

# Monitoreo del CMV y adenovirus. ¿A quién? ¿Cómo?

Monitoring CMV and adenovirus. Whom and how?

Videla C

*Laboratorio de Virología Clínica, CEMIC*

cvidela@cemic.edu.ar // videla\_cristina@yahoo.com.ar



MESA REDONDA

HEMATOLOGÍA

Volumen 21 n° Extraordinario: 24-30  
1<sup>er</sup> Congreso Argentino de Trasplante  
de células progenitoras hematopoyéticas  
2<sup>do</sup> Congreso del LABMT

**Palabras claves:** CMV,  
Adenovirus,  
Monitoreo,  
TCPH.

**Keywords:** CMV,  
Adenovirus,  
Monitoring,  
HSCT.

## Resumen

El CMV y el ADV son dos virus que producen complicaciones muy severas en pacientes con TCPH, en especial en trasplante alogénico.

Ambos virus suelen reactivar en diferentes sitios y su sola presencia no implica enfermedad. Se han establecido definiciones de infección y enfermedad. Con la utilización de la técnica de PCR en el diagnóstico se incorporan los términos de enfermedad probable, posible y comprobada.

La detección de virus en sangre es predictor de enfermedad por estos virus. El monitoreo de DNA en sangre permite instaurar la terapia preventiva.

El monitoreo de la carga viral en muestras de plasma, suero o sangre entera se realiza por técnicas de PCR cuantitativa con una frecuencia de 5-7 días

pero pueden acortarse los tiempos en casos de inmunocompromiso extremo.

El monitoreo de carga viral en muestras de materia fecal (CMV y ADV) o de hisopados nasofaríngeos (ADV) podrían ser útiles para predecir la aparición de DNAemia y de enfermedad.

No hay protocolos universales que señalen cuándo instaurar la terapia preventiva, hay distintos algoritmos basados en la experiencia de cada centro: ante cualquier valor de carga viral, estudiando la cinética viral o estableciendo un valor de corte.

Hay gran variabilidad en los resultados interlaboratorio debido a las muestras, al ensayo y a la cinética viral. Hay una falta de estandarización de las técnicas de PCR cuantitativas.

## Introducción

Las infecciones virales después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) son una complicación seria debido a que producen importante morbimortalidad. La principal fuente de estas infecciones son las reactivaciones de virus latentes que persisten en las células del receptor y/o donante, siendo los principales responsables algunos miembros de la familia Herpetoviridae, CMV, EBV y HHV 6, los adenovirus (ADV) y el virus BK. El riesgo de estas infecciones está relacionado con el grado de inmunocompromiso, dependiendo del tipo de trasplante, es menor en el autólogo que en el alogénico y mayor en el no relacionado, con depleción de linfocitos T (Lt) y sangre de cordón<sup>(1)</sup>.

La enfermedad después de la reactivación del virus es precedida usualmente por una fase de replicación viral clínicamente silenciosa. El monitoreo post trasplante con técnicas sensibles y cuantitativas son fundamentales para instaurar la terapia preventiva (*preemptive therapy*) evitando llegar a enfermedad. La mayoría de las técnicas que se aplican actualmente se basan en la detección cuantitativa de ácidos nucleicos con herramientas moleculares como la PCR en tiempo real (*real time PCR*)<sup>(1)</sup>.

## Citomegalovirus

En pacientes severamente inmunocomprometidos, la infección primaria o la reactivación del CMV pueden producir diferentes enfermedades como hepatitis, neumonía, gastroenteritis, encefalitis y retinitis, siendo la neumonía y la gastroenteritis las más frecuentes. Con la aplicación de profilaxis y/o la terapia preventiva la incidencia de enfermedad por CMV durante los primeros meses del TCPH se ha reducido significativamente. Sin embargo, la enfermedad tardía por CMV luego de 100 días post trasplante es un problema importante con una incidencia mayor al 15%. La detección de CMV se puede realizar en diferentes tipos de muestras, pero su sola presencia no siempre es predictiva de enfermedad, no ocurre lo mismo con la detección de viremia que tiene un alto valor predictivo de enfermedad<sup>(1,2)</sup>.

## Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico de CMV han evolucionado a lo largo de los años, comenzó con la serología, que en la actualidad se utiliza para determinar el estado inmune pretrasplante, siguió con el cultivo

del virus tradicional remplazado por el cultivo rápido, la detección de antígeno pp65 por IF en polimorfonucleares de sangre periférica hasta la aplicación de técnicas muy sensibles como la amplificación de ácidos nucleicos por PCR y, más recientemente, la incorporación de la cuantificación de ácido nucleico (*real time PCR*). La utilización de técnicas cuantitativas demostraron una relación directa entre los valores hallados y riesgo de desarrollar enfermedad y esto señala la necesidad del monitoreo luego del trasplante para la aplicación de la terapia preventiva. Asimismo, el monitoreo post tratamiento es la mejor herramienta para medir la respuesta a la terapia antiviral, y permite identificar pacientes con riesgo de una recaída de la enfermedad y aquéllos con riesgo de resistencia a antivirales<sup>(1,2)</sup>.

## Monitoreo

Una de las primeras técnicas utilizadas en el monitoreo para cuantificar CMV en sangre, y que en algunos centros aún se sigue empleando, es la antigenemia pp65. Esta técnica es semicuantitativa, requiere el procesamiento en el día y es poco sensible en casos de neutropenia, ya que requiere más de 1000 polimorfonucleares/mL<sup>(1)</sup>.

La técnica de PCR cualitativa en leucocitos es muy sensible y se positiviza antes que la antigenemia pp65, siendo muy útil para indicar el comienzo de la infección activa y al mismo tiempo permite descartar infección por su alto valor predictivo negativo.

En la actualidad, la aplicación de PCR cuantitativo ha reemplazado estas alternativas. La detección de carga viral en el monitoreo permite el inicio y seguimiento de la terapia preventiva<sup>(2)</sup>.

## Algoritmos

El monitoreo se puede realizar en muestras de sangre entera, plasma o suero, es importante que siempre se realice en el mismo tipo de muestra. Puede haber diferencias de los valores de carga viral entre los distintos compartimentos de hasta más de un logaritmo.

La frecuencia del monitoreo usualmente es con una frecuencia de 5-7 días, pero en algunos casos de pacientes con factores de riesgo pueden requerir aumentar la frecuencia. Esto está relacionado con el grado de inmunosupresión que regula la cinética viral, representado por el tiempo de duplicación

del CMV (“*doubling time*”) que en promedio es 1 a 2 días y el tiempo de vida medio del virus que es de 3-8 días. Cuanto mayor es la inmunosupresión el tiempo de duplicación es más corto y los incrementos de la carga son más rápidos en el tiempo. Asimismo, hay que considerar que puede haber aumentos de la carga viral los días posteriores al inicio del tratamiento que pueden ser malinterpretadas como falla del tratamiento.

El valor inicial de la carga es predictivo del riesgo de enfermedad y es el mejor indicador de la dinámica de replicación del virus. Cuanta más alta es la carga viral mayor es el riesgo de enfermedad y mortalidad<sup>(3)</sup>.

Todavía no hay valor de corte de carga viral establecida ni algoritmo para el inicio de la terapia preventiva. Se han aplicado diferentes estrategias, algunos ejemplos son:

a) Monitoreo semanal y ante la positividad de la carga se inicia tratamiento, cualquiera sea su valor, y se continúa con el tratamiento hasta la negativización confirmada por dos PCRs consecutivas<sup>(1)</sup>.

b) En otros centros el inicio del tratamiento está definido por ciertos valores de carga viral, se han establecido valores de corte mayores a  $10^2$  a  $3 \times 10^3$  copias/mL<sup>(3,4)</sup>.

c) Algunos centros basan el monitoreo en la cinética viral mediante la aplicación del tiempo de duplicación del virus. El inicio de tratamiento se basa en un aumento de la carga viral entre dos muestras consecutivas. En un estudio establecieron como valor de corte diferencias de 2.2 log de aumento entre dos cargas virales con una sensibilidad del 93%<sup>(5,6)</sup>.

