la población de acuerdo con el riesgo de infección.	Consideran que los R+ TR tienen riesgo bajo de infección postrasplante que R- que poseen alto riesgo debido a la reactivación.

...continua

Autor/es	Título	Clasificación	Explicación
Lockridge, J., <i>et al</i> (2020)	Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates	-Alto riesgo: R- no tienen CHI contra CMV con D+ -Bajo riesgo: D-/R-	El riesgo de desarrollar infección postrasplante depende del estado serológico del D y R. La enfermedad es más común como consecuencia de la infección primaria postrasplante, por ello, D+R- tienen el > riesgo de enfermedad por CMV.
Ju, C., <i>et al</i> (2022)	Cytomegalovirus seroprevalence, infection, and disease in Chinese thoracic organ transplant recipients: a retrospective cohort study	Los R -D+ tienen > riesgo de infección por CMV postrasplante.	La infección postrasplante es un factor de morbilidad y mortalidad en receptores TOS, especialmente en pulmón por ser el principal reservorio de CMV latente y dosis más altas de inmunosupresores postrasplante.
Caurio, C., <i>et al</i> (2021)	Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients	Los autores no clasificaron a la población de acuerdo con el riesgo de infección.	

4.2 TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

4.2.1 Tipos de estudios y selección de población

La población de estudio de los artículos analizados se enfocó en pacientes sometidos a TCH alogénico; los estudios mencionan variables que influyen en sus resultados como enfermedades subyacentes, características demográficas, resultados serológico para CMV del receptor y donante del trasplante, monitoreo de respuesta inmune, entre otras. Los tipos de estudio incluidos en esta revisión bibliográfica fue de caso-controles, de corte transversal, prospectivo y retrospectivo. Posteriormente se observó que todos los autores centraron sus preguntas de investigación a la importancia de la detección de la infección o reactivación de Citomegalovirus (CMV) como estrategia para prevención de infecciones postrasplante de órganos hematopoyéticos, como se menciona a continuación.

El estudio de Jiwon *et al.*, (2017), fue de cohorte realizado en el Centro Médico Asan, un hospital de atención terciaria de 2700 camas en Seúl, Corea del Sur se incluyeron pacientes ≥ 16 años programados para someterse a un TCH alogénico entre abril de 2014 y 2015. Incluyeron a 84 pacientes con características demográficas como edad, género, lugar de residencia, enfermedad subyacente predominando la leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y anemia aplásica.

Por otro lado, el estudio prospectivo de Xia *et al.*, (2022) reclutó un total 221 receptores seropositivos para CMV que se habían sometido a TCH alogénico en el Primer Hospital Afiliado, Facultad de Medicina, Universidad de Zhejiang China entre marzo de 2018 y mayo de 2021. Los criterios de exclusión que consideraron los autores fueron otras infecciones por virus como la hepatitis B, *Treponema pallidum* o virus de la inmunodeficiencia humana, las variables incluidas fueron la edad < 18 años, otros tipos cánceres; infusión de células T, trasplante autólogo y retrasplante. En contraste, el estudio de Krawczyk *et al.*, (2018) fue un estudio de casos y controles donde se analizó un total de 34 pacientes entre julio de 2013 y noviembre 2014. Las variables que se tomaron en cuenta fueron el diagnóstico subyacente, régimen preparatorio, ya sea del donante, de células madre y resultado serológico de CMV del donante y receptor.

El estudio multicéntrico de Wagner *et al.*, (2021), fue prospectivo en 175 receptores de TCH alogénico de riesgo intermedio y alto compuesto de acuerdo con la seropositividad a CMV en: donante y receptores positivos (D+/R+); donante positivo y receptor negativo (D+/R-); y donante negativo y receptor positivo (D-/R+), el cual fue aprobado por los comités de ética pertinentes de la Universidad de Ratisbona (Baviera, Alemania). Solo se incluyeron a receptores de un primer trasplante de medula ósea o de sangre periférica de un hermano compatible o de un donante no emparentado de cualquier género y raza, con un límite de edad de 18 años y programados para terapia antiviral preventiva.

De igual manera Eberhardt *et al.*, (2022), en su estudio clasificaron a los pacientes en base a su estado serológico para CMV previo al trasplante en cuatro grupos (D+/R+), (D+/R-), (D-/R+) y (D-/R-), incluyeron datos retrospectivos de estos pacientes sometidos a TCH alogénico en el Hospital Universitario de Colonia Alemania entre febrero de 2008 y abril de 2019. En este estudio se incluyeron 440 pacientes de estos 185 eran mujeres y 255 hombres teniendo con una edad promedio de 49,5 años, de igual manera se los clasificó por compatibilidad donde 332 (75,45 %) fueron de donantes relacionados o no relacionados compatibles, mientras que 108 (24,55 %) no fueron compatibles.

Días *et al.*, (2020), por su parte realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de patología hematológica benigna o maligna que se sometieron a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCH) entre 2008 y 2015 en la Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia. Setenta pacientes fueron incluidos en el estudio con una mediana de edad en el momento del trasplante de 36 años. Los autores al igual que en los estudios anteriores clasificaron a los pacientes de acuerdo con los resultados serológicos en: receptor positivo y donante negativo (R+/D-); receptor y donante positivo (R+/D+) y receptor negativo y donante positivo (R-/D+). Stern *et al.*, (2021), también realizó un estudio de cohorte en pacientes con TCH primario de médula o sangre periférica en el Memorial Sloan Kettering Cáncer Center (MSKCC) USA, entre junio de 2010 y diciembre de 2017, los autores excluyeron a pacientes que presentaron como enfermedad subyacente mieloma múltiple, pero el objetivo fue establecer un predictor de mortalidad en los receptores mediante terapia preventiva y medición de carga viral.

El seguimiento fue durante un año después TCH o del fallecimiento de los pacientes, los investigadores clasificaron a los pacientes en 4 grupos de estudio según su nivel de viremia de CMV por 100 días (D100) siendo el más alto (Q4), al grupo control se los denominó (Q1-Q3) y los no controladores/receptores (Q4). Por otro lado, los pacientes que no presentaron viremia CMV durante D100, se los denominó controladores de élite (R+ o R-/D+) y R-/D-; la edad media fue de 57 años, los trasplantes recibidos fueron aloinjertos.

Por otro lado, Haddad *et al.*, (2019), realizó un estudio observacional prospectivo de cohortes en 55 pacientes de un primer TCH en el Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas USA, entre octubre de 2015 y noviembre de 2016. En el estudio incluyeron pacientes que presentaron una reactivación de CMV de bajo nivel después del trasplante, es decir que la carga de CMV fue < 1000 UI o 500 UI/m; fueron excluidos todos los pacientes con terapia antiviral contra el CMV y aquellos con reactivación, se incluyeron datos como edad, género, raza, tipo de malignidad, tipo de trasplante y estado serológico para CMV del donante dentro de datos adicionales incluyeron uso de corticoides y CMV. (Tabla 8).

Tabla 8:*Características de la población de estudio*

Autor/es	Título	País de estudio	Población	Tipo de estudio	VARIABLES ESTUDIADAS
Jiwon <i>et al.</i> , (2017),	Diagnostic usefulness of dynamic changes of CMV-specific T-cell responses in predicting CMV infections in HCT recipients	Corea del Sur.	84	Cohorte	Pacientes \geq 16 años, pacientes sometidos a TCH alogénico entre abril de 2014 y 2015, características demográficas como edad, género, lugar de residencia, enfermedad subyacente como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y anemia aplásica.
Xia <i>et al.</i> , (2022)	Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	China	221	Prospectivo	Receptores seropositivos para CMV sometidos a TCH alogénico entre marzo de 2018 y mayo de 2021. Los criterios de exclusión infecciones por virus como la hepatitis B, <i>Treponema pallidum</i> o virus de la inmunodeficiencia humana, variables inclusión edad $<$ 18 años, otros tipos cánceres; infusión de células T, trasplante autólogo y retrasplante.
Krawczyk <i>et al.</i> , (2018)	Assessment of the risk of CMV reactivation and reconstitution of the antiviral immune response after bone marrow transplantation using the QuantiFERON-CMV assay and real-time PCR	Alemania	34	Cohorte	Diagnostico subyacente, régimen preparatorio del donante y receptor de células madre, resultado serológico de CMV del donante y receptor.
Wagner <i>et al.</i> , (2021)	Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity may improve risk stratification for recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation	Alemania	175	Prospectivo	Receptores de TCH alogénico de riesgo intermedio y alto, donante y receptores positivos (D+/R+); donante positivo y receptor negativo (D+/R-); donante negativo y receptor positivo (D-/R+). Se incluyeron a receptores de un primer trasplante de médula ósea o de sangre periférica, compatibilidad de hermanos, donante no emparentado de cualquier género, raza, límite de edad de 18 años y pacientes programados para terapia antiviral preventiva.

...continua

...continúa

Autor/es	Título	País de Estudio	Población	Tipo de estudio	VARIABLES ESTUDIADAS
Eberhardt <i>et al.</i> , (2023)	CMV-IgG pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for CMV reactivation and mortality	Alemania	440	Retrospectivo	Estado serológico para CMV previo al trasplante hematopoyético, compatibilidad por grupos (D+/R+), (D +/R-), (D-/R+) y (D-/R-). Se incluyeron 440 pacientes de estas 185 mujeres y 255 hombres, edad promedio de 49,5 años, clasificación por compatibilidad donde 75,45 % fueron donantes relacionados o no relacionados compatibles, 24,55 % no fueron compatibles.
Dias <i>et al.</i> , (2020)	Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation: 8-year experience	Colombia	70	Cohorte	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de patología hematológica benigna o maligna, pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCH) entre 2008 y 2015. Clasificación de pacientes de acuerdo con los resultados serológicos en: receptor positivo y donante negativo (R+/D-); receptor y donante positivo (R+/D+) y receptor negativo y donante positivo (R-/D+).
Haddad <i>et al.</i> , (2019),	The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients	USA	55	Observacional prospectivo	Pacientes que presentaron una reactivación de CMV de bajo nivel después del trasplante, exclusión de pacientes con terapia antiviral contra el CMV y aquellos con reactivación, inclusión de datos como edad, género, raza, tipo de malignidad, tipo de trasplante y estado serológico para CMV del donante y uso de corticoides.
Stern <i>et al.</i> , (2021)	Cytomegalovirus Viral Load Kinetics Predict Cytomegalovirus End-Organ Disease and Mortality After Hematopoietic Cell Transplant	USA	952	Cohorte retrospectivo	Pacientes con TCH primario de médula o sangre periférica entre junio de 2010 y diciembre de 2017, exclusión de pacientes que presentaron una enfermedad subyacente mieloma múltiple, predictor de mortalidad en receptores mediante terapia preventiva y medición de carga viral.

4.2.2 Algoritmos establecidos para la identificación de CMV en pacientes luego del trasplante.

Las infecciones por CMV son frecuentes en pacientes que reciben trasplantes debido fundamentalmente a tratamientos denominado mieloablación o terapia mieloablativo que no es otra cosa que la eliminación de las células madre de la médula ósea sumado al inmunosupresor de células T (Jaime Fagundo et al., 2021). Adicional a ello, la supervivencia de los pacientes se puede ver afectado por comorbilidades como hepatitis, VIH, infecciones por diversos virus, retrasplantes entre otros, es por esta razón que en las investigaciones se plantean criterios de exclusión que eviten el sesgo o depende del objetivo del estudio.

Por otro lado, la reactivación de CMV como agente oportunista generalmente ocurre después de un TCH alogénico, por lo que para la prevención y seguimiento se han establecido algoritmos diferentes que cubren los aspectos inmunológicos (humoral y celular), virológicos y de tratamiento, así como la clasificación de los donantes y receptores de acuerdo con el análisis de resultados los que van a ser detallados en el presente estudio y se mencionan a continuación:

El estudio publicado por Jiwon *et al.*, (2017) determinaron en primer lugar los criterios de exclusión que fueron: donante y receptor seronegativo para CMV (D-/R-) y todos los que no firmaron el consentimiento informado, seguidamente realizaron pruebas para detección de IgG CMV a receptores y donantes antes del TCH para luego ser monitoreados semanalmente mediante la metodología de PCR y detección de antigenemia CMV e inmunidad celular mediante la estimulación de pp65 del CMV desde el día 21 hasta el 100 después TCH, aquellos pacientes que tuvieron resultados positivos durante ese período fueron tratados con ganciclovir y valganciclovir hasta que obtuvieron un resultados negativo para antígeno de CMV. Por lo que, los autores concluyeron que un monitoreo de la respuesta inmune antes y después del TCH es útil para identificar pacientes con riesgo, recaída o reinfección por CMV.

Xia *et al.*, (2022) por su parte incluyeron como criterios de exclusión a pacientes < 18 años, infección por hepatitis B, sífilis o VIH; pacientes que recibieron infusión de células T, TCH autólogo y retrasplante. A diferencia de Jiwon *et al.*, (2017), los autores clasificaron a

los pacientes dependiendo de la carga viral de ADN de CMV por medio de la reacción en cadena de la polimerasa de fluorescencia cuantitativa en qPCR después del trasplante y durante el monitoreo de la respuesta a la terapia preventiva. Además de esa clasificación realizaron otra separándolos en tres subgrupos: a los receptores que no experimentaron reactivación de CMV se los denominó como NCR, a los pacientes que experimentaron un episodio de reactivación como OCR, y finalmente como RCR, a los receptores que experimentaron una reactivación recurrente de CMV definida por dos o más episodios, pero separados por al menos dos resultados negativos de ADN de CMV para su seguimiento luego del TCH.

La carga de ADN-CMV se analizó a intervalos de una semana en los tres primeros meses después del TCH luego mensual y bimensualmente, la reactivación fue definida si en la prueba de qPCR se detectaba > 500 copias/mL. También analizaron la producción de IFN- γ por parte de las células TCD8 estimuladas por el grupo de péptidos pp65 de CMV, como indicativo de reactivación viral. Al igual que Jiwon *et al.*, (2017), los autores consideraron que el control oportuno de los marcadores inmunitarios de respuesta celular y humoral (IgG-CMV; células que secretan IFN- γ y recuento de linfocitos) facilita la predicción de éxito del trasplante y evaluación de la infección de CMV.

Por otro lado, Krawczyk *et al.*, (2018) realizaron el monitoreo de las respuestas inmunes celulares específicas para CMV y al igual que Jiwon *et al.*, (2017) clasificaron a los participantes de acuerdo a los resultados serológicos de la siguiente manera: 9 individuos como de alto riesgo si el donante es seronegativo pero el receptor positivo para CMV (D-/R+), 14 de riesgo intermedio cuando los dos son seropositivos (D+/R+), tres individuos de bajo riesgo si el donante es seropositivo (D+/R-), y ocho controles negativos de CMV (D-/R -). El estudio tuvo como objetivo determinar el estado inmunitario celular que se correlaciona con la protección contra la viremia CMV de alto nivel (> 5000 copias/mL) y la enfermedad en base a los algoritmos diagnósticos que fueron monitoreados con métodos serológico, viral y celular. Los pacientes recibieron terapia preventiva con valganciclovir.

Los autores concluyeron que el monitoreo de los receptores de TCH con el ensayo QuantiFERON-ELISA-CMV que en definitiva mide los valores del IFN- γ que produce las células TCD8+ frente a los péptidos E1-pp65-CMV es de gran beneficio para optimizar el

tratamiento antiviral y prevenir la reinfección. A diferencia de los otros autores, Krawczyk *et al.*, (2018) que mencionaron que el monitoreo del trasplante con QuantiFERON-CMV es básico en el seguimiento del tratamiento antiviral.

En cambio, Wagner-Drouet, E. *et al.*, (2021) reclutaron para su estudio a receptores de primera vez de TCH de un hermano compatibles o de donante no emparentado, de cualquier raza y género con una edad mínima de 18 años. Mencionan en su estudio que realizaron la *medición de la carga viral* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-DNA-CMV), la reactivación viral y su tratamiento fue definida por criterios médicos indicando que su significado era “reactivación” siempre y cuando se producía la infección luego del tratamiento.

También efectuaron la medición de la inmunidad específica de células T-CMV y de la citocina IFN- γ pero a diferencia del estudio de Krawczyk *et al.*, (2018) fue medido por (ELISpot) técnica cualitativa como cuantitativa basada en el principio de ELISA y diseñada para el conteo de células secretoras de citocinas, los resultados se basaron en el conteo de células formadoras de manchas sobre 200.000 células (SRM) y e1-pp65, para el recuento de subpoblaciones de leucocitos utilizaron citometría de flujo. Wagner-Drouet, E. *et al.*, (2021), también mencionaron que un monitoreo adecuado de la inmunidad celular CMV facilita una mejor clasificación tanto del riesgo como seguimiento en la reactivación de CMV después TCH.

Por otra parte, Eberhardt., *et al.*, (2023) aplicaron como criterio de exclusión la existencia de viremia antes de un trasplante o un TCH previo, falta de datos en el monitoreo o pérdida después de TCH. El algoritmo aplicado fueron pruebas serológicas tanto a donantes como receptores previos al trasplante TCH identificándolos como negativos para CMV cuando el donante y receptor presentaban una prueba anti-IgG-CMV no reactiva caso contrario fueron catalogados como positivos si el anti-IgG-CMV fue reactivo, a todos los seropositivos se sometieron a evaluación de carga viral de CMV mediante la técnica de PCR real time dos veces por semana durante los primeros 100 días desde el TCH y una vez por semana durante 12 meses de seguimiento. En este estudio, se aplicó terapia antiviral preventiva (valganciclovir o ganciclovir) tras la detección de ADN-CMV (>2000 UI/mL).

Los autores concluyeron que debe utilizarse parámetros de identificación temprana para identificar a pacientes inmunocomprometidos para una terapia preventiva oportuna criterio compartido con Jiwon *et al.*, (2017); Wagner-Drouet, E. *et al.*, (2021); Krawczyk *et al.*, (2018).

Díaz L., *et al.*, (2020), por el contrario establecieron que una infección por CMV sería catalogada cuando exista una carga viral >500 copias/mL o antigenemia positiva en pp65 determinada por PCR cualitativa en dos pruebas consecutivas, mientras que enfermedad por CMV la clasificaron por la presencia de síntomas, signos clínicos o daño de órgano confirmada en una biopsia; mientras que para la estrategia de prevención de la infección los autores establecieron tratamientos profilácticos y preventivos con valganciclovir cada 12 horas una vez establecido el injerto hasta tres meses posHCT.

Además, en este estudio se consideraron esquemas de profilaxis y prevención en pacientes con rechazo injerto contra huésped utilizaron ciclosporina con metrotexato, ciclofosfamida y la clasificación fue con hallazgos clínicos y de laboratorio. Los autores mencionaron que la infección o enfermedad por CMV puede darse en cualquier nivel de carga viral.

En cambio, Stern *et al.*, (2021) plantearon como criterios de exclusión a pacientes con mieloma múltiple como enfermedad de base. En su estudio comprobaron que una terapia preventiva con antivirales estaba asociada con una mejor supervivencia TCH para ello utilizaron la medición de la viremia clínicamente significativa de CMV (cs-CMV) como criterio para iniciar el tratamiento preventivo con letermovir observando que a la 24 semana postrasplante los receptores tuvieron una mejor supervivencia. Los autores midieron el promedio del tiempo en la curva de viremia de CMV (AAUC) es decir que tomaron en cuenta la amplitud del tiempo con el nivel de la viremia provocada por el virus y como esta favorecía o no a la sobrevida del trasplante.

Para este estudio los pacientes tuvieron un seguimiento de 1 años después de TCH y recibieron profilaxis con aciclovir a partir del ingreso para TCH y durante 12 meses. Pacientes (R+) o (R-) y donantes seropositivos (R-/D+) fueron monitoreados rutinariamente al menos semanalmente mediante pruebas moleculares qPCR desde el D14 post-TCH y de

acuerdo con los protocolos seguidos iniciaron el tratamiento preventivo en pacientes de bajo riesgo cuando obtuvieron un resultado ≥ 500 copias/mL en sangre total o >300 UI/mL en plasma en dos PCR consecutivas, pero si eran considerados de alto riesgo de infección por CMV un resultado positivo en 2 PCR fue suficiente para el inicio de la terapia con valganciclovir por 10-14 días hasta que se negativice en dos mediciones de PCR y finalmente suministraron dosis de mantenimiento por 4 a 6 semanas sumado a profilaxis bacteriana y antifúngica. También midieron la recuperación de inmunidad celular (T) mediante ELISpot criterios similares a Eberhardt., *et al.*, (2023).

Haddad *et al.*, (2019), utilizaron como criterios de exclusión pacientes con reactivación previa al TCH, con terapia antiviral activa, sometidos a trasplante haploidéntico y de sangre de cordón umbilical esto debido al alto riesgo de mortalidad y al contrario de los otros autores mencionan que la inmunidad celular es esencial para controlar la replicación del CMV y prevenir la progresión de la enfermedad en pacientes con exposición previa al CMV.

Utilizaron la prueba de ELISPOT para valorar la inmunidad por células TCD4+ y TCD8+ la actividad inmunitaria de CT se evaluó detectando la producción y liberación de IFN- γ después de la estimulación *in vitro* con antígenos de CMV (pp65). La reactivación de bajo nivel se definió como CMV < 1000 UI/mL o <500 UI/mL en pacientes que recibieron corticosteroides y no requieren terapia anti-CMV; la carga viral fue realizada una vez por semana desde el inicio hasta la semana 8.

La sensibilidad del ensayo ELISPOT CMV como predictor de la progresión de la enfermedad fue del 94% y el valor predictivo negativo que indica protección fue del 90%. Finalmente, los autores concluyeron que existe una fuerte asociación entre CMV y las células inmunitarias (CMI) la que son necesarias para el control, replicación y prevención de la infección (Tabla 9).

Como se observa todos los autores tienen diversos algoritmos de seguimiento, pero todos lo realizan en períodos previos, durante y postrasplante con la finalidad de garantizar el éxito de este y prevenir o monitorear la infección por CMV, todos concluyen que debe medirse la respuesta inmune humoral y celular.

Tabla 9:*Algoritmos descritos por los autores de los estudios analizados*

Autor/es	Título	Algoritmos
Jiwon et al., (2017),	Diagnostic usefulness of dynamic changes of CMV-specific T-cell responses in predicting CMV infections in HCT recipients	<p>Criterios de exclusión que fueron: donante y receptor seronegativo para CMV (D-/R-), pruebas serológicas de receptores y donantes antes del TCH.</p> <p>Monitoreo semanalmente y detección de antigenemia CMV desde el día 21 hasta el 100 después TCH.</p> <p>Pacientes positivos tratados con ganciclovir y valganciclovir hasta que obtuvieron un resultado negativo para antígeno de CMV.</p> <p>Los autores concluyeron que un monitoreo de la respuesta inmune antes y después del TCH es útil para identificar pacientes con riesgo, recaída o reinfección por CMV.</p>
Xia et al., (2022)	Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	<p>Criterios de exclusión a pacientes < 18 años, infección por hepatitis B, sífilis o VIH; pacientes que recibieron infusión de células T, TCH autólogo y trasplante.</p> <p>Clasificó a los pacientes dependiendo de la carga viral después TCH: NCR (no reactivación CMV), OCR (un episodio CMV), RCR (reactivación recurrente).</p> <p>La reactivación fue definida cuando en la prueba de qPCR detecta >500 copias/mL</p> <p>Conclusión los autores consideraron que el control de marcadores inmunitarios de respuesta celular y humoral (IgG-CMV; células que secretan IFN-γ y recuento de linfocitos)</p>
Krawczyk et al., (2018)	Assessment of the risk of CMV reactivation and reconstitution of the antiviral immune response after bone marrow transplantation using the QuantiFERON-CMV assay and real-time PCR	<p>El estudio no incluyó criterios de exclusión, los participantes recibieron terapia preventiva con ganciclovir.</p> <p>Monitoreo de las respuestas inmunes celulares específicas para CMV y clasificó a los participantes como: individuos de alto riesgo si el donante es negativo pero el receptor positivo para CMV (D-/R+), riesgo intermedio cuando los dos son seropositivos (D+/R+), individuos de bajo riesgo si el donante es seropositivo (D+/R-), y controles negativos de CMV (D-/R -).</p> <p>Concluyendo que el monitoreo de los receptores de TCH con el ensayo QuantiFERON-ELISA-CMV que en definitiva mide los valores del IFN-γ que produce las células TCD8⁺ frente a los péptidos E1-pp65-CMV.</p>
Wagner et al., (2021)	Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity may improve risk stratification for recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation	<p>Criterios de inclusión pacientes de primer TCH de hermanos o donantes no emparentados >18 años de cualquier raza o género.</p> <p>Medición de la carga viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-DNA-CMV), medición de la inmunidad específica de células T-CMV y de la citocina IFN-γ medido por (ELISpot) para el conteo de células secretoras de citosinas y E1-pp65, recuento de subpoblaciones de leucocitos por citometría de flujo.</p> <p>Concluyendo que el monitoreo adecuado de la inmunidad celular CMV facilita una mejor clasificación tanto del riesgo como seguimiento.</p>

...continúa

...continúa

Autor/es	Título	Algoritmos
Eberhardt <i>et al.</i> , (2023)	CMV-IgG pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for CMV reactivation and mortality	Criterio de exclusión la existencia de viremia antes de un trasplante o un TCH previo, falta de datos en el monitoreo o pérdida después de TCH. Algoritmo en base a pruebas serológicas tanto a donantes como receptores previos al trasplante TCH. Concluyen que empleando los parámetros de identificación temprana de pacientes inmunocomprometidos se puede establecer una terapia preventiva oportuna.
Díaz <i>et al.</i> , (2020)	Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years.	El estudio no incluyó criterios de exclusión Se estableció infección por CMV: carga viral >500 copias/mL o antigenemia positiva en pp65 determinada por PCR cualitativa en dos pruebas consecutivas. Prevención de la infección se estableció un tratamientos profilácticos y preventivos con valganciclovir. Concluyendo que la infección o enfermedad por CMV puede darse en cualquier nivel de carga viral.
Haddad <i>et al.</i> , (2019),	The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients	Criterios de exclusión pacientes con reactivación previa al TCH, con terapia antiviral activa, sometidos a trasplante haploidéntico y de sangre de cordón umbilical. Prueba de ELISPOT para valorar la inmunidad por células TCD4 ⁺ y TCD8 ⁺ la actividad inmunitaria de CT por IFN- γ Concluyendo que existe una fuerte asociación entre CMV y las células inmunitarias (CMI) siendo las mismas necesarias para el control, replicación y prevención de la infección.
Stern <i>et al.</i> , (2021)	Cytomegalovirus Viral Load Kinetics Predict Cytomegalovirus End-Organ Disease and Mortality After Hematopoietic Cell Transplant	Criterios de exclusión: pacientes con mieloma múltiple como enfermedad base, medición de la viremia clínicamente significativa de CMV (cs-CMV). Midieron el promedio del tiempo en la curva de viremia de CMV (AAUC) es decir que tomaron en cuenta la amplitud del tiempo con el nivel de la viremia provocada por el virus. Pacientes (R+) o (R-) y donantes seropositivos (R-/D+) fueron monitoreados rutinariamente al menos semanalmente mediante pruebas moleculares PCR cuantitativa (qPCR) También midieron la recuperación de inmunidad celular (T) mediante ELISPOT

4.2.3 Métodos utilizados para la detección de CMV en receptores de trasplantes hematopoyéticos

Jiwon *et al.*, (2017) para el *seguimiento virológico* utilizaron la prueba de antigenemia CMV, prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), inmunotinción mediante separación de granulocitos y recuentos de células positivas por 200.000 leucocitos. Para el *monitoreo inmunológico* aplicaron la prueba de ELISpot (técnica de detección de citocinas cualitativo y cuantitativo) antes del HCT (D0), 30 (D30), 90(D90) días después del HCT y finalmente la detección de células T productoras de IFN- γ . Los autores definieron como infección por CMV a un resultado de PCR positivo (≥ 500 copias/mL) como evidencia de ADN-CMV y con una antigenemia pp65 positiva (≥ 1 célula por 200.000). La enfermedad se definió mediante inmunohistoquímica al encontrar la presencia de células con inclusiones del virus CMV por medio de biopsia.

En contraste, Xia *et al.*, (2022) propusieron el siguiente esquema: *Inicio y monitoreo de la respuesta a la terapia preventiva*, recomendaron la detección del ADN del HCMV mediante la reacción en cadena de la polimerasa de fluorescencia qPCR. Posteriormente, con los resultados obtenidos a los pacientes los clasificaron en: NCR (receptores sin reactivación-CMV); OCR (un episodio de reactivación); RCR (receptores con reactivación recurrente de CMV).

En cuanto, al monitoreo de la carga de ADN CMV se analizó en intervalos de una semana durante los tres primeros meses después del trasplante y mensual o bimensualmente. Para la detección serológica utilizan la prueba de ELISA (IgG/IgM), también aplicaron el recuento de linfocitos y la medición de citocinas IFN- γ mediante ELISpot, similar al estudio de Jiwon *et al.*, (2017); Xia *et al.*, (2022). Como reactivación de CMV definieron a la detección por PCR de ADN en sangre total a ≥ 500 copias/mL y para la detección de inmunidad celular aplicaron la prueba de antigenemia HCMV pp65 relacionada con respuesta celular inmune LT, realizaron las pruebas de ELISpot específico CMV pp65 antes del TCH (D0) y después del TCH a los 30 (D30), 90 (D90), los resultados obtenidos se reportaron como células formadoras (SFC)/ $2,0 \times 10^5$ células definiendo el rango de infección por CMV a una antigenemia pp65 (> 1 célula por 200.000).

Krawczyk et al., (2018) por su parte realizó un esquema que constó de: *seguimiento virológico* basado en la cuantificación de los niveles de ADN-CMV por PCR tiempo real técnica aplicada en el estudio de Xia *et al.*, (2022) pero medida de forma semanal durante los tres primeros meses después del trasplante y mensualmente durante nueve meses. El ADN viral fue cuantificado con un límite de detección de 40 copias ADN/mL. *Monitoreo inmunológico* midieron la respuesta de células T específicas para CMV y los niveles de IFN- γ mediante la prueba QF-ELISA considerando que un valor $\geq 0,2$ UI de IFN- γ /ml es interpretado como CMV positivo concluyendo que la aplicación de estas pruebas es de gran aporte para optimizar el tratamiento antiviral. Posteriormente los resultados fueron calculados de acuerdo con la diferencia entre valores de CMV-ADN y los de IFN- γ en los grupos de riesgo (D-/R+) y los intermedios (D+/R+).

Wagner et al., (2021) también utilizó el método de medición cuantitativa de la PCR para el ADN-CMV y para la inmunidad celular realizaron el aislamiento de células mononucleares de sangre periférica, los resultados obtenidos permitieron mitigar el riesgo y manejo de reactivación recurrente de CMV posterior al trasplante de células madre hematopoyéticas. La medición de células formadoras de manchas (SFC) a lo largo del tiempo utilizaron la misma prueba que Jiwon *et al.*, (2017) que fue ELISpot y en respuesta a proteína E1 y pp65 del CMV, la distribución de células formadoras de manchas fue monitoreadas después del trasplante especialmente en pacientes (D-/R+) y su aumento fue indicativo de inicio de la infección. Los autores consideraron que la comparación del rendimiento de CMV-CMI (inmunidad específica de CMV) medido al final del tratamiento de una primera reactivación fue útil para predecir episodios posteriores de reactivación.

En cambio, Eberhardt *et al.*, (2023), para la medición serológica de CMV utilizaron quimioluminiscencia (CLIA) anti-IgG e IgM, muestras con valores > 6 AU/mL fueron interpretadas como reactivas para IgG-CMV, en caso de reactividad IgG e IgM las muestras se analizaron para avidéz de IgG, con estos resultados clasificaron a los pacientes como grupo A con valores ≥ 250 AU/mL, mientras que pacientes con valores entre 6 y 249 AU/mL como grupo B y aquellos con resultados negativos anti-IgG 0-5 AU/mL en el grupo C.

Díaz *et al.*, (2020), los autores por su parte en su investigación al igual que los anteriores estudios descritos utilizaron para la medición serológica pruebas de IgG-CMV y para la antigenemia a la pp65. Un dato importante e indicado fue que la prueba de antígeno pp65 es menos sensible que la PCR, afirmación que lo mencionaron debido a que encontraron que la antigenemia puede pasar por alto el 35% de las infecciones por CMV detectadas en PCR. El diagnóstico de la infección fue identificado con resultados de carga viral > 500 copias/mL o pp65 positivo y biopsia.

El estudio de Stern *et al.*, (2021), también midieron los niveles de anticuerpos IgG-CMV mediante ELISA al igual que Díaz *et al.*, (2020); Xia *et al.*, (2022); y para la carga viral utilizaron la metodología qPCR en muestras de sangre total y plasma determinaron el límite de cuantificación > 500 a 1.0×10^6 copias/mL para sangre total y > 137 a $9,1 \times 10^6$ UI/mL en plasma. Para el promedio del tiempo en la curva de viremia de carga viral CMV (AAUC) los autores realizaron un cálculo entre los parámetros de la curva de viremia a lo largo del tiempo dividido para el número de días de prueba hasta el D100 o muerte del paciente, esto lo realizaron para cada paciente, en cambio para cada episodio de infección por CMV calcularon a partir de la última carga viral indetectable y el detectable.

Finalmente, los autores calcularon el punto de corte de AAUC como predictor de mortalidad en 1 año postrasplante definiendo que el grupo control tenían una probabilidad baja en comparación de los pacientes/receptores con terapia preventiva ante la infección. También incluyeron la medición de células CD4+ después del TCH y el agotamiento de las células T es decir de células que presentan en la superficie proteínas de control CTL4 y causan la inhibición de las CT, los inhibidores de los puntos de control bloquean y aceleran la respuesta inmunitaria para eliminar tumores.

Haddad *et al.*, (2019), también establecieron un estándar para la atención de los pacientes, así como un protocolo en el cual los pacientes recibieron medicación antiviral de prevención (ganciclovir o foscarnet) para recibir la medicación los pacientes deberían tener una carga de CMV mayor a los límites establecidos. Los autores utilizaron el ensayo ELISPOT CMV dentro de las 32 horas, la actividad inmunitaria de las células T se evaluó detectando la producción de IFN- γ y pp65. La carga de CMV fue medida por PCR al menos una vez por semana, siendo el objetivo de este estudio medir la liberación de IFN- γ como

marcador de protección contra la reactivación del CMV, así determinaron que existe una alta correlación entre la infección por CMV y la inmunidad mediada por células (CMI), de hecho, pacientes con baja relación CMV-CMI fueron propensos a la progresión de la infección y candidatos a recibir terapia antiviral CMV-CMI es un ensayo de ELISA con una baja sensibilidad especialmente en pacientes inmunocomprometidos, pero a pesar de ello puede detectar el riesgo de desarrollar la infección por CMV y el QuantiFERON-CMV detecta pacientes con riesgo de desarrollar infección por CMV (Tabla 10).

El análisis realizado por los autores en diferentes esquemas de prevención o seguimiento de la infección o enfermedad por CMV han mencionado que la inmunidad mediada por células se puede medir mediante los niveles de IFN- γ utilizando ensayos como ELISpot, QuantiFERON ELISA, mientras que la viremia a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o tiempo real (qPCR) después del trasplante y las pruebas serológicas mediante la cuantificación de anticuerpos IgG e IgM-CMV por ELISA o ECLIA al donante y receptor permitiendo clasificar el riesgo y predecir la progresión.

Tabla 10:

Métodos utilizados en el diagnóstico y seguimiento por CMV.

Autor/es	Título	Inmunológico	Viroológico	Rangos
Jiwon et al., (2017),	Diagnostic usefulness of dynamic changes of CMV-specific T-cell responses in predicting CMV infections in HCT recipients	ELISPOT (técnica de detección de citocinas cualitativo y cuantitativo) antes del HCT (D0), 30 (D30), 90(D90) días después del HCT y finalmente la detección de células T Para el <i>monitoreo inmunológico</i> aplicaron la prueba de productoras de IFN.	Prueba de antigenemia CMV, prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), inmunotinción mediante separación de granulocitos y recuentos de células positivas por 200.000 leucocitos	PCR positiva (\geq 500copias/mL) como evidencia de ADN-CMV Antigenemia pp65 positiva (\geq 1célula por 200.000).
Xia et al., (2022)	Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	ELISA (IgG/IgM), también aplicaron el recuento de linfocitos y la medición de citocinas IFN- γ mediante ELISpot	La detección del ADN del HCMV mediante la reacción en cadena de la polimerasa de fluorescencia cuantitativa en tiempo real (qPCR).	PCR positiva a \geq 500 copias/mL Antigenemia pp65 ($>$ 1 célula por 200.000).
Krawczyk et al., (2018)	Assessment of the risk of CMV reactivation and reconstitution of the antiviral immune response after bone marrow transplantation using the QuantiFERON-CMV assay and real-time PCR	Niveles de IFN- γ mediante la prueba QF-ELISA células formadoras de manchas (SFC) a lo largo del tiempo fue mediante ELISpot y en respuesta a proteína E1 y pp65 del CMV	La detección de ADN-CMV por PCR tiempo real	PCR 40 copias ADN/mL \geq 0,2 UI de IFN- γ /ml es interpretado como CMV positivo.
Wagner et al., (2021)	Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity may improve risk stratification for recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation.	Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica. La medición de células formadoras de manchas (SFC) analizada mediante ELISpot y en respuesta a proteína E1 y pp65 del CMV.	La reacción en cadena de la polimerasa (PCR-DNA-CMV).	

...continúa

...continúa

Autor/es	Título	INMUNOLÓGICO	VIROLÓGICO	RANGOS
Eberhardt <i>et al.</i> , (2023)	CMV-IgG pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for CMV reactivation and mortality	Para la medición serológica de CMV utilizaron quimioluminiscencia (CLIA) anti-IgG e IgM.	Para la medición serológica de CMV utilizaron quimioluminiscencia (CLIA) anti-IgG e IgM.	(CLIA) anti-IgG e Ig-M, reactivas > 6AU/mL para IgG-CMV. Grupo A con valores \geq 250 AU/mL, mientras que Grupo B valores entre 6 y 249 AU/mL. Resultados negativos anti-IgG 0-5 AU/mL en el grupo C.
Días <i>et al.</i> , (2020)	Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years.	Medición serológica pruebas de IgG-CMV y para la antigenemia a la pp65.	Prueba de antigenemia CMV, prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).	Diagnóstico de la infección con resultado de carga viral > 500 copias/mL o pp65 positivo y biopsia.
Haddad <i>et al.</i> , (2019),	The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients	Ensayo ELISPOT CMV dentro de las 32 horas, la actividad inmunitaria de las células T se evaluó detectando la producción de IFN- γ y la antigenemia a pp65.	La carga de CMV fue medida por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).	
Stern <i>et al.</i> , (2021)	Cytomegalovirus Viral Load Kinetics Predict Cytomegalovirus End-Organ Disease and Mortality After Hematopoietic Cell Transplant	Se midieron los niveles de anticuerpos IgG-CMV mediante ELISA.	Para la medición de la carga viral se utilizó la metodología qPCR.	El límite de cuantificación > 500 a 1.0×10^6 copias/mL para sangre total y >137 a $9,1 \times 10^6$ UI/mL en plasma.