Si se utiliza la diferencia entre dos cargas virales consecutivas como parámetro de inicio o seguimiento de la terapia se debe considerar la variabilidad intra laboratorio de los ensayos para asegurarse de que un aumento o disminución sea verdadero. El coeficiente de variación de muchos ensayos de carga viral en las concentraciones cercanas al límite de detección presenta valores que llegan al 30%. Es por eso que en el seguimiento de pacientes, una diferencia de 0.5 log (o sea 3 veces el límite) entre dos cargas virales consecutivas podría no representar una diferencia real sino ser parte de la variabilidad del método, se considera que una diferencia de 5 veces entre una carga y otra (es decir 0.7 log) sería más adecuado<sup>(3,7)</sup>.

Otra variable que hay que considerar en la interpre-

tación de las cargas virales es que en los ensayos moleculares cuantitativos no siempre el límite de detección coincide con el de cuantificación. El límite de detección de un ensayo es la mínima concentración de DNA que puede detectarse en el 95% de los replicados. El límite de cuantificación inferior es la mínima cantidad que se detecta con una “precisión aceptable”, este valor no está establecido para los ensayos moleculares cuantitativos, en general se acepta entre un 20-30%. Es por eso que el informe de la carga viral puede tener como resultado “detectable no cuantificable” eso significa que se detectó DNA pero el valor absoluto obtenido no tiene una precisión aceptable.

Una de las causas por la cual no existen valores de corte universales de carga viral para predecir enfermedad e iniciar la terapia preventiva es la falta de estandarización de los métodos. Las variables que intervienen son la muestra utilizada (sangre entera, plasma, leucocitos), el método de extracción del ácido nucleico, el gen blanco utilizado, la secuencia de los *primers*, las sondas que se utilizan para detección y el estándar para cuantificación utilizado. En el año 2010, para estandarizar y eliminar la variabilidad entre los laboratorios, el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud desarrolló el 1er Estándar Internacional de CMV, que consiste en un lote de virus cepa Merlín (genotipo 1) preparado en células MRC5 con una concentración inicial consenso de  $1 \times 10^7$  copias/ml (7 log). ¿Cuál es el fin de este estándar? Revalidar todos los ensayos tanto artesanales como comerciales para que se recalibren y se informen los resultados en Unidades Internacionales (UI)/mL y que los resultados puedan ser comparables entre los distintos laboratorios. Sin embargo, a pesar de que ya han pasado unos cuantos años, estudios realizados demuestran que si bien ha disminuido la variabilidad siguen existiendo diferencias importantes interlaboratorios, se han observado diferencias clínicamente relevantes entre  $1.5 \log_{10}$  IU/ML a  $2.82 \log_{10}$  IU/mL. Las variables más importantes responsables de esta variabilidad están relacionadas con la extracción y purificación de ácido nucleico, el diseño del ensayo y el gen blanco que se amplifica<sup>(8)</sup>. Además de estas variables para establecer los valores de corte se deben considerar las distintas situaciones diagnósticas y el estado de inmunosupresión de las distintas poblaciones de pacientes.

### Definiciones de enfermedad

Si bien la utilización de profilaxis y la terapia preventiva antiviral tiene por objeto evitar la enfermedad por CMV, hay diferentes factores de riesgo que hacen que el monitoreo con cargas virales sea insuficiente y se desarrolle enfermedad en órgano ya sea en etapas tempranas o tardías del TCPH<sup>(2)</sup>.

Un cierto porcentaje de los pacientes con TCPH desarrollan enfermedad final por CMV en órganos con cargas virales en plasma no detectables. En TCPH los cuadros más frecuentes son neumonía y gastroenteritis. En cuanto al diagnóstico de estas enfermedades, se han consensado definiciones internacionales que señalan con qué métodos diagnósticos se documentan. La mayor dificultad con el CMV es no sólo su capacidad de estar en estado latente y que con técnicas muy sensible poder detectarlo, sino también que, aún replicando activamente, puede no ser el agente etiológico de la enfermedad.