4.2.4 Riesgo de infección por CMV luego del trasplante de TCH.

El riesgo de la infección por CMV especialmente en pacientes que han sido sometidos a TCH es alto debido a que la respuesta inmune es retardada de las células T y B y especialmente la alteración de células T citotóxicas, además de ello existen otros factores asociados como el estado serológico CMV del donante y receptor, la incompatibilidad HLA, e inmunosupresión del receptor sumado al uso de la terapia mieloblástica e inmunosupresora que limita la activación de las células T y su acción, de esta manera Jiwon *et al.*, (2017), identificaron que la presencia de células T (LT) específicas de CMV se asocian con el desarrollo de infecciones y recaídas después del TCH, es decir que el cambio en la dinámica de respuesta inmune de las células T constituye un predictor del desarrollo de infección.

En otras palabras, los autores observaron que una baja respuesta de células T en el día D30 después del TCH se asoció a infección por CMV mientras que una respuesta elevada de LT para CMV en el día 0 se asoció con la infección o activación por CMV después de la TCH. También observaron que el cambio serológico del CMV en el D30 y D90 predijeron infecciones recurrentes; así un valor pp65 en el día D90-D30, < 23 es indicativo de recaída, por lo que concluyeron que pacientes con infecciones por CMV sin aumento de células T específicas para CMV requieren monitoreo para detectar recaídas, o terapia antiviral continua, siendo un importante factor de medición para alertar las infecciones por CMV después del trasplante.

En contraste, Xia *et al.*, (2022) establecieron que un conteo de leucocitos ayuda al monitoreo del trasplante e informa de forma rápida, simple y económica una respuesta inmune a infecciones oportunistas como el CMV, así un conteo bajo o linfopenia está relacionado con infección por CMV grave, mientras que la medición serológica de IgG-CMV positiva confirma una infección previa por el virus o reactivación del CMV. La respuesta inmune humoral detectada en este estudio se relaciona con la activación por parte de las células T por lo que los anti-IgG también son sinónimo de protección a la infección, mientras que un IgM-CMV es indicador de infección primaria, los resultados encontrados por los autores indican que las concentraciones bajas de IgG previo o después al trasplante se asocian con reactivación de CMV dentro de los 150 días postrasplante, hecho manifestado también por Jiwon *et al.*, (2017).

Un hallazgo importante realizado por Krawczyk et al., (2018) fue que no existe un consenso para determinar un umbral de ADN-CMV y que sería de utilidad para alertar la reactivación de las infecciones por CMV así hay esquemas que sugieren que los niveles de alerta van del 600 a 10.000 copias/mL en plasma o sangre y fue definido como punto de corte de enfermedad de CMV, pero este valor desafortunadamente no indica el inicio de tratamiento antiviral después de TCH.

Los autores también mencionaron que algunos centros de trasplante comienzan la terapia antiviral una vez detectado el CMV-ADN independiente de la carga viral mientras que otros requieren de la detección de una carga de 5000 copias/mL para la terapia, esto consideraron que puede aumentar el riesgo de complicaciones, sin embargo, debido al criterio de la toxicidad del tratamiento para la médula ósea y riñones hace que se requiere una predicción más precisa del riesgo de infección.

Por otro lado, indicaron que la inmunidad protectora de las células T es una buena medición para evaluar el riesgo de reactivación y enfermedad por CMV, así como la medición de IFN- γ pero tampoco existe un umbral asociado con la protección contra la reactivación del CMV que haya sido consensuado y determinado hasta la actualidad. Pero, Krawczyk et al., (2018) observaron que ocurren reactivaciones de CMV en alto grado en trasplantados (D-/R+) y (D+/R+) detectándose niveles crecientes de IFN- γ en el tercer mes siendo más elevado en el grupo (D+/R+), por lo que se propone establecer un umbral de IFN- γ > 8,9UI/mL como valor predictivo de reactivación de la inmunidad de células T-específicas para CMV como protección de la viremia y enfermedad de CMV, por lo que la medición del restablecimiento de células T específicas para CMV es crucial como valor predictivo.

En cambio, Wagner-Drouet, E., (2021) menciona que la precisión diagnóstica y los análisis a lo largo del tiempo son indicativos de que los resultados negativos de la prueba ELISpot IFN- γ , podrían predecir la recurrencia de la reactivación del CMV luego del final de la terapia anti-CMV o al día 100 del trasplante. En cuanto al conteo del valor absoluto de los linfocitos y sus subtipos CD4-CD8 mencionaron que también son un apoyo para predecir la infección de CMV o su recurrencia, así como el de las células T y NK en la

reactivación de la inmunidad. También consideraron que estas mediciones tendrían a determinar la duración de la profilaxis antiviral y el seguimiento de la reconstitución inmunitaria cuando ocurre la transferencia de las células T del donador al receptor.

Por otra parte, Eberhardt, K.A *et al.*, (2023) definieron que la infección por CMV clínicamente significativa es aquella que presenta positividad en las pruebas de detección de ADN-CMV (ADNemia) y por lo tanto necesitarían una medicación preventiva, pero en aquellos pacientes que no requirieron tratamiento se los definió como portadores de infección subclínica por CMV. Además, consideraron al igual que Wagner-Drouet, E., (2021) que el monitoreo de la reactivación o reactividad de las células T-CMV es básico para orientar el tratamiento preventivo y evitar el uso innecesario de fármacos por un lado y por otro optimizar la duración de la profilaxis.

Adicionalmente, afirmaron que la serología de CMV es la única prueba para el período pretrasplante al igual que Xia *et al.*, (2022) y su uso es para prevenir el riesgo de aparición de CMV, un título elevado de IgG anti-CMV (≥ 250 AU/mL) se correlacionó con un riesgo aumentado de reactivación de CMV, pero hay que destacar que valores cuantitativos de IgG pre trasplante no se correlacionaron con el grado de carga viral, ante estos hallazgos los autores concluyeron que valores elevados de anti-IgG-CMV están asociados con la peor supervivencia en comparación con aquellos pacientes que presentaron valores más bajos de anti-IgG-CMV, esto indica que además del nivel de replicación viral existen otras propiedades virales que afectan de forma negativa al pronóstico de los pacientes.

Por otro lado, concuerdan con los otros autores Jiwon *et al.*, (2017); Xia *et al.*, (2022); Krawczyk *et al.*,(2028) que la respuesta de las células T es crucial en el mantenimiento del CMV en estado de latencia después de una infección primaria, así también la inmunidad humoral es la que protege contra la enfermedad por CMV y finalmente el proceso de recuperación inmunitaria compromete la capacidad de contener al virus y este puede resurgir de la latencia y la replicación viral se vuelve detectable por lo que al medir los anticuerpos y ser elevado es sinónimo de interacción con CMV latente indicativo de riesgo de reactivación.

Díaz *et al.*, (2020), en sus hallazgos informaron que en trasplantes alogénicos no idénticos se presentan complicaciones incluido la infección por CMV esto debido a la tardía reconstitución inmunitaria, aspecto corroborado por Jiwon *et al.*, (2017); Eberhardt, K.A *et al.*, (2023) por otro lado, lograron disminuir el riesgo de enfermedad al aplicar la terapia preventiva, sin embargo, el uso a largo plazo podría desencadenar una mielotoxicidad. Los autores también mencionaron en este estudio que el CMV está implicado en la supervivencia del trasplante y la mortalidad de los receptores, eso se debe al riesgo de desarrollar la enfermedad y está directamente relacionada con la carga viral, sin embargo, se han observado que con cargas virales pequeñas también han desarrollado infecciones y enfermedad por CMV, por lo que debe iniciarse una terapia antiviral temprana.

Adicional, en este estudio determinaron que el riesgo de enfermedad por CMV fue mayor en trasplante haploidéntico con terapia preventiva mientras que en trasplantes idénticos esta terapia fue protectora. La terapia preventiva consistió en un esquema de seguimiento semanal de CMV después del TCH utilizando el antígeno pp65 o PCR, las pruebas se realizaron cada dos semanas los tres primeros meses durante el primer año, cuando el valor obtenido fueron >500 copias/mL o pp65 positivo iniciaron la terapia con valganciclovir. Mientras que la terapia de profilaxis fue también con valganciclovir, pero cuando se ha establecido el injerto hasta tres meses por TCH. La medición de los CD4+ fue a los D100 para observar la recuperación de las células T después del TCH y entre el agotamiento de las CT.

Por otra parte, Stern *et al.*, (2021), clasificaron a los participantes en no controladores (baja viremia de CMV), los controladores de elite [R+] o R-/donante + [D+] y R-(D-) determinando que el predictor de mortalidad al cabo de 1 año del TCH, en los no controladores de CMV tenían niveles disminuidos de CD4+ y por ende muertes por infecciones de CMV; a pesar de ello los controladores de CMV no tuvieron diferencia de supervivencia con R-D-; determinando finalmente que la viremia por CMV controlada no es un factor pronóstico para la supervivencia luego de 1 año después del TCH.

Haddad, et al., (2021) en contraste definieron que la alta relación entre CMV-CMI (inmunidad células) producía la ausencia de progresión a una infección clínicamente significativa por CMV, mientras que los pacientes con baja relación CMV-CMI fueron

propensos a la progresión de la infección con requerimiento de terapia antiviral. Mientras que los pacientes con trasplantes alogénicos tuvieron más probabilidad de experimentar una progresión del CMV que los pacientes con TCH autólogo o de donante emparentado de igual manera los pacientes que recibieron de un donante seronegativo para CMV tuvieron una probabilidad de tener progresión de CMV que los que recibieron TCH de un donante seropositivo esto debido a la recuperación de las células T (Tabla 11).

Finalmente, debe considerarse que la infección y enfermedad por CMV son sinónimo de morbilidad y mortalidad en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas (TCH) y el monitoreo oportuno mediante ensayos estandarizados podrían mejorar los riesgos, esto se puede observar en el análisis de los artículos revisados que tratan de exponer la mejor manera de detectar a tiempo una infección o reactivación de CMV. En esta revisión se ha podido determinar que existen varios criterios para explicar la infección o activación de CMV y las estrategias utilizaron por cada autor para la prevención y seguimiento.

Tabla 11:*Riesgo de infección por CMV luego del trasplante de TCH.*

Autor/es	Título	Riesgo de infección	Posibles Causas
Jiwon et al., (2017),	Diagnostic usefulness of dynamic changes of CMV-specific T-cell responses in predicting CMV infections in HCT recipients	Una baja respuesta de células T en el día D30 después del TCH Respuesta elevada de LT para CMV en el día 0 Cambio serológico del CMV en el D30 y D90 predijeron infecciones recurrentes	Células T (LT) específicas de CMV se asocian con el desarrollo de infecciones y recaídas después del TCH Cambio en la dinámica de respuesta inmune de las células T constituye un predictor del desarrollo de infección. Un valor pp65 en el día D90-D30, <23 es indicativo de recaída
Xia et al., (2022)	Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Un conteo bajo o linfopenia está relacionado con infección por CMV grave La medición serológica de IgG-CMV positiva confirma una infección previa por el virus o reactivación del CMV	Un conteo de leucocitos ayuda al monitoreo del trasplante oportuno y fácil. Las concentraciones bajas de IgG previo o después al trasplante se asocian con reactivación de CMV dentro de los 150 días postrasplante
Krawczyk et al., (2018)	Assessment of the risk of CMV reactivation and reconstitution of the antiviral immune response after bone marrow transplantation using the QuantiFERON-CMV assay and real-time PCR	Ocurren reactivaciones de CMV en alto grado en trasplantados (D-/R+) y (D+/R+) detectándose niveles crecientes de IFN- γ en el tercer mes siendo más elevado en el grupo (D+/R+), por lo que se propone establecer un umbral de IFN- γ > 8,9UI/mL	Valor predictivo de reactivación de la inmunidad de células T-específicas para CMV como protección de la viremia y enfermedad de CMV, por lo que la medición del restablecimiento de células T específicas para CMV es crucial como valor predictivo.
Wagner et al., (2021)	Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity may improve risk stratification for recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation	Resultados negativos de la prueba ELISpot IFN- γ , podrían predecir la recurrencia de la reactivación del CMV Pacientes con infección o recurrencia con valor absoluto de los linfocitos y sus subtipos CD4+-CD8+	La precisión diagnóstica y los análisis a lo largo del tiempo son indicativos de que los resultados negativos de la prueba ELISpot IFN- γ , podrían predecir la recurrencia de la reactivación del CMV Apoyo para predecir la infección de CMV o su recurrencia, así como el de las células T y NK en la reactivación

...continúa

...continúa

Autor/es	Título	Riesgo de infección	Posibles Causas
Eberhardt <i>et al.</i> , (2023)	CMV-IgG pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for CMV reactivation and mortality	Paciente con infección por CMV clínicamente significativa Portadores de infección subclínica por CMV Pacientes con valores de anti-IgG ≥ 250 AU/mL tuvieron un riesgo elevado de reactivación	Aquellos pacientes que presenten positividad en las pruebas de detección de ADN-CMV (ADNemia) Aquellos pacientes que presenten negatividad en las pruebas de detección de ADN-CMV (ADNemia) y por ende que no requirieron tratamiento Un título elevado de IgG anti-CMV se correlacionó con un riesgo aumentado de reactivación y asociados con la peor supervivencia en comparación con aquellos pacientes que presentaron valores más bajos de anti-IgG-CMV
Días <i>et al.</i> , (2020)	Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years.	Riesgo de enfermedad por CMV mayor en trasplante haploidéntico con terapia preventiva Trasplantes idénticos esta terapia fue protectora Trasplantes alogénicos no idénticos	Esquema de seguimiento semanal de CMV después del TCH utilizando el antígeno pp65 o PCR, las pruebas se realizaron cada dos semanas de los tres primeros meses durante el primer año, cuando el valor obtenido fue >500 copias/mL o pp65 positivo Presentan complicaciones incluido la infección por CMV debido a la tardía reconstitución inmunitaria
Haddad <i>et al.</i> , (2019),	The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients	Pacientes con alta relación entre CMV-CMI (inmunidad celular) Pacientes con baja relación CMV-CMI Pacientes con trasplantes alogénicos Pacientes con TCH autólogo o de donante emparentado Pacientes receptores de donante seronegativo para CMV Pacientes receptores de donante seropositivo para CMV	Ausencia de progresión a una infección clínicamente significativa por CMV Propensos a la progresión de la infección con requerimiento de terapia antiviral Mayor probabilidad de experimentar una progresión de CMV Menor probabilidad de experimentar una progresión de CMV Mayor probabilidad de tener progresión de CMV debido a la recuperación de las células T Menor probabilidad de tener progresión de CMV debido a la recuperación de las células T
Stern <i>et al.</i> , (2021)	Cytomegalovirus Viral Load Kinetics Predict Cytomegalovirus End-Organ Disease and Mortality After Hematopoietic Cell Transplant	Pacientes no controladores (baja viremia de CMV) Pacientes controladores de elite [R+] o R-/donante + [D+] y R-(D-)	Niveles disminuidos de CD4 ⁺ y por ende muertes por infecciones de CMV No tuvieron diferencia de supervivencia con R-D-; determinando finalmente que la viremia por CMV controlada no es un factor pronóstico para la supervivencia luego de 1 año después del TCH.

5 CONCLUSIONES

Los autores tanto de trasplante de órganos sólidos (TOS) como de tejidos hematopoyético (TCH) consideran que el factor de riesgo para que se produzcan una infección o enfermedad por Citomegalovirus (CMV) es el estado serológico del donante y receptor.

La presencia de CMV como una infección oportunista está relacionado directamente con la activación de la respuesta inmune humoral y celular como consecuencia ya sea del estado serológico del receptor o donante (R-/D+) o (R+/D+) o el tipo de órgano a ser trasplantado y la latencia del virus.

El consenso que se observó en las revisiones bibliográficas tanto de trasplantes TOS y TCH es la identificación del estado serológico del donante y receptor, la decisión de la terapia preventiva y el seguimiento de la respuesta inmune celular y la reactivación de las células T.

Las pruebas utilizadas por los investigadores para la detección de infección, reactivación y seguimiento fueron serológicas, virológicas, celulares como: medición de anti-IgG-CMV; ADNemia mediante PCR tiempo real, (qPCR), medición de IFN- γ ELISpot en respuesta a proteína E1 y pp65 del CMV.

La decisión de la terapia preventiva fue determinada por los autores de acuerdo con varios criterios como el resultado serológico ya que (R-/D-) no deben recibirla, los niveles de los resultados obtenidos en cada prueba ya sea serológica como viral y el seguimiento a través de prueba cuantitativa de PCR con el fin de evitar la toxicidad.

Las diferentes investigaciones analizadas manifiestan una gran controversia entre la relación de la infección por CMV con los trasplantes de órganos sólidos y células hematopoyéticas, a pesar de que los análisis estadísticos sean relevantes y significativos, existe limitaciones como la distribución no uniforme de los pacientes entre los centros de trasplante, tamaño muestral, seguimiento de la población y disponibilidad de datos clínicos que generan incertidumbre en sus conclusiones.

6 RECOMENDACIONES

En base a la búsqueda y análisis bibliográfico realizado se recomienda la elaboración de estudios en el país que cubran cada una de las variables consideradas como factores de riesgo tanto para las infecciones de CMV en trasplantes de órganos sólidos y trasplantes de células hematopoyéticas, las alteraciones en los pacientes por su expresión celular que aumenta el grado de malignidad, supervivencia y factibilidad de funcionamiento del aloinjerto realizado, apoyando así en el seguimiento de las personas donantes y receptores de trasplantes.

Establecer estudios epidemiológicos de trasplantes de órganos sólidos y células hematopoyéticas relacionados con la infección por CMV en casas de salud que tratan pacientes con estas patologías.

Se recomienda a hospitales o casas de salud del Ecuador que realicen trasplantes de órganos, solicitar como requisito indispensable a todo donante y receptor pruebas de laboratorio clínico para la detección serológica inicial de CMV.

A pesar que en la GUIA DE EVALUACION DEL POTENCIAL RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL, Resolución 23 Registro Oficial Suplemento 482 de 17-abr.-2015 Estado: Vigente del Ecuador, esta mencionada la realización de serología para CMV y tratamiento profiláctico, se recomienda realizar estudios en el país acerca de los algoritmos utilizados para la prevención de CMV en trasplantes TOS y/o TCH y estudiar el costo-beneficio de la implementación de algoritmos diagnósticos como lo describe la literatura internacional,

7 BIBLIOGRAFÍA

- Avery, R. K., Silveira, F. P., Benedict, K., Cleveland, A. A., Kauffman, C. A., Schuster, M. G., Dubberke, E. R., Husain, S., Paterson, D. L., Chiller, T., & Pappas, P. (2018). Cytomegalovirus infections in lung and hematopoietic cell transplant recipients in the Organ Transplant Infection Prevention and Detection Study: A multi-year, multicenter prospective cohort study. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, 20(3). <https://doi.org/10.1111/TID.12877>
- Barba, J. (2019). Prevalence of citomegalovirus in blood donors. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*, 66(4), 187–192.
www.medigraphic.com/patologiaclinica
www.medigraphic.org.mx
- Bawa, M. K., Mamman, A., Olayinka, A., Gidado, S., Waziri, N. E., Balogun, M. S., Getso, K. I., Dalhat, M. M., Nsubuga, P., Aliyu, N., Bala, H., Muhammad, H., Haladu, S., Shehu, U. L., & Nguku, P. M. (2019). Blood donor safety, prevalence and associated factors for cytomegalovirus infection among blood donors in Minna-Nigeria, 2014. *The Pan African Medical Journal*, 32, 6.
<https://doi.org/10.11604/PAMJ.SUPP.2019.32.1.13297>
- Bermeo, K., & Quiñonez, K. (2020). *Prevalencia de las infecciones por citomegalovirus en pacientes sometidos a trasplante renal o hepático en el Hospital Luis Vernaza, 2013-2018*. <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/14912>
- Caurio, C. F. B., Allende, O. S., Kist, R., Santos, K. L., Vasconcellos, I. C. S., Rozales, F. P., Lana, D. F. D., Praetzel, B. M., Alegretti, A. P., & Pasqualotto, A. C. (2021). Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 43(4), 530–538.
<https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0214>
- Contreras, K., Brochero, M. J. V., Manrique, J., Garcia, P. K., Rodriguez, P., & G, C. A. G. (2018). Incidencia y características clínicas de pacientes trasplantados renales con infección y enfermedad por citomegalovirus en un centro de trasplante. *Acta Médica Colombiana*, 43(1), 20–23. <https://doi.org/10.36104/AMC.2018.957>

- Deborska-Materkowska, D., Perkowska-Ptasinska, A., Sadowska, A., Gozdowska, J., Ciszek, M., Serwanska-Swietek, M., Domagala, P., Miszewska-Szyszkowska, D., Sitarek, E., Jozwik, A., Kwiatkowski, A., & Durlik, M. (2018). Diagnostic utility of monitoring cytomegalovirus-specific immunity by QuantiFERON-cytomegalovirus assay in kidney transplant recipients. *BMC Infectious Diseases*, *18*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12879-018-3075-Z/TABLES/4>
- Diaz, L., Rosales, J., Rosso, F., Rosales, M., Estacio, M., Manzi, E., & Jaramillo, F. J. (2020). Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, *42*(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/J.HTCT.2018.10.004>
- Duke, E. R., Boeckh, M., & Geballe, A. P. (2023). Cytomegalovirus. *Encyclopedia of Gastroenterology, Second Edition*, 807–814. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65951-2>
- Eberhardt, K. A., Jung, V., Knops, E., Heger, E., Wirtz, M., Steger, G., Kaiser, R., Affeldt, P., Holtick, U., Klein, F., Scheid, C., & Di Cristanziano, V. (2023). CMV-IgG pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for CMV reactivation and mortality. *Bone Marrow Transplantation*, *58*(6). <https://doi.org/10.1038/S41409-023-01944-2>
- El Haddad, L., Ariza-Heredia, E., Shah, D. P., Jiang, Y., Blanchard, T., Ghantaji, S. S., El Chaer, F., El-Haddad, D., Prayag, A., Neshar, L., Rezvani, K., Shpall, E., & Chemaly, R. F. (2019). The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*, *219*(6), 898–907. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIY592>
- Gámez, S. S., Ruiz, M. P., & Navarro Marí, J. M. (2016). Infección por citomegalovirus humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *32*(SUPPL.1), 15–22. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70145-4](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70145-4)
- Ganapathi, L., Blumenthal, J., Alawdah, L., Lewis, L., Gilarde, J., Jones, S., Milliren, C., Kim, H. B., & Sharma, T. S. (2019). Impact of Standardized Protocols for

- Cytomegalovirus Disease Prevention in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Pediatric Transplantation*, 23(7), e13568. <https://doi.org/10.1111/PETR.13568>
- Griffiths, P., & Reeves, M. (2021). Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nature Reviews Microbiology* 2021 19:12, 19(12), 759–773. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00582-z>
- Grossi, P. A., Baldanti, F., Andreoni, M., & Perno, C. F. (2020). CMV infection management in transplant patients in Italy. *Journal of Clinical Virology*, 123, 104211. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2019.104211>.
- INDOT, Registro Oficial Suplemento 482. (17 de abril 2015), Resolución 23. GUIA DE EVALUACIÓN DEL POTENCIAL RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL.Estado: Vigente.
- Hamdan, S., Reddehase, M. J., & Holtappels, R. (2023). Cytomegalovirus immune evasion sets the functional avidity threshold for protection by CD8 T cells. *Medical Microbiology and Immunology*, 212(2). <https://doi.org/10.1007/S00430-022-00733-W>
- Jaime Fagundo, J. C., Roque García, W., & Castellanos Hernández, L. (2021). El citomegalovirus en los receptores de trasplante hematopoyético. *Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. Hemoter*, e1279–e1279. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000100012
- Jebakumar, D., Bryant, P., & Linz, W. (2019). Risk of cytomegalovirus transmission by blood products after solid organ transplantation. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 32(2), 222–226. <https://doi.org/10.1080/08998280.2019.1582932>
- Ju, C., Wang, X., Xu, X., Xie, S., Cao, Q., Lin, W., Zhang, J., Xu, Y., Lian, Q., Huang, D., Chen, R., & He, J. (2022). Cytomegalovirus seroprevalence, infection, and disease in Chinese thoracic organ transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12879-022-07853-X>
- Jung, J., Lee, H. J., Kim, S. M., Kang, Y. A., Lee, Y. S., Chong, Y. P., Sung, H., Lee, S. O., Choi, S. H., Kim, Y. S., Woo, J. H., Lee, J. H., Lee, J. H., Lee, K. H., & Kim, S. H. (2017). Diagnostic usefulness of dynamic changes of CMV-specific T-cell

- responses in predicting CMV infections in HCT recipients. *Journal of Clinical Virology : The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 87, 5–11. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2016.11.012>
- Kirisri, S., Vongsakulyanon, A., Kantachuvesiri, S., Razonable, R. R., & Bruminhent, J. (2021). Predictors of CMV Infection in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients: Impact of Pretransplant CMV-Specific Humoral Immunity. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(6). <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAB199>
- Kotton, C. N., Kumar, D., Caliendo, A. M., Huprikar, S., Chou, S., Danziger-Isakov, L., & Humar, A. (2018). The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*, 102(6), 900–931. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>
- Krawczyk, A., Ackermann, J., Goitowski, B., Trenchel, R., Ditschkowski, M., Timm, J., Ottinger, H., Beelen, D. W., Grüner, N., & Fiedler, M. (2018). 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. *Journal of Clinical Virology : The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 99–100, 61–66. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2018.01.002>
- La, Y., Kwon, D. E., Yoo, S. G., Lee, K. H., Han, S. H., & Song, Y. G. (2019). Human cytomegalovirus seroprevalence and titres in solid organ transplant recipients and transplant donors in Seoul, South Korea. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12879-019-4607-X>
- Li, M., Hu, Q., Collins, G., Parida, M., Ball, C. B., Price, D. H., & Meier, J. L. (2021). Cytomegalovirus late transcription factor target sequence diversity orchestrates viral early to late transcription. *PLoS Pathogens*, 17(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1009796>
- Ljungman, P., Boeckh, M., Hirsch, H. H., Josephson, F., Lundgren, J., Nichols, G., Pikis, A., Razonable, R. R., Miller, V., & Griffiths, P. D. (2017). Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(1), 87–91. <https://doi.org/10.1093/CID/CIW668>

- Lockridge, J., Roberts, D., Olyaei, A., Noble, B. N., Langewisch, E., Rehman, S., Stack, M., Scott, D., Orloff, S., Shaut, C., Gardner, B., Bennett, W., & Norman, D. (2020). Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 20(12), 3502–3508. <https://doi.org/10.1111/AJT.15976>
- Lopez Diaz, C., & Macuyama Saavedra, D. (2022). *PREVALENCIA DEL CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES QUE ACUDEN AL LABORATORIO DEL HOSPITAL III IQUITOS ESSALUD DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2019*. <http://repositorio.ucp.edu.pe/handle/UCP/1722>
- López, M., Flores, J., Madero, R., Escuin, F., Santana, M. J., Bellón, T., Selgas, R., & Jiménez, C. (2017). Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrología (English Edition)*, 37(5), 515–525. <https://doi.org/10.1016/J.NEFROE.2016.11.018>
- López-Oliva, M. O., Flores, J., Madero, R., Escuin, F., Santana, M. J., Bellón, T., Selgas, R., & Jiménez, C. (2017). Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrologia: Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia*, 37(5), 515–525. <https://doi.org/10.1016/J.NEFRO.2016.11.018>
- Medina-Lopez, C., Marin-Garcia, J. A., & Alfalla-Luque, R. (2010). Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía (A methodological proposal for the systematic literature review). *WPOM-Working Papers on Operations Management*, 1(2), 13. <https://doi.org/10.4995/WPOM.V1I2.786>
- Mena, D. (2016). Inmunidad celular específica de citomegalovirus en receptores de trasplante de bajo riesgo de enfermedad por citomegalovirus. Cronología y aplicabilidad en el tratamiento anticipado. *Deposito de Investigacion Universidad de Sevilla*. <https://idus.us.es/handle/11441/45269>

- Molina Ortega, A. (2018). *Inmunidad celular y humoral pretrasplante específica de citomegalovirus en receptores de trasplante de órgano sólido de riesgo intermedio de infección por citomegalovirus*. <https://idus.us.es/handle/11441/80676>
- ONT. (2021). *Guía Donación de Médula Ósea*.
[http://www.ont.es/informacion/Paginas/Donaci%
c3%b3ndeM%
c3%a9dulaOsea.aspx](http://www.ont.es/informacion/Paginas/Donaci%c3%b3ndeM%c3%a9dulaOsea.aspx)
- Pickering, H., Sen, S., Arakawa-Hoyt, J., Ishiyama, K., Sun, Y., Parmar, R., Ahn, R. S., Sunga, G., Llamas, M., Hoffmann, A., Deng, M., Bunnapradist, S., Schaenman, J. M., Gjertson, D. W., Rossetti, M., Lanier, L. L., & Reed, E. F. (2021). NK and CD8+ T cell phenotypes predict onset and control of CMV viremia after kidney transplant. *JCI Insight*, 6(21). <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.153175>
- Razonable, R. R., & Humar, A. (2019). Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, 33(9), e13512. <https://doi.org/10.1111/CTR.13512>
- Stern, A., Su, Y., Dumke, H., Fang, J., Tamari, R., Jakubowski, A., Cho, C., Giralt, S., Perales, M. A., & Papanicolaou, G. A. (2021). Cytomegalovirus Viral Load Kinetics Predict Cytomegalovirus End-Organ Disease and Mortality After Hematopoietic Cell Transplant. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(4), 620–631. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAB212>
- Suarez, M. (2019). *Infección por citomegalovirus en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la era del tratamiento anticipado: consideraciones actuales sobre la definición de grupos de riesgo y el día gnóstico*. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=265983&info=resumen&idioma=SPA>
- Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J. R., Young, J. A. H., & Boeckh, M. A. (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15(10), 1143–1238. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2009.06.019>

Wagner-Drouet, E., Teschner, D., Wolschke, C., Janson, D., Schäfer-Eckart, K., Gärtner, J., Mielke, S., Schreder, M., Kobbe, G., Kondakci, M., Hilgendorf, I., von Lilienfeld-Toal, M., Klein, S., Heidenreich, D., Kreil, S., Verbeek, M., Graß, S., Ditschkowski, M., Gromke, T., ... Wolff, D. (2021). Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity can improve risk stratification of recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, *106*(2), 363–374. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2019.229252>

Xia, J., Li, X., Gui, G., Wu, J., Gong, S., Shang, Y., & Fan, J. (2022). Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.954420>

8 ANEXOS

Anexo 1:

Matriz estrategia de búsqueda

Fuente	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de artículos encontrados	Número de artículos filtrados	Número de artículos seleccionados
Pubmed	((((cytomegalovirus) AND (post)) AND (transplant)) AND (solid organ)) NOT (Epstein Barr)) NOT (VIH)) NOT (pneumonia)	10/04/2023	190	40	13
Pubmed	(((((((cytomegalovirus) AND (post)) AND (transplant)) AND (hematopoietic)) NOT (Epstein Barr)) AND (diagnostic) NOT (VIH)) NOT (pneumonia)) NOT (Clostridioides difficile))	28/04/2023	224	56	9
Science Direct	cytomegalovirus AND post AND transplant AND solid organ AND Algorithm NOT Epstein Barr NOT VIH NOT pneumonia	10/04/2023	382	34	1
Science Direct	Cytomegalovirus AND post AND transplant AND hematopoietic AND Algorithm NOT Epstein Barr NOT VIH NOT pneumonia	28/04/2023	272	41	6
Scielo	cytomegalovirus AND organ AN-D solid AND transplant	28/04/2023	14	3	1
Scielo	Cytomegalovirus AND Post AND transplant AND hematopoietic	28/04/2023	6	1	1

...continúa

...continúa

Fuente	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de artículos encontrados	Número de artículos filtrados	Número de artículos seleccionados
Scopus	((TITLE-ABS-KEY (cytomegalovirus)) AND ((((((post)) AND (transplant)) AND (solid AND organ)) AND (not AND epstein AND barr)) AND (prevention AND strategies))) AND (detection) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2023)) AND (EXCLUDE (SUBJAREA , "PHAR") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "CENG") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "AGRI") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "ENGI")) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "ch")) AND (EXCLUDE (LANGUAGE , "Russian") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "German")) AND (EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Nonhuman") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Epstein Barr Virus Infection") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Ulcerative Colitis") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "BK Virus"))	10/04/2023	74	3	0
Scopus	((TITLE-ABS-KEY (cytomegalovirus)) AND ((((((post)) AND (transplant)) AND (hematopoietic)) AND (not AND epstein AND barr)) AND (prevention AND strategies))) AND (detection) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2023) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017)) AND (LIMIT-TO (OA , "all"))	28/04/2023	90	56	7
Springer Journals	https://link.springer.com/search?date-facet-mode=between&facet-sub-discipline=%22Internal+Medicine%22&facet-start-year=2017&facet-discipline=%22Medicine+%26+Public+Health%22&query=cytomegalovirus+AND+and+AND+post+AND+and+AND+transplant+AND+and+AND+solid+AND+organs+&facet-content-type=%22Article%22&facet-language=%22En%22&facet-end-year=2022&showAll=true&facet-sub-discipline=%22Infectious+Diseases%22	28/04/2023	269	34	5
Springer Journals	Cytomegalovirus AND post AND transplant AND hematopoietic NOT Epstein Barr NOT VIH	28/04/2023	77	3	0

ANEXO 2:*Matriz de recolección de información primaria*

Fuente	Número de artículos en fase de identificación	Número de artículos eliminados por duplicados
Pubmed	96	4
Science Direct	75	3
Scielo	4	0
Scopus	59	3
Springer Journal	37	1

Anexo 3:
Lista de verificación de STROBE

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida).
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones Explique el tratamiento de los datos ausentes Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo Describa los análisis de sensibilidad

...continúa

...continua

Título y resumen	Punto	Recomendación
Resultados		
Participantes	13*	<p>Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados</p> <p>Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase</p> <p>Considere el uso de un diagrama de flujo</p>
<hr/>		
Datos descriptivos	14*	<p>Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión</p> <p>Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés</p> <p>Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)</p>
Datos de las variables de resultado	15*	<p>Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo</p> <p>Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición</p>
Resultados principales	16	<p>Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos</p> <p>Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos</p> <p>Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante</p>
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
<hr/>		
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
<hr/>		
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

Nota: Adaptado de “Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales”

Anexo 4:**Matriz de artículos excluidos**

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
1	Avery, R. K., Alain, S., Alexander, B. D., Blumberg, E. A., Chemaly, R. F., Cordonnier, C., Duarte, R. F., Florescu, D. F., Kamar, N., Kumar, D., Maertens, J., Marty, F. M., Papanicolaou, G. A., Silveira, F. P., Witzke, O., Wu, J., Sundberg, A. K., Fournier, M., & SOLSTICE Trial Investigators.	2022	Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial	PubMed	Título/ Abstract	10.1093/cid/ciab988
2	Gioco, R., Corona, D., Ekser, B., Puzzo, L., Inserra, G., Pinto, F., Schipa, C., Privitera, F., Veroux, P., & Veroux, M.	2020	Gastrointestinal complications after kidney transplantation.	PubMed	Título	10.3748/wjg.v26.i38.5797.
3	Halpern-Cohen, V., & Blumberg, E. A.	2022	New Perspectives on Antimicrobial Agents: Maribavir.	PubMed	Título	10.1128/aac.02405-21
4	Khawaja, F., Spallone, A., Kotton, C. N., & Chemaly, R. F.	2023	Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium.	PubMed	Título/ Abstract	10.1016/j.cmi.2022.07.001
5	Chuleerarux, N., Thongkam, A., Manothummetha, K., Nematollahi, S., Dioverti-Prono, V., Torvorapanit, P., Langsiri, N., Worasilchai, N., Plongla, R., Chindamporn, A., Sanguankeo, A., & Permpalung, N.	2021	Does Post-Transplant Cytomegalovirus Increase the Risk of Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients? A Systematic Review and Meta-Analysis.	PubMed	Título	10.3390/jof7050327
6	Dębska-Zielkowska, J., Moszkowska, G., Zieliński, M., Zielińska, H., Dukat-Mazurek, A., Trzonkowski, P., & Stefańska, K.	2021	KIR Receptors as Key Regulators of NK Cells Activity in Health and Disease.	PubMed	Título	10.3390/celdas10071777.
7	Higdon, L. E., Gustafson, C. E., Ji, X., Sahoo, M. K., Pinsky, B. A., Margulies, K. B., Maecker, H. T., Goronzy, J., & Maltzman, J. S.	2021	Association of Premature Immune Aging and Cytomegalovirus After Solid Organ Transplant.	PubMed	Título	10.3389/fimmu.2021.661551

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
8	Abbas, A., Zimmer, A. J., & Florescu, D.	2021	Viral Enteritis in Solid-Organ Transplantation.	PubMed	Título/ Abstract	10.3390/v13102019
9	Kho, M. M. L., Roest, S., Bovée, D. M., Metselaar, H. J., Hoek, R. A. S., van der Eijk, A. A., Manintveld, O. C., Roodnat, J. I., & van Besouw, N. M.	2021	Herpes Zoster in Solid Organ Transplantation: Incidence and Risk Factors.	PubMed	Título	10.3389/fimmu.2021.645718
10	Fang, H., Yan, H. H. N., Bilardi, R. A., Flensburg, C., Yang, H., Barbour, J. A., Siu, H. C., Turski, M., Chew, E., Xu, Z., Lam, S. T., Sharma, R., Xu, M., Li, J., Ip, H. W., Cheung, C. Y. M., Huen, M. S. Y., Sweet-Cordero, E. A., Majewski, I. J., Leung, S. Y., ... Wong, J. W. H.	2022	Ganciclovir-induced mutations are present in a diverse spectrum of post-transplant malignancies.	PubMed	Título	10.1186/s13073-022-01131-w.
11	Cordero, E., Bulnes-Ramos, A., Aguilar-Guisado, M., González Escribano, F., Olivas, I., Torre-Cisneros, J., Gavaldá, J., Aydillo, T., Moreno, A., Montejo, M., Fariñas, M. C., Carratalá, J., Muñoz, P., Blanes, M., Fortún, J., Suárez-Benjumea, A., López-Medrano, F., Roca, C., Lara, R., & Pérez-Romero, P.	2020	Effect of Influenza Vaccination Inducing Antibody Mediated Rejection in Solid Organ Transplant Recipients.	PubMed	Título	10.3389/fimmu.2020.01917
12	Abbass, A., Khalid, S., Boppana, V., Hanson, J., Lin, H., & McCarthy, D.	2020	Giant Gastric Ulcers: An Unusual Culprit.Úlceras gástricas gigantes: un culpable inusual	PubMed	Título	10.1007/s10620-020-06573-z
13	Mercado, C. L., Froines, C. P., Gaier, E. D., Wang, Q., Indaram, M., Wan, M. J., Shah, A. S., & Koo, E. B.	2022	Prevalence and Characteristics of Cytomegalovirus Ocular Disease in Children: A Multi-Center Study.	PubMed	Título/ Abstract	10.2147/OPHT.S364741
14	Shi, S., Zhang, M., Guo, R., Miao, Y., & Li, B.	2019	Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell-Mediated Dual-Gene Therapy for Glioblastoma.	PubMed	Título	10.1089/hum.2018.092