En 1983 en la Cuarta Conferencia Internacional de CMV realizada en París se establecieron por primera vez definiciones de infección y enfermedad, debido a las dificultades de poder diferenciar estos dos estadios en diferentes tipos de pacientes y enfermedades. Luego de dos puestas al día de estos conceptos en los años 1995 y 2002, más recientemente en el 2016 teniendo en cuenta los grandes avances realizados en el manejo, tratamiento y métodos de diagnóstico, el *CMV Drug Development Forum*, un grupo de especialistas americanos, europeos y canadienses y representantes de la FDA, EMA, de compañías farmacéuticas y de diagnóstico, ampliaron estas definiciones. Se incorporaron a la categoría de enfermedad comprobada las categorías de enfermedad probable y posible al mismo tiempo que se incorporó la PCR cuantitativa como método diagnóstico de algunas categorías de enfermedad final en órgano por CMV. Estas definiciones se aplican tanto a trasplante en órgano sólido (SOT) como de CPH<sup>(9)</sup>. Algunas definiciones que vamos a considerar por su importancia en el diagnóstico de enfermedad en TCPH son:

**INFECCIÓN POR CMV (REPLICACIÓN DE CMV):** se define por el aislamiento del virus o detección de antígenos o ácido nucleico viral en cualquier fluido del cuerpo o muestra de tejido.

**ENFERMEDAD EN ÓRGANO: neumonía por CMV:** tres categorías:

- a) Enfermedad probada: síntomas y/o signos de neumonía: infiltrados en imágenes, hipoxia, taquipnea, y /o disnea) más la detección de CMV en biopsia de tejido de pulmón por aislamiento viral, cultivo rápido, histopatología, inmunohistoquímica, o técnicas de hibridización de DNA.
- b) Enfermedad probable: detección de CMV por cultivo tradicional o rápido o la carga viral en BAL más signos y síntomas de neumonía. El valor de corte no se ha definido aún.
- c) Enfermedad posible: la detección de carga viral en biopsia de tejido pulmonar.

Se ha reconocido la existencia de infecciones asintomáticas de CMV en el tracto respiratorio inferior, ya sea por aislamiento como por métodos moleculares, bajas cargas virales se asocian a presencia asintomática, cuanto más alta es la carga más se asocia a neumonía. El problema es cuánto es bajo y cuánto es alto.

Recientemente se realizó un estudio para determinar la utilidad de la PCR cuantitativa para el diagnóstico de neumonía por CMV y establecer un valor umbral para diferenciar enfermedad de presencia asintomática en BAL. Se determinaron las cargas virales en BAL de: pacientes con TCHP y neumonía por CMV comprobada y como controles pacientes con neumonía de origen idiopático, pacientes asintomáticos y pacientes con neumonía no por CMV. Se encontraron para la neumonía por CMV una carga viral media de aproximadamente 4 log (rango 2.6 - 6 log) en neumonía no por CMV y la idiopática 0 log (rango 0 - 1.6) y en la asintomática 1.63 (rango 0 - 2.5) log. Se determinó un valor de 500 Unidades Internacionales de DNA de CMV/mL de BAL para diagnóstico de neumonía. Estas cargas se ajustaron al número de células contenidas en el BAL mediante la detección del gen de la beta globina<sup>(10)</sup>.

En otro estudio se compararon las cargas virales en plasma y en BAL de pacientes con TCPH y cuadro clínico de neumonía, se observó una amplia variabilidad en los valores de las cargas en BAL y comparado con las cargas en plasma, éstas últimas fueron siempre más bajas o negativas. En este caso no se determinó un valor umbral, al contrario, se asumió que cualquier valor de carga viral en BAL que fuera mayor a la del plasma sería sugestivo de neumonía por CMV<sup>(11)</sup>.

Estos estudios son el comienzo de la aplicación de

PCR cuantitativa en muestras con células y van a requerir no sólo armonizar la carga viral de CMV con el estándar internacional, sino también considerar la variabilidad de utilizar la PCR en muestras no homogéneas como BAL o biopsias.

Para el caso de enfermedad gastrointestinal también se definen tres categorías.