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
15	Madsen, M. J., Bergmann, T. K., Brøsen, K., & Thiesson, H. C.	2017	The Pharmacogenetics of Tacrolimus in Corticosteroid-Sparse Pediatric and Adult Kidney Transplant Recipients.	PubMed	Título	10.1007/s40268-017-0177-9
16	Krisl, A., Stampf, S., Hauri, D., Binet, I., Mueller, T., Sidler, D., Hadaya, K., Golshayan, D., Pascual, M., Koller, M., Dickenmann, M., & The Swiss Transplant Cohort Study Stcs	2020	Immunosuppression management in renal transplant recipients with normal-immunological risk: 10-year results from the Swiss Transplant Cohort Study.	PubMed	Título/ Abstract	10.4414/smw.2020.20354
17	Amini, L., Vollmer, T., Wendering, D. J., Jurisch, A., Landwehr-Kenzel, S., Otto, N. M., Jürchott, K., Volk, H. D., Reinke, P., & Schmueck-Hennesse, M.	2019	Comprehensive Characterization of a Next-Generation Antiviral T-Cell Product and Feasibility for Application in Immunosuppressed Transplant Patients.	PubMed	Título	10.3389/fimmu.2019.01148
18	Maggi, F., Focosi, D., Statzu, M., Bianco, G., Costa, C., Macera, L., Spezia, P. G., Medici, C., Albert, E., Navarro, D., Scagnolari, C., Pistello, M., Cavallo, R., & Antonelli, G.	2018	Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients.	PubMed	Título	10.1038/s41598-018-33909-7
19	Dhal, U., Raju, S., Singh, A. D., & Mehta, A. C.	2018	"For your eyes only": ophthalmic complications following lung transplantation.	PubMed	Título	10.21037/jtd.2018.09.156
20	Khurana, M. P., Lodding, I. P., Mcroft, A., Sørensen, S. S., Perch, M., Rasmussen, A., Gustafsson, F., & Lundgren, J. D.	2019	Risk Factors for Failure of Primary (Val)ganciclovir Prophylaxis Against Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid Organ Transplant Recipients.	PubMed	Título	10.1093/ofid/ofz215.
21	Saad, E. J., Fernández, P., Cardozo Azua, A. E., Ellena, V., Diz, C., Giordano, G., Borgogno, P., Nuñez, S., Sarmantano, D., Guzman, A., Schwarz, F., Naser, S., Flores, M. F., Alaye, M. L., Caeiro, J. P., & De la Fuente, J.	2020	Infections in the first year after renal transplant.	PubMed	Título	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254105/

...continúa

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
22	Ecabert, D., Pham, C., Pierce, B. J., Musick, W. L., Nguyen, D. T., & Graviss, E. A.	2021	Safety of Valganciclovir 450 mg 3 Times Weekly for Cytomegalovirus Prophylaxis in Solid Organ Transplant Recipients Requiring Hemodialysis.	PubMed	Título	10.1093/ofid/ofab436
23	Baraniak, I., Kropff, B., Ambrose, L., McIntosh, M., McLean, G. R., Pichon, S., Atkinson, C., Milne, R. S. B., Mach, M., Griffiths, P. D., & Reeves, M. B.	2018	Protection from cytomegalovirus viremia following glycoprotein B vaccination is not dependent on neutralizing antibodies.	PubMed	Título	10.1073/pnas.1800224115
24	Baraniak, I., Gomes, A. C., Sodi, I., Langstone, T., Rothwell, E., Atkinson, C., Pichon, S., Piras-Douce, F., Griffiths, P. D., & Reeves, M. B.	2019	Seronegative patients vaccinated with cytomegalovirus gB-MF59 vaccine have evidence of neutralising antibody responses against gB early post-transplantation.	PubMed	Título	10.1016/j.ebiom.2019.11.005
25	Aguilar, C., Husain, S., & Lortholary, O.	2018	Recent advances in understanding and managing infectious diseases in solid organ transplant recipients.	PubMed	Título/ Abstract	10.12688/f1000research.14262.1
26	Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, Wu J, Sundberg AK, Fournier M.	2023	Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial	PubMed	Título	10.1093/cid/ciab988
27	Walkovich K, Vander Lugt M, Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A.	2021	ZAP70-Related Combined Immunodeficiency	PubMed	Título	20301777
28	Dubois V, Amokrane K, Beguin Y, Bruno B, Chevallier P, Delbos F, Devillier R, Giannoli C, Guidicelli G, Harif M, Loiseau P, Rouzairé PO, Varlet P, Yakoub-Agha I, Nguyen S.	2020	Haploidentical hematopoietic stem cell transplant: How to choose the best donor? Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)	PubMed	Título	10.1016/j.bulcan.2019.07.011

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
29	Nagler A, Labopin M, Houhou M, Aljurf M, Mousavi A, Hamladji RM, Al Zahrani M, Bondarenko S, Arat M, Angelucci E, Koc Y, Gülbas Z, Sica S, Bourhis JH, Canaani J, Brissot E, Giebel S, Mohty M.	2021	Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation	PubMed	Título	10.1186/s13045-021-01065-7
30	Medina D, Estacio M, Rosales M, Manzi E.	2020	Haploidentical stem cell transplant with post-transplantation cyclophosphamide and mini-dose methotrexate in children	PubMed	Título	10.1016/j.hemonc.2020.01.003.
31	La Y, Kwon DE, Yoo SG, Lee KH, Han SH, Song YG.	2019	Human cytomegalovirus seroprevalence and titres in solid organ transplant recipients and transplant donors in Seoul, South Korea	PubMed	Título	10.1186/s12879-019-4607-x.
32	Cheng WY, Avery RK, Thompson-Leduc P, Cheung HC, Bo T, Duh MS, Hirji I.	2022	Evaluation of treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs among patients receiving treatment for cytomegalovirus following allogeneic hematopoietic cell or solid organ transplantation	PubMed	Título	10.1080/13696998.2022.2046388.
33	Gagelmann N, Eikema DJ, Stelljes M, Beelen D, de Wreede L, Mufti G, Knelange NS, Niederwieser D, Friis LS, Ehninger G, Nagler A, Yakoub-Agha I, Meijer E, Ljungman P, Maertens J, Kanz L, Lopez-Corral L, Brecht A, Craddock C, Finke J,	2019	Optimized EBMT transplant-specific risk score in myelodysplastic syndromes after allogeneic stem-cell transplantation	PubMed	Título	10.3324/haematol.2018.200808.

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
34	Schwinger W, Urban C, Ulreich R, Sperl D, Karastaneva A, Strenger V, Lackner H, Boztug K, Albert MH, Benesch M, Seidel MG.	2018	The Phenotype and Treatment of WIP Deficiency: Literature Synopsis and Review of a Patient With Pre-transplant Serial Donor Lymphocyte Infusions to Eliminate CMV	PubMed	Título	10.3389/fimmu.2018.02554.
35	Ando T, Suzuki T, Ishiyama Y, Koyama S, Tachibana T, Tanaka M, Kanamori H, Nakajima H.	2020	Impact of Cytomegalovirus Reactivation and Natural Killer Reconstitution on Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Analysis	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2019.09.028.
36	Wu JL, Ma HY, Lu CY, Chen JM, Lee PI, Jou ST, Yang YL, Chang HH, Lu MY, Chang LY, Huang LM.	2017	Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients	PubMed	Título	10.1016/j.jmii.2015.07.011.
37	Wagner-Drouet E, Teschner D, Wolschke C, Janson D, Schäfer-Eckart K, Gärtner J, Mielke S, Schreder M, Kobbe G, Kondakci M, Hilgendorf I, von Lilienfeld-Toal M, Klein S, Heidenreich D, Kreil S, Verbeek M, Grass S, Ditschkowski M, Gromke T, Koch M, Lindemann M, Hünig T, Schmidt T, Rasche A, Guldan H, Barabas S, Deml L, Wagner R, Wolff D.	2021	Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity can improve risk stratification of recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation	PubMed	Título	10.3324/haematol.2019.229252.
38	Huang YT, Su Y, Kim SJ, Nichols P, Burack D, Maloy M, Giralt S, Perales MA, Jakubowski AA, Papanicolaou GA.	2019	Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Managed by the Preemptive Approach: Estimating the Impact on Healthcare Resource Utilization and Outcomes	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2018.11.012.
39	Royston L, Royston E, Masouridi-Levrat S, Vernaz N, Chalandon Y, Van Delden C, Neofytos D.	2021	Letermovir Primary Prophylaxis in High-Risk Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Matched Cohort Study	PubMed	Título	10.3390/vaccines9040372.

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
40	Royston L, Masouridi-Levrat S, Gotta V, Royston E, Pressacco-Brossier C, Abi Aad Y, Tonoli D, Karmime A, Jayo M, Van Delden C, Lescuyer P, Pfister M, Chalandon Y, Neofytos D.	2022	Therapeutic Drug Monitoring of Orally Administered Letermovir Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients	PubMed	Título	10.1128/aac.00657-22.
41	Gagelmann N, Eikema DJ, de Wreede LC, Koster L, Wolschke C, Arnold R, Kanz L, McQuaker G, Marchand T, Socié G, Bourhis JH, Mohty M, Cornelissen JJ, Chevallier P, Bernasconi P, Stelljes M, Rohrlich PS, Fanin R, Finke J, Maertens J, Blaise D, Itälä-Remes M, Labussière-Wallet H, Robin M, McLornan D, Chalandon Y, Yakoub-Agha I, Kröger N	2019	Comparison of Dynamic International Prognostic Scoring System and MYelofibrosis SECondary to PV and ET Prognostic Model for Prediction of Outcome in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Myelofibrosis after Allogeneic Stem Cell Transplantation	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2019.03.024.
42	Sahebi F, Garderet L, Kanate AS, Eikema DJ, Knelange NS, Alvelo OFD, Koc Y, Blaise D, Bashir Q, Moraleda JM, Dreger P, Sanchez JF, Ciurea S, Schouten H, Shah NN, Verbeek M, Rösler W, Diez-Martin JL, Schoenland S, D'Souza A, Kröger N, Hari P.	2021	Outcomes of Haploidentical Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: An EBMT/CIBMTR Report	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2018.09.018.
43	Hill JA, Magaret AS, Hall-Sedlak R, Mikhaylova A, Huang ML, Sandmaier BM, Hansen JA, Jerome KR, Zerr DM, Boeckh M.	2017	Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6	PubMed	Título	10.1182/blood-2017-03-775759.
44	Ren XY, Liu X, Huang QS, Wang QM, He Y, Zhu XL, Han W, Chen H, Chen YH, Wang FR, Wang JZ, Zhang YY, Mo XD, Chen Y, Wang Y, Fu HX, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Huang XJ, Zhang XH.	2019	Incidence, Risk Factors, and Outcome of Immune-Mediated Neuropathies (IMNs) following Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2019.04.021.

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
45	Uppuluri R, Sivasankaran M, Patel S, Swaminathan VV, Ramanan KM, Ravichandran N, Ramakrishnan B, Jayakumar I, Vaidhyanathan L, Raj R.	2019	Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Primary Immune Deficiency Disorders in Children: Challenges and Outcome from a Tertiary Care Center in South India	PubMed	Título	10.1007/s10875-019-00600-z.
46	Mo W, Chen X, Zhang X, Wang S, Li L, Zhang Y.	2021	The Potential Association of Delayed T Lymphocyte Reconstitution Within Six Months Post-Transplantation With the Risk of Cytomegalovirus Retinitis in Severe Aplastic Anemia Recipients	PubMed	Título	10.3389/fcimb.2022.90154.
47	Zhang P, Yang D, Tian J, Feng S, Jiang E, Han M.	2021	A clinical study of lyophilized intravenous human immunoglobulin containing high-titer cytomegalovirus-neutralizing antibody for the treatment of cytomegalovirus viremia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	PubMed	Título	10.21037/apm-21-1069.
48	Marinelli T, Wee LYA, Rowe E, Chhetri R, Friel O, Higgins G, Bardy P, Singhal D, Pradhan A, Crawford L, Hiwase DK.	2021	Respiratory Viruses Cause Late Morbidity in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2019.12.724.
49	Foster GG, Grant MJ, Thomas SM, Cameron B, Raiff D, Corbet K, Loitsch G, Ferreri C, Horwitz M.	2020	Treatment with Foscarnet after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (Allo-HCT) Is Associated with Long-Term Loss of Renal Function	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2020.05.007.
50	Seelbinder B, Wallstabe J, Marischen L, Weiss E, Wurster S, Page L, Löffler C, Bussemer L, Schmitt AL, Wolf T, Linde J, Cicin-Sain L, Becker J, Kalinke U, Vogel J, Panagiotou G, Einsele H, Westermann AJ, Schäuble S, Loeffler J.	2020	Triple RNA-Seq Reveals Synergy in a Human Virus-Fungus Co-infection Model	PubMed	Título	10.1016/j.celrep.2020.108389.

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
51	Guolo F, Minetto P, Pesce S, Ballerini F, Clavio M, Cea M, Frello M, Garibotto M, Greppi M, Bozzo M, Miglino M, Passannante M, Marcolin R, Tedone E, Colombo N, Mangerini R, Bo A, Ruzzenenti MR, Carlier P, Serio A, Luchetti S, Dominietto A, Varaldo R, Candiani S, Agostini V, Ravetti JL, Del Zotto G, Marcenaro E, Lemoli RM.	2021	Post-Transplant Nivolumab Plus Unselected Autologous Lymphocytes in Refractory Hodgkin Lymphoma: A Feasible and Promising Salvage Therapy Associated With Expansion and Maturation of NK Cells	PubMed	Título	10.3389/fimmu.2021.753890.
52	Hill JA, Nichols WG, Marty FM, Papanicolaou GA, Brundage TM, Lanier R, Zerr DM, Boeckh MJ.	2020	Oral brincidofovir decreases the incidence of HHV-6B viremia after allogeneic HCT.	PubMed	Título	10.1182/blood.2019.004315.
53	Ye B, Zhao H.	2017	Early abnormal liver enzyme levels may increase the prevalence of human cytomegalovirus antigenaemia after hematopoietic stem cell transplantation	PubMed	Título	10.1177/0300060516689013.
54	Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, Morrissey CO, Spencer A, Ritchie D, Cheng AC, Lewin SR, Slavin M.	2017	Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2017.07.025.
55	Kruizinga MD, van Tol MJD, Bekker V, Netelenbos T, Smiers FJ, Bresters D, Jansen-Hoogendijk AM, van Ostaijen-Ten Dam MM, Kollen WJW, Zwaginga JJ, Lankester AC.	2018	Risk Factors, Treatment, and Immune Dysregulation in Autoimmune Cytopenia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2017.12.782.
56	Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, Mullane KM, Shore TB, Papanicolaou GA, Chittick G, Brundage TM, Wilson C, Morrison ME, Foster SA, Nichols WG, Boeckh MJ.	2019	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2018.09.038.

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
57	McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolaños-Meade J, Tsai HL, Showel MM, Kanakry JA, Symons HJ, Gojo I, Smith BD, Bettinotti MP, Matsui WH, Dezern AE, Huff CA, Borrello I, Pratz KW, Gladstone DE, Swinnen LJ, Brodsky RA, Levis MJ, Ambinder RF, Fuchs EJ, Rosner GL, Jones RJ, Luznik L.	2017	Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide	PubMed	Título	10.3324/haematol.2016.144139.
58	Lugthart G, Jordans CCE, de Pagter APJ, Bresters D, Jol-van der Zijde CM, Bense JE, van Rooij-Kouwenhoven RWG, Sukhai RN, Louwerens M, Dorresteijn EM, Lankester AC.	2021	Chronic kidney disease ten years after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	PubMed	Título	10.1016/j.kint.2021.05.030.
59	Picardi M, Della Pepa R, Giordano C, Pugliese N, Mortaruolo C, Trastulli F, Rascato MG, Cappuccio I, Raimondo M, Memoli M, Monteverde M, Mascolo M, Pane F.	2019	Brentuximab vedotin followed by bendamustine supercharge for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma.	PubMed	Título	10.1182/bloodadvances.2019000123.
60	Hingorani S, Pao E, Stevenson P, Schoch G, Laskin BL, Gooley T, McDonald GB.	2018	Changes in Glomerular Filtration Rate and Impact on Long-Term Survival among Adults after Hematopoietic Cell Transplantation: A Prospective Cohort Study	PubMed	Título	10.2215/CJN.10630917.
61	Chen DP, Chang SW, Wang PN, Lin WT, Hsu FP, Wang WT, Tseng CP.	2021	The Association Between Single-Nucleotide Polymorphisms of Co-Stimulatory Genes Within Non-HLA Region and the Prognosis of Leukemia Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation	PubMed	Título	10.3389/fimmu.2021.730507.
62	Warlick ED, DeFor TE, Bejanyan N, Holtan S, MacMillan M, Blazar BR, Dusenbery K, Arora M, Bachanova V, Cooley S, Lazaryan A, McGlave P, Miller JS, Rashidi A.	2019	Reduced-Intensity Conditioning Followed by Related and Unrelated Allografts for Hematologic Malignancies: Expanded Analysis and Long-Term Follow-Up	PubMed	Título	10.1016/j.bbmt.2018.07.038.