- a) Enfermedad comprobada: requiere síntomas más lesiones macroscópicas en la mucosa más CMV documentado en tejido por aislamiento viral, cultivo rápido, histopatología, inmunohistoquímica o técnicas de hibridación de DNA.
- b) Enfermedad probable: lo mismo, pero sin lesiones macroscópicas en mucosas.
- c) Enfermedad posible: la detección de carga viral en biopsia gastrointestinal.

El CMV documentado en plasma por PCR o antigenemia o CMV detectado en biopsia por PCR no es suficiente para diagnóstico de enfermedad gastrointestinal, más aún puede desarrollarse enfermedad por CMV en el tracto gastrointestinal con carga viral plasmática no detectable<sup>(9)</sup>.

Se ha propuesto estudiar la materia fecal como muestra no invasiva para el diagnóstico de este cuadro. La detección de CMV en materia fecal se asocia a altas cargas virales en biopsia intestinal y su detección en heces tendría una sensibilidad y especificidad del 67% y 96%, respectivamente, para el diagnóstico de enfermedad intestinal<sup>(12)</sup>.

La incorporación de técnicas muy sensibles en el monitoreo y diagnóstico de enfermedad de CMV es muy importante en la instauración de la terapia antiviral en tiempos clínicamente útiles. Sin embargo, se requieren aún mayores estudios para la reducción de la variabilidad de los ensayos, considerar las distintas poblaciones y situaciones diagnósticas y para establecer valores de corte útiles para el mejor manejo del paciente.

### Adenovirus

La familia Adenoviridae se caracteriza por su alta variabilidad genética y antigénica, comprende 7 especies (A - G), cada una contiene una serie de serotipos y a su vez cada uno de ellos presenta diferentes genotipos. Cada una de estas especies se caracteriza por su tropismo celular y enfermedad asociada, así como también en muchos casos una distribución geográfica particular.

En el TCPH las infecciones por este virus se pueden producir ya sea por una infección primaria o por reactivación del virus latente. La infección exógena puede ocurrir por la transmisión del virus con el injerto o del ambiente. Los ADV son virus desnudos muy resistentes a diferentes condiciones ambientales y suelen mantenerse activos en las superficies por periodos prolongados (más de 3 semanas). Usualmente se transmiten por heces y secreciones respiratorias y son una causa importante de infecciones intrahospitalarias. En pacientes severamente inmunocomprometidos, la principal fuente es la reactivación del virus endógeno. El virus puede persistir en diferentes células luego de la infección primaria, en linfocitos de las amígdalas, linfocitos de mucosa intestinal, células del epitelio pulmonar y también se ha mencionado el SNC como otro reservorio. Si bien la reactivación podría ocurrir en diferentes sitios donde el virus hace latencia, estudios realizados en niños con TCPH señalan como el principal sitio de reactivación al tracto gastrointestinal<sup>(13)</sup>.

Los mayores factores de riesgo de infección invasiva y enfermedad diseminada comprenden el trasplante alogéneo con injerto Lt deplecionado, donantes no relacionados o células de cordón, tratamiento con anti-CD52, gammaglobulina anti-timocito, la presencia de enfermedad injerto contra huésped grado II y III y linfopenia severa. La edad temprana es un factor de riesgo muy importante en TCPH alogénico.

### Diagnóstico y definiciones

La detección de ADV clásicamente se ha realizado por aislamiento en cultivo de células y detección de antígeno por inmunofluorescencia en diferentes muestras. Sin embargo las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos han suplantado estas técnicas por su gran sensibilidad y la posibilidad de cuantificación. Por su alta sensibilidad la técnica de PCR es considerada en la actualidad el nuevo patrón oro para la detección y monitoreo de las infecciones.

Debido a que ADV produce frecuentemente infecciones asintomáticas y con la utilización de técnicas altamente sensibles como la PCR, infección por ADV no equivale a enfermedad. En el pasado se han propuesto definiciones para infección y enfermedad por ADV. En la 4<sup>ta</sup> Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemias (ECIL) se establecieron las definiciones<sup>(14)</sup> que incorporan las técnicas moleculares en el diagnóstico.

*Infección localizada* se refiere a un resultado positivo por PCR, aislamiento, o antígeno en material de biopsia u otros fluidos excepto sangre. En cambio, *infección invasiva o sistémica* cuando el resultado positivo se encuentra en sangre por los mismos métodos. Se define *enfermedad probable* cuando se detecta la infección por ADV más signos y síntomas sin la confirmación histológica. *Enfermedad probada* es cuando la enfermedad probable tiene una confirmación histológica.

La enfermedad diseminada se define como enfermedad en varios órganos y la presencia de dos o más ensayos de PCR positivos en sangre y distintas muestras (LCR, BAL, hisopado, orina) en ausencia de otras causas identificables.

En pacientes sometidos a TCPH se ha detectado excreción viral asintomática en orina y fauces en porcentajes que oscilan entre el 3% a más del 20%.

La media de aparición de la infección es aproximadamente más de 44 días (13-199 días) post trasplante. Las enfermedades que puede producir son variadas y van desde infección respiratoria superior, enteritis, neumonía, cistitis hemorrágica, enfermedad diseminada, hepatitis y encefalitis<sup>(13)</sup>.

### **Monitoreo**

La presencia del virus en sangre se asocia a enfermedad por ADV y esto es la base del monitoreo luego del trasplante que se realiza detectando cargas virales en sangre entera o plasma o suero semanalmente utilizando técnicas de PCR cuantitativas. La detección del virus en sangre precede en aproximadamente 3 semanas al comienzo de los síntomas de enfermedad.

También se ha propuesto la detección cuantitativa de ADV en muestras seriadas de materia fecal para monitorear el riesgo de viremia y de enfermedad diseminada. El ADV persiste en tracto gastrointestinal y por lo tanto su eliminación asintomática en heces es un hallazgo frecuente, especialmente en niños. La detección cuantitativa en heces presenta dos patrones distintos que señalan el riesgo de enfermedad diseminada. Uno de los patrones es el de pacientes con carga viral estable no mayor a  $10^6$  copias/gramo de heces. Éstos tienen muy bajo riesgo de realizar viremia y enfermedad diseminada. El segundo patrón es de pacientes que tiene un rápido ascenso de la carga y éstas son mayores a  $10^6$  copias/gramo, teniendo alto riesgo de desarrollar viremia y enfermedad di-

seminada<sup>(15)</sup>. La detección en heces precede en 11 días la DNAemia.

Otros centros han investigado la utilidad de la detección de ADV en hisopados nasofaríngeos, observando que la detección positiva por PCR en estas muestras tiene un valor predictivo positivo de DNAemia en pacientes pediátricos.

### **Algoritmos de monitoreo**

El tratamiento antiviral preventivo es una práctica aceptada para prevenir la enfermedad y la mortalidad asociada. Para su aplicación efectiva se requiere del monitoreo viral con técnicas sensibles y representativas de la carga viral. Se han descrito diferentes algoritmos para el monitoreo de infección por ADV.

Las guías publicadas por ECIL del año 2012 no recomiendan el monitoreo de rutina en pacientes con TCPH autólogo, sólo en caso de sospecha de enfermedad o infección. En el caso de TCPH alogénico se recomienda el monitoreo en aquellos pacientes que tengan al menos un factor de riesgo. En estos casos, realizar el monitoreo con carga viral semanal o a intervalos menores hasta la reconstitución de la respuesta inmune. El tratamiento se inicia ante la presencia de viremia junto con algún factor de riesgo. Estas guías no consideran como alternativa el monitoreo con cargas virales en materia fecal<sup>(14)</sup>.

Otras guías como la publicada en conjunto por dos instituciones, la Universidad de Utrech y el Baylor College of Medicine de Houston, establecen el monitoreo semanal de sangre periférica con carga viral, estableciendo valores de corte críticos para instaurar la terapia antiviral. Estos valores varían de acuerdo a los factores de riesgo de cada paciente. Así se establecieron valores mayores de  $10^2$  copias/mL para pacientes con riesgo alto de desarrollar enfermedad, con riesgo intermedio mayores de  $10^3$  copias/mL y mayores de  $10^4$  con un perfil bajo riesgo<sup>(16)</sup>.