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
63	Wirtschafter E, VanBeek C, Linhares Y.	2018	Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy without peripheral blood schistocytes: a case report and review of the literature.	PubMed	Título	10.1186/s40164-018-0106-9.
64	Zhao XY, Luo XY, Yu XX, Zhao XS, Han TT, Chang YJ, Huo MR, Xu LP, Zhang XH, Liu KY, Li D, Jiang ZF, Huang XJ.	2017	Recipient-donor KIR ligand matching prevents CMV reactivation post-haploidentical T cell-replete transplantation.	PubMed	Título	10.1111/bjh.14622.
65	Yeh AC, Varelias A, Reddy A, Barone SM, Olver SD, Chilson K, Onstad LE, Ensby KS, Henden AS, Samson L, Jaeger CA, Bi T, Dahlman KB, Kim TK, Zhang P, Degli-Esposti MA, Newell EW, Jagasia MH, Irish JM, Lee SJ, Hill GR.	2021	CMV exposure drives long-term CD57+ CD4 memory T-cell inflation following allogeneic stem cell transplant.	PubMed	Título	10.1182/blood.2020009492.
66	Krawczyk A, Ackermann J, Goitowski B, Trenchel R, Ditschkowski M, Timm J, Ottinger H, Beelen DW, Grüner N, Fiedler M.	2018	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.	PubMed	Título	10.1016/j.jcv.2018.01.002.
67	Lee SM, Kim YJ, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kang ES.	2017	Clinical Usefulness of Monitoring Cytomegalovirus-Specific Immunity by Quantiferon-CMV in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients	PubMed	Título	10.3343/alm.2017.37.3.277.
68	Park KH, Ryu JH, Bae H, Yun S, Jang JH, Han K, Cho BS, Kim HJ, Lee H, Oh EJ.	2020	Delayed NK Cell Reconstitution and Reduced NK Activity Increased the Risks of CMV Disease in Allogeneic-Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	PubMed	Título	10.3390/ijms21103663
69	Zhao Y, Gao F, Wu Y, Shi J, Luo Y, Tan Y, Yu J, Lai X, Zhang M, Zhang W, Huang H.	2021	Decreased iKIR-HLA C Pair Confers Worse Clinical Outcomes for Patients with Myeloid Disease Receiving Antithymocyte Globulin-Based Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	PubMed	Título	10.3389/fimmu.2020.614488.

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
70	Yeates L, Slatter MA, Gennery AR.	2017	Infusion of Sibling Marrow in a Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Leads to Split Mixed Donor Chimerism and Normal Immunity.	PubMed	Título	10.3389/fped.2017.00143.
71	Cesaro S, Crocchiolo R, Tridello G, Knelange N, Van Lint MT, Koc Y, Ciceri F, Gülbas Z, Tischer J, Afanasyev B, Bruno B, Castagna L, Blaise D, Mohty M, Irrera G, Diez-Martin JL, Pierelli L, Pioltelli P, Arat M, Delia M, Fagioli F, Ehninger G, Aljurf M, Carella AM, Ozdogu H, Mikulska M, Ljungman P, Nagler A, Styczynski J.	2018	Comparable survival using a CMV-matched or a mismatched donor for CMV+ patients undergoing T-replete haplo-HSCT with PT-Cy for acute leukemia: a study of behalf of the infectious diseases and acute leukemia working parties of the EBMT.	PubMed	Título	10.1038/s41409-017-0016-1
72	Brierley CK, Castilla-Llorente C, Labopin M, Badoglio M, Rovira M, Ricart E, Dierickx D, Vermeire S, Hasselblatt P, Finke J, Onida F, Cassinotti A, Satsangi J, Kazmi M, López-Sanromán A, Schmidt C, Farge D, Travis SPL, Hawkey CJ, Snowden JA	2018	Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease: A Retrospective Survey of Long-term Outcomes from the European Society for Blood and Marrow Transplantation.	PubMed	Título	10.1093/ecco-jcc/jyy069
73	Wang, H., Liu, H., Zhou, L., Wang, D., Wang, S., Liu, Q., ... & Wei, H.	2022	Cytomegalovirus-specific neutralizing antibodies effectively prevent uncontrolled infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105065
74	Amini, M., Bagheri, A. y Delen, D.	2022	An explanatory analytics model for identifying factors indicative of long-versus short-term survival after lung transplantation	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.dajour.2022.100058
75	Guglin, M., Zucker, MJ, Borlaug, BA, Breen, E., Cleveland, J., Johnson, MR, ... y Bozkurt, B.	2020	Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.034

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
76	Borges, TJ, Abarzua, P., Gassen, RB, Kollar, B., Lima-Filho, M., Aoyama, BT, ... & Riella, LV.	2022	T cell attracting CCL18 chemokine is a dominant rejection signal during limb transplantation	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100559
77	Parkes, M., Halloran, K., Hirji, A., Pon, S., Weinkauf, J., Timofte, I., Snell, G., Westall, G, ... & Halloran, P.	2022	Transcripts associated with chronic lung allograft dysfunction in transbronchial biopsies of lung transplants	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1111/ajt.16895
78	Starling, R. C., Armstrong, B., Bridges, N. D., Eisen, H., Givertz, M. M., Kfoury, A. G., ... & Chandraker.	2019	Accelerated Allograft Vasculopathy with Rituximab After Cardiac Transplantation	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.056 .
79	Seitz, A., Mounsey, K., Hughes, P., Cullen, K., Smith, M. W., Daga, S., ... & Baker, R.	2022	Isolated Pre-existing HLA-DP Donor-Specific Antibodies are Associated with Poorer Outcomes in Renal Transplantation	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.07.014 .
80	Boggi, U., Vistoli, F., Andres, A., Arbogast, HP, Badet, L., Baronti, W., ... & Berney, T	2021	First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II – recommendations	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1111/ajt.16750
81	Page, KM, Stenger, EO, Connelly, JA, Shyr, D., West, T., Wood, S., ... & Kurtzberg, J.	2019	Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.003
82	Bharadwaj, P., Shrestha, S., Pongracz, T., Concetta, C., Sharma, S., Le Moine, A., ... y Ackerman, ME	2022	Afucosylation of HLA-specific IgG1 as a potential predictor of antibody pathogenicity in kidney transplantation	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100818
83	Jagus, D., Lis, K., Niemczyk, L. y Basak, GW	2018	Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation—Etiology, management, and perspectives	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.07.004
84	Louis-Auguste, JR, Micallef, C., Ambrose, T., Upponi, S., Butler, AJ, Massey, D., ... y Enoch, DA	2018	Fatal breakthrough mucormycosis in a multivisceral transplant patient receiving micafungin: Case report and literature review	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.idcr.2018.03.017

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
85	Agbor-Enoh, S., Wang, Y., Tunc, I., Jang, MK, Davis, A., De Vlaminc, I., ... y Valantine, HA	2019	Donor-derived cell-free DNA predicts allograft failure and mortality after lung transplantation	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.029
86	Filippone, EJ, McCue, PA y Farber, JL	2018	Transplant glomerulopathy	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.123
87	Stueck, AE, Schiano, TD y Fiel, MI	2018	Development of a novel histologic diagnostic algorithm for hepatic graft-versus-host disease	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.151
88	Hossain, MA, Ahmed, N., Gupta, V., Bajwa, R., Alidoost, M., Asif, A. y Vachharajani, T.	2021	Post-traumatic thrombotic microangiopathy: What trauma surgeons need to know?	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2021.01.004
89	Haanen, J., Ernstoff, MS, Wang, Y., Menzies, AM, Puzanov, I., Grivas, P., ... & Obeid, M.	2020	Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.285
90	Meurer, T., Crivello, P., Metzinger, M., Kester, M., Megger, DA, Chen, W., ... & Fleischhauer, K.	2021	Permissive HLA-DPB1 mismatches in HCT depend on immunopeptidome divergence and editing by HLA-DM	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1182/blood.202008464
91	Manzetti, J., Weissbach, FH, Graf, FE, Unterstab, G., Wernli, M., Hopfer, H., ... & Hirsch, HH	2020	BK Polyomavirus Evades Innate Immune Sensing by Disrupting the Mitochondrial Network and Promotes Mitophagy	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101257
92	May, FJ, Head, PE, Venturoni, LE, Chandler, RJ y Venditti, CP	2021	Central nervous system-targeted adeno-associated virus gene therapy in methylmalonic acidemia	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.04.005
93	Jayachandran, R., Gumienny, A., Bolinger, B., Ruehl, S., Lang, MJ, Fucile, G., ... & Pieters, J	2019	Disruption of Coronin 1 Signaling in T Cells Promotes Allograft Tolerance while Maintaining Anti-Pathogen Immunity	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.011
94	Flommersfeld, S., Böttcher, JP, Ersching, J., Flossdorf, M., Meiser, P., Pachmayr, LO, ... y Grassmann, S.	2021	Fate mapping of single NK cells identifies a type 1 innate lymphoid-like lineage that bridges innate and adaptive recognition of viral infection	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.innimm.2021.08.002

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
95	Wussow, F., Kha, M., Faircloth, K., Nguyen, VH, Iniguez, A., Martinez, J., ... & Diamond, DJ	2022	COH04S1 and beta sequence-modified vaccine protect hamsters from SARS-CoV-2 variants	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104457
96	McDonald, GB, Tabellini, L., Storer, BE, Martin, PJ, Lawler, RL, Rosinski, SL, ... & Hansen, JA	2017	Predictive Value of Clinical Findings and Plasma Biomarkers after Fourteen Days of Prednisone Treatment for Acute Graft-versus-host Disease	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.04.029
97	Sasso, E., D'Alise, AM, Zambrano, N., Scarselli, E., Folgori, A. y Nicosia, A.	2020	New viral vectors for infectious diseases and cancer	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101430
98	Herk, M. y Thum, T.	2021	Pharmacokinetics and Proceedings in Clinical Application of Nucleic Acid Therapeutics	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jymthe.2020.11.008
99	Tuijnburg, P., Allen, HL, Burns, SO, Greene, D., Jansen, MH, Staples, E., ... y Watt, C.	2018	Loss-of-function nuclear factor κB subunit 1 (NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.039
100	Grupo de Trabajo de Hepatitis C de KDIGO.	2018	KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.kisu.2018.06.001
101	Bonilla, WV, Kirchhammer, N., Marx, AF, Kallert, SM, Krzyzaniak, MA, Lu, M., ... & Pinschewer, DD	2021	Heterologous arenavirus vector prime-boost overrules self-tolerance for efficient tumor-specific CD8 T cell attack	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100209
102	Szittner, Z., Péter, B., Kurunczi, S., Székács, I. y Horváth, R	2022	Functional blood cell analysis by label-free biosensors and single-cell technologies	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102727
103	Garcia-Beltran, WF, Lam, EC, Astudillo, MG, Yang, D., Miller, TE, Feldman, J., ... & Balazs, AB	2021	COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.015
104	Swadling, L., Pallett, LJ, Diniz, MO, Baker, JM, Amin, OE, Stegmann, KA, ... y Maini, MK	2020	Human Liver Memory CD8+ T Cells Use Autophagy for Tissue Residence	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.050

...continúa

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
105	Cui, C., Chakraborty, K., Tang, XA, Zhou, G., Schoenfelt, KQ, Becker, KM, ... & Becker, L.	2021	Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis	ScienceDirect	Título	https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.016
106	Alshammeri, Salem, Alotaibi, Sultan, Alshahrani, Mohammed, Ahmed, Syed Osman, El Fakih, Riad, Elhaddad, Alaa, Ali Hamidieh, Amir, Altbakhi, Abdulghani, Chaudhry, Qamar Un Nisa, Bazarbachi, Ali, Adil, Salman Al-khabori, Murtadha, Ben Othman, Tarek Gaziev, Javid, Khalaf, Mohamad, Alshammeri, Salem, Alotaibi, Sultan, Alshahrani, Mohammed	2021	Strategic priorities for hematopoietic stem cell transplantation in the EMRO region	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.09.006
107	Raheel Iftikhar a, Qamar un Nisa Chaudhrya, Faiz Anwer b, Karun Neupane c, Abdul Rafae d, Syed Kamran Mahmood y, Tariq Ghafoor a, nochet shahbaz a, Mehreen Ali Khan, Tariq Azam Khattak a, Ghassan Umair Shamshad a, Jahanzeb Rehman a, Muhammad Farhan un, Maryam Khan una, Iqraa Ansar e, Rabia Ashraf f, Judith pantano g, Tariq Mehmood Sattih, Parvez Ahmed	2020	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100772
108	Guang Guá, Jian- Zhu Yangb, Jin-Qiao Zhang c, Li-Xia sol c	2019	Regulatory T cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: From the lab to the clinic	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103991
109	DeFilipp, Zachariah, Advani, Anjali S. Bachanova, Veronika, Cassaday, Ryan D. Deangelo, Daniel J. Kebriaei, Partow, Rowe, Jacob M. Seftel, Matthew D. Stock, Wendy, Tallman, Martin S.	2019	Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.08.014
110	Dorota Jaguśa, karol lisb, Longin Niemczyk a, Grzegorz W. Basakb	2018	Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation—Etiology, management, and perspectives	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.07.004

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
111	Elizabeth o. Stenger 1, Shalini Shenoy 2, Lakshmanán Krishnamurti 3	2019	How I treat sickle cell disease with hematopoietic cell transplantation	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1182/blood.2019000821
112	Rashmika Potdar 1, Gabor Varadi 1, Josué Fein 2 3, Myriam Labopin 4 5, Arnón Nagler 2 3 5, Roni Shoval	2017	Prognostic Scoring Systems in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Where Do We Stand?	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.028
113	Marta González-Vicent a, Jaime Sanz b, José Luis Fuster c, Joan Cid d, Cristina Díaz de Heredia e, Daniel Morillo f, José María Fernández g, Antonia Pascual h, Isabel Badell i, David Serrano j, Laura Fox k, Javier de la Serna l, Ana Benito m, José Miguel Couselo n, Blanca Molina a, Miguel Ángel Díaz a, Miguel Ángel Sanz b	2018	Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): A retrospective analysis and a proposal of treatment on behalf of the Grupo Español De Trasplante de Medula Osea en Niños (GETMON) and the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico (GETH)	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.02.005
114	De Witte, Theo, Bowen, David, Robin, Marie, Malcovati, Luca, Niederwieser, Dietger, Yakoub-Agha, Ibrahim, Mufti, Ghulam J. Fenaux, Pierre, Sanz, Guillermo. Martino, Rodrigo, Alessandrino, Emilio Paolo, Onida, Francesco, Symeonidis, Argiris, Passweg, Jakob, Kobbe, Guido, Ganser, Arnold, Platzbecker, Uwe, Finke, Jürgen, Van Gelder, Michel, Van De Loosdrecht, Arjan A. Ljungman, Per, Stauder, Reinhard Volin, Liisa, Deeg, H. Joachim Cutler, Corey, Saber, Wael, Champlin, Richard, Giralt, Sergio, Anasetti, Claudio Kröger, Nicolaus	2017	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1182/sangre-2016-06-724500
115	Catalina Fleischhauer 1, 2, Bronwen E Shaw 3	2017	HLA-DP in unrelated hematopoietic cell transplantation revisited: challenges and opportunities	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1182/sangre-2017-03-742346

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
116	Joseph R. Leventhal, Suzanne T. Ildstad	2018	Tolerance induction in HLA disparate living donor kidney transplantation by facilitating cell-enriched donor stem cell infusion: The importance of durable chimerism	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.01.007
117	Annette M. Jackson una, Carly Amato-Menkerb, María Bettinotti c	2021	Cell-free DNA diagnostics in transplantation utilizing next generation sequencing	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.07.006
118	Helen E Heslop 1, Edward A. Stadtmauer 2, Juan E. Levine 3, Karen K Ballén 4, Yi Bin Chen 5, Amy E. DeZern 6, María Eapen 7, Mehdi Hamadani 7, Betty K Hamilton 8, Parameswaran Hari 7, Richard J. Jones 6, Brent R. Logan 7, Leslie S Kean 9, Eric S Leifer 10, Federico L. Locke 11, Richard T. Maziarz 12, Eneida R. Nemecek 12, Marcelo Pasquini 7, Rachel Phelan 7, Marcie I riquezas 13...María M. Horowitz 7	2021	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network State of the Science Symposium 2021: Looking Forward as the Network Celebrates its 20th Year	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.08.016
119	Emily Baumrin MD 1, Alison W. Loren MD MSCE 2 3, Sandy J. Falk Doctor en Medicina 4, Jacqueline W. Mays DDS MHSc PhD 5, Edward W. Cowen MD MHSc 6	2022	Chronic graft-versus-host disease. Part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.024
120	Claire M. Drysdale 1 3, tina nassehi 1 3, jackson jugador 1 3, Morgan Yapundich 1 3, John F Tisdale 1, Naoya Uchida 1	2021	Hematopoietic Stem Cell-Targeted Gene-Addition and Gene-Editing Strategies for β -hemoglobinopathies	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.01.001
121	Amy E. DeZern MD, MHS a, Dr. Robert A. Brodskyb	2018	Haploidentical Donor Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.04.001

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
122	Jane Koo 1 2, Jeffrey J. Auletta 3 4, David M Hartley 2 5, Juan Huber 1 2, Samantha Jaglowski 6, malika kapadia 7, Katilyn Kusnier 1 2, Leslie Lehmann 7, José Maakaron 8, Kasiani C. Myers 1 2, Ahna Pai 2 9, Ioretta Parker 10, Rachel Phelan 11, Cristina Sper 1, Seth J. Rotz 12, Christopher E. Dandoy 1 2	2022	Secondary Impact of the Coronavirus Disease 19 Pandemic on Patients and the Cellular Therapy Healthcare Ecosystem	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.07.020
123	Piyanuch Kongtim a, Stefan O. Ciureab	2019	Who is the best donor for haploidentical stem cell transplantation?	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.08.003
124	Leonard H. Calabrese, Roberto Caporalib, Christian U. Blank c, Allan D. Kirk	2020	Modulating the wayward T cell: New horizons with immune checkpoint inhibitor treatments in autoimmunity, transplant, and cancer	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102546
125	QihengJennifer Zhang	2022	Donor selection based on NK alloreactivity for patients with hematological malignancies	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.07.006
126	Ying- Jun Changa, Xiao-Jun Huang a b	2019	Is human leukocyte antigen-matched sibling donor transplant always better than haploidentical allograft?	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.07.005
127	Alan bidgoli, brittany paige depriest, Maedeh Vakili Saatloo, hua jiang, Denggang- fu, Sofia Paczesny	2022	Current Definitions and Clinical Implications of Biomarkers in Graft-versus-Host Disease	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.07.008
128	Edward J. Filippone 1, Pedro A McCue 2, John L. Farber 2	2018	Transplant glomerulopathy	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.123
129	leslie s Kean	2018	Defining success with cellular therapeutics: the current landscape for clinical end point and toxicity analysis	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-785881
130	Andrew I. Schafer MD	2021	Thrombotic, Vascular, and Bleeding Complications of the Myeloproliferative Neoplasms	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.11.006

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
131	Dr. Robert Currier, Jennifer M. Puck MD	2021	SCID newborn screening: What we've learned	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.020
132	Haanen, J. Ernstoff, M. S. Wang, Y. Menzies, A. M. Puzanov, I. Grivas, P. Larkin, J. Peters, S. Thompson, J. A. Obeid, M.	2020	Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.285
133	Emanuele Sasso a b 1, Anna Morena D'Alise a 1, Nicola Zambrano b c, Elisa Scarselli, Antonella Folgori d, Alfredo Nicosia b c	2020	New viral vectors for infectious diseases and cancer	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101430
134	Scarlett E. Lee 1, Brian D Rudd 1, Norah L Smith 1	2022	Fate-mapping mice: new tools and technology for immune discovery	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.it.2022.01.004
135	Silvia Fabiani, Claudio Carosellib, martina menchini, Giovanna Gabbriellini d, marco falcone e, Fabrizio Bruschi f g	2022	Ocular toxoplasmosis, an overview focusing on clinical aspects	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106180
136	Tinhinane Fali a, H�el�ene Vallet a b c, Salsa Delphine a b	2018	Impact of stress on aged immune system compartments: Overview from fundamental to clinical data	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.02.007
137	Jamaji C. Nwanaji-Enwerem a, Marc G. Weiskopf b, Andrea A. Baccarellic	2018	Multi-tissue DNA methylation age: Molecular relationships and perspectives for advancing biomarker utility	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.005
138	Achille Marino a b, Francesca Tirellic, teresa gianic d, Rolando Cimaz	2020	Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs)	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100031
139	Prabir Kumar Das, ansuman sahuo, Venkata Dasu Veeranki	2022	Current status, and the developments of hosts and expression systems for the production of recombinant human cytokines	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/i.biotechadv ...continua 9

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
140	Ignacio Rubio Doctorado a b, Marcin F Osuchowski PhD e, Manu Shankar-Hari MD f g h, Tomasz Skirecki MD i, Martin Sebastian Winkler MD j, Dr. Gunnar Lachmann k m, Prof. Paul La Rosée MD n, Prof. Guillaume Monneret PhD o p, Fabienne Venet PhD o p, Prof. Michael Bauer MD a b, Frank M Brunkhorst MD a b c,	2019	Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30567-5
141	Zoltán Szittner, Beatriz Pedro, Sandor Kurunczi, Inna Székács, Roberto Horvath	2022	Functional blood cell analysis by label-free biosensors and single-cell technologies	Science Direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102727
142	Donald E. Greydanus MD, DrHC (Atenas) a, Roua Azmeh MD a, Dra. María Demma Cabral, Cheryl A. Dickson MD, MPH a b, Dilip R. Patel MD, MBA, MPH a	2021	Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life	Science direct	Título	https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101103
143	Yu, U., Wang, X., Zhang, X., Wang, C., Yang, C., Zhou, X., ... & Liu, S.	2021	Cytomegalovirus Infection and the Implications of Drug-Resistant Mutations in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Retrospective Study from a Tertiary Hospital in China	Springer	Título	https://doi.org/10.1007/s40121-021-00452-4
144	Handous, I., Hannachi, N., Achour, B., Marzouk, M., Hazgui, O., Khelif, A. y Boukadida, J.	2021	Cytomegalovirus Glycoprotein Polymorphisms and Increasing Viral Load in Non-Transplant Patients with Hematological Malignancies Undergoing Chemotherapy: A Prospective Observational Study	Springer	Título	https://doi.org/10.1007/s40121-021-00457-z

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
145	Sharma, M., Rudramurthy, SM y Chakrabarti, A.	2022	Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients: an Indian Perspective	Springer	Título	https://doi.org/10.1007/s12281-022-00446-w
146	Neofytos, D., Garcia-Vidal, C., Lamoth, F., Lichtenstern, C., Perrella, A., & Vehreschild, JJ	2021	Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-021-05958-3
147	Cabrera, NL, Malek, AE, Shelburne, S., Taremi, M., Awadh, H., Francisco, D., ... & Chemaly, RF	2020	Disseminated cytomegalovirus infection with bilateral adrenal pseudotumors masquerading as recurrent hematologic malignancy	Springer	Título	https://doi.org/10.1007/s15010-020-01404-9
148	Bahuaud, O., Le Brun, C., Chalopin, T., Lacasse, M., Le Marec, J., Pantaleon, C., ... & Lemaignen, A.	2019	Severe infections due to Francisella tularensis ssp. holarctica in solid organ transplant recipient: report of two cases and review of literature	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-019-3863-0
149	Welte, T., Len, O., Muñoz, P., Romani, L., Lewis, R. y Perrella, A.	2019	Invasive mould infections in solid organ transplant patients: modifiers and indicators of disease and treatment response	Springer	Título	https://doi.org/10.1007/s15010-019-01360-z
150	Lee, CY, Chen, YH y Lu, PL	2017	Proctitis por citomegalovirus reactivado en un paciente inmunocompetente que se presentó como diarrea nosocomial: reporte de un caso y revisión de la literatura	Springer	Título	10.1186/s12879-017-2218-y
151	Reischig, T., Kacer, M., Hruby, P., Hermanova, H., Hes, O., Lysak, D., ... y Bouda, M.	2018	Less renal allograft fibrosis with valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus compared to high-dose valacyclovir: a parallel group, open-label, randomized controlled trial	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-018-3493-y
152	Ajlan, AA, Ali, T., Aleid, H., Almeshari, K., DeVol, E., Alkaff, MA, ... y Broering, DC	2022	Comparison of the safety and immunogenicity of the BNT-162b2 vaccine and the ChAdOx1 vaccine for solid organ transplant recipients: a prospective study	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-022-07764-x

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
153	Ella, WH, Chok, KS, Li, IW, Ma, KW, Sin, SL, Dai, WC, ... & Lo, CM	2019	Pneumocystis jirovecii-related spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in a liver transplant recipient: a case report	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-019-3723-y
154	Zhang, J., Lin, J., Tian, Y., Ma, L., Sun, W., Zhang, L., ... y Zhang, L.	2018	Transmission of rabies through solid organ transplantation: a notable problem in China	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-018-3112-y
155	Sakthivadivel, V., Naveenraj, P., Kachhwaha, A., Kumar, D., Anne, PB, Elhence, P. y Meena, M.	2020	Concurrent acute myositis and Guillain-Barre syndrome in Cytomegalovirus infection – a rare case report	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-020-05506-5
156	Møller, DL, Sørensen, SS, Wareham, NE, Rezahosseini, O., Knudsen, AD, Knudsen, JD, ... & Nielsen, SD	2021	Bacterial and fungal bloodstream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-021-06224-2
157	Zhang, Z., Liu, X., Sang, L., Chen, S., Wu, Z., Zhang, J., ... y Liu, X.	2021	Cytomegalovirus reactivation in immunocompetent mechanical ventilation patients: a prospective observational study	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-021-06698-0
158	Samanta, P. y Hong Nguyen, M.	2017	Pathogenesis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Transplant Recipients	Springer	Título	10.1007/s12281-017-0278-5
159	Rajagopalan, A., Krishna, A. y Mukkadan, JK	2020	Abstracts from the International Science Symposium on HIV and Infectious Diseases (ISSHID 2019): Infectious diseases	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-020-05038-y
160	Yau, AA y Farouk, SS	2019	Severe hypercalcemia preceding a diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in a liver transplant recipient	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-019-4370-z
161	Prasad, GV, Beckley, J., Mathur, M., Gunasekaran, M., Nash, MM, Rapi, L., ... y Zaltzman, JS	2019	Safety and efficacy of prophylaxis for Pneumocystis jirovecii pneumonia involving trimethoprim-sulfamethoxazole dose reduction in kidney transplantation	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-019-3944-0

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
162	Joffe, M., Wagner, S. D., & Tang, J. W.	2018	Case report: a fatal case of disseminated adenovirus infection in a non-transplant adult haematology patient	Springer	Título	10.1186/s12879-018-2962-7
163	Bruminhent, J., Srisala, S., Klinmalai, C., Pinsai, S., Watcharananan, S. P., Kantachavesiri, S., ... & Apiwattanakul, N	2019	BK Polyomavirus-specific T cell immune responses in kidney transplant recipients diagnosed with BK Polyomavirus-associated nephropathy	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-019-4615-x
164	White, P. L., Price, J. S., & Backx, M.	2019	Pneumocystis jirovecii Pneumonia: Epidemiology, Clinical Manifestation and Diagnosis	Springer	Título	https://doi.org/10.1007/s12281-019-00349-3
165	Body, A., Ahern, E., Lal, L., Gillett, K., Abdulla, H., Opat, S., ... & Segelov, E.	2022	Protocol for SARS-CoV-2 post-vaccine surveillance study in Australian adults and children with cancer: an observational study of safety and serological and immunological response to SARS-CoV-2 vaccination (SerOzNET)	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-021-07019-1
166	Gabutti, G., De Motoli, F., Sandri, F., Toffoletto, M. V., & Stefanati, A.	2020	Viral Respiratory Infections in Hematological Patients	Springer	Título	https://doi.org/10.1007/s40121-020-00313-6
167	Amer, M., Kamel, A. M., Bawazeer, M., Maghrabi, K., Butt, A., Dahhan, T., ... & Kashyap, R.	2021	Clinical characteristics and outcomes of critically ill mechanically ventilated COVID-19 patients receiving interleukin-6 receptor antagonists and corticosteroid therapy: a preliminary report from a multinational registry	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s40001-021-00591-x
168	Schmidt, L., Jensen, B. E. O., Walker, A., Keitel-Anselmino, V., di Cristanziano, V., Böhm, M., ... & Lübke, N	2021	Torque Teno Virus plasma level as novel biomarker of retained immunocompetence in HIV-infected patients	Springer	Título	https://doi.org/10.1007/s15010-020-01573-7
169	Remppis, J., Ganzenmueller, T., Kohns Vasconcelos, M., Heinzl, O., Handgretinger, R., & Renk, H.	2021	A case series of children and young people admitted to a tertiary care hospital in Germany with COVID-19	Springer	Título	https://doi.org/10.1186/s12879-021-05791

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
170	hooi ching lim, Shamit Soneji, Roberto Palmason, Stig Lenhof, Tomás Laurell y Stefan Scheduling	2021	Desarrollo de vesículas plasmáticas extracelulares acústicamente aisladas para el descubrimiento de biomarcadores en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	Springer Journals	Título	https://doi.org/10.1186/s40364-020-00259-4
171	Revista de la Sociedad Estadounidense de Espectrometría de Masas	2019	67 TH Conferencia ASMS sobre espectrometría de masas y temas afines	Springer Journals	Título	https://link.springer.com/article/10.1007/s13361-019-02232-4
172	Clara Seydoux, Michael Medinger, Sabine Gerull, Jörg Halter, Dominick Heim, Yves Chalandon, Stavroula Masouridi Levrat, Urs Schanz, Gayatri Nair, Marc Ansari, Patricio Simón, Jakob R. Passweg y Nathan cantoni	2021	Busulfán-ciclofosfamida versus ciclofosfamida-busulfán como régimen de acondicionamiento antes del trasplante alogénico de células hematopoyéticas: un ensayo prospectivo aleatorizado	Springer Journals	Título	https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-020-04312-y
173	Sousa, Círia Leandra Martins de, Figueiredo, Cátia Raquel, Ventura, Sofia, Almeida, Manuela, & Martins, La Salette.	2022	Late Onset of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Kidney Transplant: How Long is too Long in Opportunistic Infection Prophylaxis?	Scielo	Título	https://doi.org/10.32932/pjnh.2023.01.217
174	Bassinger, Janet; Kapp, Meghan E.	2022	Neumonía por citomegalovirus que se presenta como nódulos pulmonares	Scielo	Título	https://doi.org/10.4322/acr.2021.362
175	Rojas-Cordero, Elizabeth; Rodríguez-Sevilla, María; Herrera-Muñoz, Álvaro; Karkashian-Córdoba, James.	2021	Cargas virales en pacientes trasplantados y genotipificación de Citomegalovirus	Scielo	Título	https://doi.org/10.51481/AMC.V63I2.1192
176	Roque García, Wilfredo; Sarduy Sáez, Sandra; Jaime Fagundo, Juan Carlos; Leyva Perdomo, Yanitza	2020	Cistitis hemorrágica por infección viral en receptores de trasplante hematopoyético haploidéntico: reporte de dos casos	Scielo	Título	http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289202000010011&lang=en

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
177	Paz, Alessandra; Rigoni, Lisandra; Fisher, Gustavo; Schittler, Monise; Pezzi, Annelise; Valim, Vanessa; Dahmer, Alicia; Zambonato, Bruna; Amorín, Bruna; Sehn, Filipe	2018	Características del donante y resultado del trasplante de células madre hematopoyéticas: experiencia de un solo centro en el sur de Brasil	SCielo	Título	https://www.scielo.br/j/htct/a/cq5nK8GwpkRFSKj8KmMf9nm/?lang=en
178	Costales Elizalde, Delfina; Morera Barrios, Luz M; González García, Nadazhda; Chang Monteagudo, Arturo; Marcell Rodríguez, Lelyem; Ustariz García, Catalina R; Bencomo Hernández, Antonio	2017	Anticuerpos anticitomegalovirus y antiviral de Epstein Barr en pacientes cubanos en espera de trasplante hematopoyético	SCielo	Título	http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000200011&lang=en
179	Sommerer, C., Schmitt, A., Hückelhoven-Krauss, A., Giese, T., Bruckner, T., Wang, L., Schnitzler, P., Meuer, S., Zeier, M., & Schmitt, M.	2021	Peptide Vaccination against Cytomegalovirus Induces Specific T Cell Response in Responses in CMV Seronegative End-Stage Renal Disease Patients.	Scopus	Título/Abstract	10.3390/vacunas9020133
180	Vidal-Castiñeira, J. R., Corte-Iglesias, V., Sobrino-Díaz, L., Pérez-Fernández, S., Melón, S., López-Larrea, C., & Díaz-Corte, C.	2019	Effect of Type of Dialysis on CMV-Specific CD8+ T Cells in Kidney Transplant Candidates.	Scopus	Título	10.3389/fimmu.2019.01680
181	Lupo, J., Truffot, A., Andreani, J., Habib, M., Epaulard, O., Morand, P., & Germe, R.	2023	Virological Markers in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases	Scopus	Título	10.3390/v15030656
182	Higdon, L.E., Tan, J.C., Maltzman, J.S.	2023	Infection, Rejection, and the Connection	Scopus	Título	10.1097/TP.0000000004297
183	Peggs, K.S., Albon, S.J., Oporto Espuelas, M., (...), Tholouli, E., Amrolia, P.J.	2023	Immunotherapy with CD25/CD71-allodepleted T cells to improve T-cell reconstitution after matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplant: a randomized trial	Scopus	Titulo	10.1016/j.jcyt.2022.08.010
184	Stern, L., McGuire, H.M., Avdic, S., (...), Blyth, E., Slobedman, B.	2022	Immunoprofiling reveals cell subsets associated with the trajectory of cytomegalovirus reactivation post stem cell transplantation	Scopus	Título	10.1038/s41467-022-29943-9

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
185	Ong, D.S.Y., Chong, G.-L.M., Chemaly, R.F., Cremer, O.L.	2022	Comparative clinical manifestations and immune effects of cytomegalovirus infections following distinct types of immunosuppression	Scopus	Título	10.1016/j.cmi.2022.05.034
186	Man, Y., Lu, Z., Yao, X., (...), Yang, T., Wang, Y.	2022	Recent Advancements in Poor Graft Function Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Scopus	Título	10.3389/fimmu.2022.911174
187	Dasari, V., Beckett, K., Horsefield, S., Ambalathingal, G., Khanna, R.	2022	A bivalent CMV vaccine formulated with human compatible TLR9 agonist CpG1018 elicits potent cellular and humoral immunity in HLA expressing mice	Scopus	Título	10.1371/journal.ppat.1010403
188	Mo, W., Chen, X., Zhang, X., (...), Li, L., Zhang, Y.	2022	The Potential Association of Delayed T Lymphocyte Reconstitution Within Six Months Post-Transplantation with the Risk of Cytomegalovirus Retinitis in Severe Aplastic Anemia Recipients	Scopus	Título	10.3389/fcimb.2022.900154
189	Majewska, A., Mlynarczyk-Bonikowska, B.	2022	40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? Open Access	Scopus	Título	10.3390/ijms23073431
190	Cytomegalovirus infection in liver-transplanted children	2022	Cytomegalovirus infection in liver-transplanted children	Scopus	Título	10.4254/wjh.v14.i2.338
191	Zajac-Spychala, O., Kampmeier, S., Lehrnbecher, T., Groll, A.H.	2022	Infectious Complications in Paediatric Haematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status	Scopus	Título	10.3389/fped.2021.782530
192	Lionel, S., Abraham, A., Mathews, V., (...), Abraham, A., George, B.	2022	BK polyomavirus hemorrhagic cystitis in hematopoietic cell transplant recipients	Scopus	Título	10.4103/jgid.jgid_139_21
193	Janssen, A., van Diest, E., Vyborova, A., (...), de Witte, M., Kuball, J.	2022	The Role of $\gamma\delta$ T Cells as a Line of Defense in Viral Infections after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Opportunities and Challenges	Scopus	Título	10.3390/v14010117
194	Munting, A., Manuel, O.	2021	Viral infections in lung transplantation	Scopus	Título	10.21037/jtd-2021-24
195	Martini, F., Champagne, E.	2021	The contribution of human herpes viruses to $\gamma\delta$ t cell mobilisation in co - infections	Scopus	Título	10.3390/v13122372

...continua

...continúa

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
196	Chua, T.H., Punjabi, L.S., Khor, L. Y.	2021	Tissue pathogens and cancers: A review of commonly seen manifestations in histo-and cytopathology	Scopus	Título	10.3390/pathogens10111410
197	Alonso-Álvarez, S., Colado, E., Moro-García, M.A., Alonso-Arias, R.	2021	Cytomegalovirus in Haematological	Scopus	Título	10.3389/fimmu.2021.703256
198	Vinnakota, J.M., Zeiser, R.	2021	Acute Graft-Versus-Host Disease, Infections, Vascular Events and Drug Toxicities Affecting the Central Nervous System	Scopus	Título	10.3389/fimmu.2021.748019
199	Mehdizadeh, M., Karami, S., Ghaffari Nazari, H., (...), Hamidpour, M., Hajifathali, A	2021	Immunotherapy with adoptive cytomegalovirus-specific T cells transfer: Summarizing latest gene engineering techniques	Scopus	Título	10.1002/hsr.2.322
200	Lange, A., Lange, J., Jaskuła, E.	2021	Cytokine Overproduction and Immune System Dysregulation in alloHSCT and COVID-19 Patients	Scopus	Título	10.3389/fimmu.2021.658896
201	Kucharzik, T., Ellul, P., Greuter, T., (...), Zabana, Y., Vavricka, S.	2021	ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease	Scopus	Título	10.1093/ecco-jcc/jjab052
202	McGuirk, J., Divine, C., Moon, S.H., (...), Zhang, Z., Papanicolaou, G.A.	2021	Economic and Clinical Burden of Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis in Patients Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the United States	Scopus	Título	10.1016/j.jtct.2021.02.021
203	García-Ríos, E., Nuévalos, M., Mancebo, F.J., Pérez-Romero, P.	2021	Is It Feasible to Use CMV-Specific T-Cell Adoptive Transfer as Treatment Against Infection in SOT Recipients?	Scopus	Título	10.3389/fimmu.2021.657144
204	De Groof, T.W.M., Elder, E.G., Siderius, M., (...), Sinclair, J.H., Smit, M.J.	2021	Viral G protein-coupled receptors: Attractive targets for herpesvirus-associated diseases	Scopus	Título	10.1124/pharmrev.120.000186
205	Hung, H.-C., Hsu, P.-J., Lee, J.-C., (...), Lee, W.-C., Lee, C.-F.	2021	Plasma cytomegalovirus DNA load predicts outcomes in liver transplant recipients	Scopus	Título	10.1002/iid3.371
206	Wang, X., Patel, S.A., Haddadin, M., Cerny, J.	2021	Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus	Scopus	Título	10.1177/20499361211018027