Otro algoritmo propuesto es realizar el monitoreo paralelo en sangre y en muestras de materia fecal mediante la detección de carga viral. Se utilizan como valores de corte cargas virales mayores a  $10^2$  copias/mL en sangre y cargas mayores a  $10^6$  copias/gr de heces<sup>(17)</sup>.

La técnica de amplificación de ácidos nucleicos que se emplea, artesanal o comercial, es capaz detectar todos los tipos virales. La mayoría de las técnicas de PCR que se utilizan amplifican regiones conservadas

de la proteína de la cápside, por ejemplo el hexón, y en algunos casos se incluye otro gen para abarcar todos los tipos virales y darle más sensibilidad. Otro requerimiento importante es que los ensayos tengan un límite de detección menor a  $10^2$  copias/ml para prevenir falsos negativos<sup>(12)</sup>.

En la determinación de cargas virales no hay estándares internacionales. Para ADV existe una amplia variabilidad de resultados interlaboratorio. Ésta es una de las causas por la que no hay valores de corte definidos para las distintas situaciones diagnósticas y diferentes poblaciones. Además hay que considerar otras variables relacionadas con las muestras, la técnica de PCR cuantitativas, y las variables relacionadas con las distintas poblaciones.

#### Declaración de conflictos de interés:

La autora declara no poseer conflictos de interés.

#### Bibliografía

- Breuer S, Rauch M, Mathes-Martin S, Lion T et al. Molecular diagnosis and management of viral infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mol. Diagn Ther.* 2012; 16(2): 63-77.
- Ariza-Heredia E, Neshler L, Chenaly R. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a minireview. *Cancer Letters.* 2014; 342: 1-8.
- Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant. *Blood.* 2010; 113: 5711-5719.
- Atkinson C, Emery VC. Cytomegalovirus quantification; where to next in optimizing patients management? *J. Clin. Virol.* 2011; 51 (4): 223-228.
- Solano C, Giménez E, Piñana JL. Preemptive antiviral therapy for CMV infection in allogeneic stem cell transplant recipients guided by the viral doubling time in the blood. *Bone Marrow transplantation.* 2015; 1-4.
- Halfon P, Faucher C. Algorithm based on CMV kinetic DNA viral load for preemptive initiation after hematopoietic cell transplantation. *Journal of Medical Virology.* 2011; 83:490-495.
- Hayden RT, Yan X, Wick MT, Rodríguez A, Xiong X, Ginocchio C, Mitchell MJ, Caliendo AM. Factors contributing to variability of quantitative Viral PCR results in proficiency testing samples: a multivariate analysis. *J Clin Microbiol.* 2011;50: 337-344.
- Preiksaitis J, Hayden R, Tong Y et al. Are we there yet? Impact of the 1st International standard for cytomegalovirus DNA on the harmonization of results report on plasma samples. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;
- Ljungman P, Boeckh M, Hirsch H et al. Definitions of Cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trial. *CID.* 2017; 64: 87-91.
- Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G et al. Bronchoalveolar lavage DNA quantification in cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *J Infect Dis.* 2017; 9 Febrero.
- Iglesias L, Perera MM, Torres-Miñana L et al. CMV Load in bronchoalveolar lavage for diagnosis of pneumonia in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2017; 20 Febrero: 1-3.
- Ganzenmueller T, Kluba J, Becker J. Detection of cytomegalovirus (CMV) by real time PCR in fecal samples for non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *J Clin Virol.* 2014; 61:517-522.
- Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27 (3): 441-462.
- Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4. *Transpl Infect Dis.* 2011; 14:555-563.
- Lion T, Kosulin K, Landlinger C et al. Monitoring of adenovirus load in stool by real time PCR permits early detection of impending invasive infections in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2010; 24:706-714.
- Lindermans C, Leen A, Boelens J. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood.* 2010, 116: 5476-5485.
- Matthes-Martin S, Boztug H, Lion T. Diagnosis and treatment of adenovirus infection in immunocompromised patient. *Expert Rev. Anti Infect Ther.* 2013; 11(10):1017-1028.