...continúa

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
207	Miele, M., Gallo, A., Di Bella, M., (...), Grossi, P., Conaldi, P.G.	2021	Successful use of heterologous cmv-reactive t lymphocyte to treat severe refractory cytomegalovirus (Cmv) infection in a liver transplanted patient: Correlation of the host antiviral immune reconstitution with cmv viral load and cmv mirnome	Scopus	Título	10.3390/microorganisms9040684
208	Anderson-Smits, C., Baker, E.R., Hirji, I.	2020	Coinfection rates and clinical outcome data for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in post-transplant patients: A systematic review of the literature	Scopus	Título	10.1111/tid.13396
209	Lazzarotto, T., Chierighin, A., Piralla, A., (...), Cavallo, R., Baldanti, F.	2020	Kinetics of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in whole blood and plasma of kidney transplant recipients: Implications on management strategies	Scopus	Título	10.1371/journal.pone.0238062
210	Jentzer, A., Veyrard, P., Roblin, X., (...), Pozzetto, B., Pillet, S.	2020	Cytomegalovirus and inflammatory bowel diseases (IBD) with a special focus on the link with ulcerative colitis (UC)	Scopus	Título	10.3390/microorganisms8071078
211	Gerna, G., Lilleri, D.	2020	Human cytomegalovirus congenital (cCMV) infection following primary and nonprimary maternal infection: Perspectives of prevention through vaccine development	Scopus	Título	10.3390/vaccines8020194
212	Santos, C.A.Q., Rhee, Y., Czapka, M.T., Kazi, A.S., Proia, L.A.	2020	Make sure you have a safety net: Updates in the prevention and management of infectious complications in stem cell transplant recipients	Scopus	Título	10.3390/jcm9030865
213	Maple, P.A.C.	2020	Cytomegalovirus and epstein-barr virus associations with neurological diseases and the need for vaccine development	Scopus	Título	10.3390/vaccines8010035
214	Volynets, G.V., Khavkin, A.I., Nikitin, A.V.	2020	Herpesvirus and inflammatory bowel disease	Scopus	Título	10.31146/1682-8658-ecg-183-11-126-139
215	Zanella, M.-C., Cordey, S., Kaiser, L.	2020	Beyond cytomegalovirus and epstein-barr virus: A review of viruses composing the blood virome of solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients	Scopus	Título	10.1128/CMR.00027-20
216	D'alessandro, S., Scaccabarozzi, D., Signorini, L., (...), Ferrante, P., Delbue, S.	2020	The use of antimalarial drugs against viral infection	Scopus	Título	10.3390/microorganisms8010085
217	Perotti, M., Perez, L.	2019	Virus-like particles and nanoparticles for vaccine development against HCMV	Scopus	Título	10.3390/v12010035

...continua

...continua

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
218	Pump, W.C., Schulz, R., Huyton, T., (...), Blasczyk, R., Bade-Doeding, C.	2019	Releasing the concept of HLA-allele specific peptide anchors in viral infections: A non-canonical naturally presented human cytomegalovirus-derived HLA-A*24:02 restricted peptide drives exquisite immunogenicity	Scopus	Título	10.1111/tan.13537
219	Huth, A., Liang, X., Krebs, S., Blum, H., Moosmann, A.	2019	Antigen-specific TCR signatures of cytomegalovirus infection	Scopus	Título	10.4049/jimmunol.1801401
220	Kodad, S., Sabry, W., Elsayed, A., Goubran, H., Elemetry, M.	2019	Viral Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Literature Review	Scopus	Título	10.21926/obm.transplant.1903081
221	van der Heiden, P., Marijt, E., Falkenburg, F., Jedema, I.	2018	Control of Cytomegalovirus Viremia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Review on CMV-Specific T Cell Reconstitution	Scopus	Título	10.1016/j.bbmt.2018.03.028
222	Chen, K., Cheng, M.P., Hammond, S.P., Einsele, H., Marty, F.M.	2018	Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation	Scopus	Título	10.1182/bloodadvances.2018016493

Anexo 5:

Matriz de almacenamiento de Artículos Seleccionados

Número	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	URL o DOI
1	PubMed	La, Y., Kwon, D. E., Yoo, S. G., Lee, K. H., Han, S. H., & Song, Y. G.	2019	Human cytomegalovirus seroprevalence and titres in solid organ transplant recipients and transplant donors in Seoul, South Korea	10.1186/s12879-019-4607-x.
2	PubMed	Cheng, W. Y., Avery, R. K., Thompson-Leduc, P., Cheung, H. C., Bo, T., Duh, M. S., & Hirji, I.	2022	Evaluation of treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs among patients receiving treatment for cytomegalovirus following allogeneic hematopoietic cell or solid organ transplantation	10.1080/13696998.2022.2046388
3	PubMed	Ganapathi, L., Blumenthal, J., Alawdah, L., Lewis, L., Gilarde, J., Jones, S., Milliren, C., Kim, H. B., & Sharma, T. S.	2019	Impact of standardized protocols for cytomegalovirus disease prevention in pediatric solid organ transplant recipients	10.1111/ptr.13568
4	PubMed	Avery, R. K., Silveira, F. P., Benedict, K., Cleveland, A. A., Kauffman, C. A., Schuster, M. G., Dubberke, E. R., Husain, S., Paterson, D. L., Chiller, T., & Pappas, P.	2018	Cytomegalovirus Infections in Lung and Hematopoietic Cell Transplant Recipients in the Organ Transplant Infection Prevention and Detection (OTIP) Study: a Multi-Year, Multi-Center Prospective Cohort Study	10.1111/tid.12877
5	PubMed	Mehta Steinke, S. A., Alfares, M., Valsamakis, A., Shoham, S., Arav-Boger, R., Lees, L., Ostrander, D., Forman, M. S., Shedeck, A., Ambinder, R. F., Jones, R. J., & Avery, R. K.	2021	Outcomes of transplant recipients treated with cidofovir for resistant or refractory cytomegalovirus infection	10.1111/tid.13521.
6	PubMed	Higdon, L. E., Ahmad, A. A., Schaffert, S., Margulies, K. B., & Maltzman, J. S.	2022	Las células T CD4 sensibles al CMV tienen un fenotipo citotóxico estable durante el primer año posterior al trasplante en pacientes sin evidencia de viremia por CMV	10.3389/fimmu.2022.904705
7	PubMed	Smith, C., Corvino, D., Beagley, L., Rehan, S., Neller, M. A., Crooks, P., Matthews, K. K., Solomon, M., Le Texier, L., Campbell, S., Francis, R. S., Chambers, D., & Khanna, R.	2019	T cell repertoire remodeling following post-transplant T cell therapy coincides with clinical response	10.1172/JCI128323

...continua

...continua

Número	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	URL o DOI
8	PubMed	Haese, N. N., Burg, J. M., Andoh, T. F., Jones, I. K. A., Kreklywich, C. N., Smith, P. P., Orloff, S. L., & Streblow, D	2021	El agotamiento de macrófagos de los corazones de donantes con infección latente por CMV mejora el rechazo crónico acelerado del receptor	10.1111/tid.13514
9	PubMed	Lumley, S., Green, C., Rafferty, H., Smith, C., Harber, M., O'Beirne, J., Jones, G., Thorburn, D., Marshall, A., Shah, T., Zuhair, M., Rothwell, E., Atabani, S., Haque, T., & Griffiths, P.	2019	Parámetros de carga viral de citomegalovirus asociados con el inicio más temprano de la terapia preventiva después del trasplante de órganos sólidos	10.1371/journal.pone.0210420
10	PubMed	Kirisri, S., Vongsakulyanon, A., Kantachuvesiri, S., Razonable, R. R., & Bruminhent, J.	2021	Predictors of CMV Infection in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients: Impact of Pretransplant CMV-Specific Humoral Immunity	10.1093/ofid/ofab199
11	PubMed	Molina-Ortega, A., Martín-Gandul, C., Mena-Romo, J. D., Rodríguez-Hernández, M. J., Suñer, M., Bernal, C., Sánchez, M., Sánchez-Céspedes, J., Pérez Romero, P., & Cordero, E.	2019	Impact of pretransplant CMV-specific T-cell immune response in the control of CMV infection after solid organ transplantation: a prospective cohort study	10.1016/j.cmi.2018.09.019
12	PubMed	Banas, B., Steubl, D., Renders, L., Chittka, D., Banas, M. C., Wekerle, T., Koch, M., Witzke, O., Mühlfeld, A., Sommerer, C., Habicht, A., Hugo, C., Hünig, T., Lindemann, M., Schmidt, T., Rasclé, A., Barabas, S., Deml, L., Wagner, R., Krämer, B. K., ... Krüger, B.	2018	Clinical validation of a novel enzyme-linked immunosorbent spot assay-based in vitro diagnostic assay to monitor cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in kidney transplant recipients: a multicenter, longitudinal, prospective, observational study	10.1111/tri.13110
13	PubMed	Paolucci, S., Campanini, G., Cassaniti, I., Tebaldi, A., Novazzi, F., Fratini, A., Meini, A., Girelli, F., Palumbo, L., Plebani, A., & Baldanti, F.	2021	Aparición de mutante UL56 de HCMV resistente a letermovir durante el tratamiento de rescate en un receptor de trasplante hepático con infección por HCMV resistente a ganciclovir: reporte de un caso	10.1186/s12879-021-06694-4.
14	ScienceDirect	Lockridge, J., Roberts, D., Olyaei, A., Noble, BN, LangewiLockridge, J., Roberts, D., Olyaei, A., Noble, BN, Langewisch, E., Rehman, S., ... y	2020	Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates	10.1111/ajt.15976

...continúa

...continua

Número	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	URL o DOI
15	Springer	Teschner, D., Knop, J., Piehl, C., Junker, S. y Witzke, O.	2022	Cytomegalovirus infection and rehospitalization rates after allogeneic hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: a retrospective cohort study using German claims data	https://doi.org/10.1007/s15010-022-01847-2
16	Springer	Ju, C., Wang, X., Xu, X., Xie, S., Cao, Q., Lin, W., ... & He, J.	2022	Cytomegalovirus seroprevalence, infection, and disease in Chinese thoracic organ transplant recipients: a retrospective cohort study	https://doi.org/10.1186/s12879-022-07853-x
17	Springer	Deborska-Materkowska, D., Perkowska-Ptasinska, A., Sadowska, A., Gozdowska, J., Ciszek, M., Serwanska-Swietek, M., ... & Durlík, M.	2018	Diagnostic utility of monitoring cytomegalovirus-specific immunity by QuantiFERON-cytomegalovirus assay in kidney transplant recipients	https://doi.org/10.1186/s12879-018-3075-z
18	Springer	Selvey, LA, Lim, WH, Boan, P., Swaminathan, R., Slimings, C., Harrison, AE y Chakera, A.	2017	Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience	10.1186/s12879-017-2599-y
19	Springer	Rogers, R., Saharia, K., Chandorkar, A., Weiss, ZF, Vieira, K., Koo, S. y Farmakiotis, D.	2020	Clinical experience with a novel assay measuring cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity by flow cytometry and intracellular cytokine staining to predict clinically significant CMV events	https://doi.org/10.1186/s12879-020-4787-4
20	Scielo	Caurio, C. F., Allende, O. S., Kist, R., Santos, K. L., Vasconcellos, I., Rozales, F. P., ... & Pasqualotto, A. C.	2021	Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients	https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0214
21	Science Direct	Jung J, Lee HJ, Kim SM, Kang YA, Lee YS, Chong YP, Sung H, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Kim SH.	2017	Diagnostic usefulness of dynamic changes of CMV-specific T-cell responses in predicting CMV infections in HCT recipients	https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.11.012
22	Pubmed	Xia J, Li X, Gui G, Wu J, Gong S, Shang Y, Fan J.	2022	Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	10.3389/fcimb.2022.954420
23	Science Direct	Krawczyk A, Ackermann J, Goitowski B, Trenscheł R, Ditschkowski M, Timm J, Ottinger H, Beelen DW, Grüner N, Fiedler M.	2018	Assessment of the risk of CMV reactivation and reconstitution of the antiviral immune response after bone marrow transplantation using the QuantiFERON-CMV assay and real-time PCR	https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.01.002

...continua

...continua

Número	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	URL o DOI
24	Pubmed	Wagner-Drouet E, Teschner D, Wolschke C, Janson D, Schäfer-Eckart K, Gärtner J, Mielke S, Schreder M, Kobbe G, Kondakci M, Hilgendorf I, von Lilienfeld-Toal M, Klein S, Heidenreich D, Kreil S, Verbeek M, Grass S, Ditschkowski M, Gromke T, Koch M, Lindemann M, Hünig T, Schmidt T, Rasclé A, Guldan H, Barabas S, Deml L, Wagner R, Wolff D.	2021	Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity may improve risk stratification for recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation	10.3324/haematol.2019.229252
25	Pubmed	Eberhardt KA, Jung V, Knops E, Heger E, Wirtz M, Steger G, Kaiser R, Affeldt P, Holtick U, Klein F, Scheid C, Di Cristanziano V.	2023	CMV-IgG pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for CMV reactivation and mortality	10.1038/s41409-023-01944-2
26	Science Direct	Diaz L, Rosales J, Rosso F, Rosales M, Estacio M, Manzi E, Jaramillo FJ.	2020	Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years.	https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.10.004
27	Pubmed	El Haddad L, Ariza-Heredia E, Shah DP, Jiang Y, Blanchard T, Ghantaji SS, El Chaer F, El-Haddad D, Prayag A, Neshar L, Rezvani K, Shpall E, Chemaly RF.	2019	The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients	10.1093/infdis/jiy592
28	Pubmed	Stern A, Su Y, Dumke H, Fang J, Tamari R, Jakubowski A, Cho C, Giralt S, Perales MA, Papanicolaou GA.	2021	Cytomegalovirus Viral Load Kinetics Predict Cytomegalovirus End-Organ Disease and Mortality After Hematopoietic Cell Transplant	10.1093/infdis/jiab212
29	Pubmed	Huang YT, Su Y, Kim SJ, Nichols P, Burack D, Maloy M, Giralt S, Perales MA, Jakubowski AA, Papanicolaou GA.	2019	Cytomegalovirus (CMV) infection in allogeneic HCT managed by the preemptive approach: Estimating the impact on health care resource utilization and outcomes	10.1016/j.bbmt.2018.11.012
30	Pubmed	Pelák O, Stuchlý J, Król L, Hubáček P, Keslová P, Sedláček P, Formánková R, Starý J, Hrušák O, Kalina T.	2017	Appearance of cytomegalovirus-specific T-cells predicts fast resolution of viremia post hematopoietic stem cell transplantation	10.1002/cyto.b.21348
31	Pubmed	Lee SM, Kim YJ, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kang ES.	2017	Clinical Usefulness of Monitoring Cytomegalovirus-Specific Immunity by Quantiferon-CMV in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients	10.3343/alm.2017.37.3.277

...continua

...continua

Número	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	URL o DOI
32	Pubmed	Park KH, Ryu JH, Bae H, Yun S, Jang JH, Han K, Cho BS, Kim HJ, Lee H, Oh EJ.	2020	Delayed NK Cell Reconstitution and Reduced NK Activity Increased the Risks of CMV Disease in Allogeneic-Hematopoietic Stem Cell Transplantation	10.3390/ijms21103663
33	ScienceDirect	Grossi, P. A., Baldanti, F., Andreoni, M., & Perno, C. F.	2020	CMV infection management in transplant patients in Italy	https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.104211
34	ScienceDirect	Damlaj, M., Khalid, F., Alahmari, B., Alaskar, A., Ghazi, S., Johani, S., ... & Al-Zahrani, M.	2020	Optimal pre-emptive cytomegalovirus therapy threshold in a patient population with high prevalence of seropositive status	https://doi.org/10.1016/j.retram.2020.04.005
35	ScienceDirect	Chan, S. T., & Logan, A. C.	2017	The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters	https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.01.002
36	Scielo	Jaime Fagundo, Juan Carlos, Roque García, Wilfredo, & Castellanos Hernández, Leónides.	2021	El citomegalovirus en los receptores de trasplante hematopoyético	ISSN 1561-2996
37	Scopus	Hiskey, L., Madigan, T., Ristagno, E. H., Razonable, R. R., & Ferdjallah, A.	2022	Prevention and management of human cytomegalovirus in pediatric HSCT recipients:	doi:10.3389/fpe.2022.1039938
38	Scopus	Degli-Esposti, M. A., & Hill, G. R.	2022	Immune control of cytomegalovirus reactivation in stem cell transplantation.	10.1182/blood.2020010028
39	Scopus	Zhou, X., Jin, N., & Chen, B.	2021	Human cytomegalovirus infection: A considerable issue following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	10.3892/ol.2021.12579
40	Scopus	Camargo, J. F.	2021	Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prevention, diagnosis	doi:10.1007/978-3-030-25869-3
41	Scopus	Limaye, A. P., Babu, T. M., & Boeckh, M.	2021	Progress and challenges in the prevention, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in transplantation.	doi:10.1128/CMR.00043-19
42	Scopus	Kaeuferle, T., Krauss, R., Blaeschke, F., Willier, S., & Feuchtinger, T.	2019	Strategies of adoptive T -cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation	10.1186/s13045-019-0701-1
43	Scopus	Vinuesa, V., Giménez, E., Solano, C., Albert, E., Torres, I., Pérez, A., . . . Navarro, D.	2019	Factors influencing cytomegalovirus DNA load measurements in whole blood and plasma specimens from allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.	doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.012

...continua

Anexo 6:**Matriz de recolección de información final**

Número	Autores	Título del artículo	URL o DOI
1	La, Y., <i>et al</i> (2019)	Human cytomegalovirus seroprevalence and titres in solid organ transplant recipients and transplant donors in Seoul, South Korea	10.1186/s12879-019-4607-x.
2	Ganapathi, L., <i>et al</i> (2019)	Impact of Standardized Protocols for Cytomegalovirus Disease Prevention in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients	10.1111/petr.13568
3	Avery, R., <i>et al.</i> , (2018)	Cytomegalovirus Infections in Lung and Hematopoietic Cell Transplant Recipients in the Organ Transplant Infection Prevention and Detection (OTIP) Study: a Multi-Year, Multi-Center Prospective Cohort Study	10.1111/tid.12877
4	Kirisri, S., <i>et al.</i> , (2021)	Predictors of CMV Infection in CMV-Seropositive Kidney Transplant Recipients: Impact of Pretransplant CMV-Specific Humoral Immunity	10.1093/ofid/ofab199
5	Lockridge, J., <i>et al</i> (2020)	Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates	10.1111/ajt.15976
6	Caurio, C., <i>et al</i> (2021)	Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients	https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0214
7	Ju, C., <i>et al</i> (2022)	Cytomegalovirus seroprevalence, infection, and disease in Chinese thoracic organ transplant recipients: a retrospective cohort study	https://doi.org/10.1186/s12879-022-07853-x
8	Jiwon <i>et al.</i> , (2017)	Diagnostic usefulness of dynamic changes of CMV-specific T-cell responses in predicting CMV infections in HCT recipients	https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.11.012
9	Xia <i>et al.</i> , (2022)	Early immune surveillance to predict cytomegalovirus outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	10.3389/fcimb.2022.954420
10	Krawczyk <i>et al.</i> , (2018)	Assessment of the risk of CMV reactivation and reconstitution of the antiviral immune response after bone marrow transplantation using the QuantiFERON-CMV assay and real-time PCR	https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.01.002

...continua

...continua

Número	Autores	Título del artículo	URL o DOI
11	Wagner <i>et al.</i> , (2021)	Standardized monitoring of cytomegalovirus-specific immunity may improve risk stratification for recurrent cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation	10.3324/haematol.2019.229252
12	Eberhardt <i>et al.</i> , (2023)	CMV-IgG pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for CMV reactivation and mortality	10.1038/s41409-023-01944-2
13	Días <i>et al.</i> , (2020)	Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years.	https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.10.004
14	Haddad <i>et al.</i> , (2019)	The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients	10.1093/infdis/jiy592
15	Stern <i>et al.</i> , (2021)	Cytomegalovirus Viral Load Kinetics Predict Cytomegalovirus End-Organ Disease and Mortality After Hematopoietic Cell Transplant	10.1093/infdis/jiab212