

El desafío de las infecciones virales en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido, Sociedad Argentina de Infectología.



Comité Editorial

Directores

Pedro Cahn

Fundación Huésped, Argentina

Pablo Bonvehí

Sociedad Argentina de Infectología, Argentina

Directores adjuntos

Gustavo Lopardo

H. M. Prof. Dr. Bernardo Houssay

Zulma Ortiz

Fundación Huésped, Argentina

Editor en jefe

Leandro Cahn

Fundación Huésped, Argentina

Secretaría de redacción

María Belén Bouzas

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Argentina

Lautaro de Vedia

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Argentina

Editores asociados

Ezequiel Córdova

Sociedad Argentina de Infectología, Argentina

Luciana Spadaccini

Fundación Huésped, Argentina

Coordinación editorial

Laura Efrón

Consejo Asesor

Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos

Laura Barcán, Sociedad Argentina de Trasplantes, Argentina

Infecciones intrahospitalarias y PROA

Wanda Cornistein, Hospital Universitario Austral, pcia. de Buenos Aires, Argentina
Rodolfo Quirós, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, pcia. de Buenos Aires, Argentina

HIV

Omar Sued, Organización Panamericana de la Salud
María Inés Figueroa, Fundación Huésped, Argentina
Isabel Casetti, Helios Salud, CABA, Argentina

Enfermedades endo-epidémicas y emergentes, Medicina del Viajero

Tomás Orduna, Ex Jefe Servicio de Medicina Tropical y Medicina del Viajero, Hospital Francisco J. Muñiz, CABA, Argentina
Susana Lloveras, Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, CABA, Argentina

Vacunas

Florencia Cahn, Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología (SAVE), Argentina
Ricardo Teijeiro, Hospital Pirovano, CABA, Argentina

Infectología general (adultos)

Estaban Nannini, Sanatorio Británico, Rosario, pcia. de Santa Fe, Argentina
Analía Mykietiuik, Instituto Médico Platense, La Plata, pcia. de Buenos Aires, Argentina

Farmacología

Waldo Belloso, Hospital Italiano, CABA, Argentina

Infectología general (pediatría)

Analía De Cristófano, Hospital Italiano, CABA, Argentina
Rosa Bologna, Hospital Garrahan, CABA, Argentina

Ciencias sociales

Ignacio Maglio, Red Bioética UNESCO
Inés Aristegui, Fundación Huésped, CABA, Argentina

Salud mental

Norberto Conti, Hospital Interdisciplinario Psicoasistencial José Tiburcio Borda, CABA, Argentina

Staff técnico

Administración de OJS
Betiana Cáceres

Diagramación
Valeria Goldsztein

Corrección de estilo
Laura Efrón

Carta del Comité Editorial

Tras haberse utilizado por primera vez con fines terapéuticos en los años 50, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) ha tenido un importante desarrollo con el correr de los años, hasta convertirse en la actualidad en una herramienta fundamental para el manejo de muchas afecciones malignas y no malignas (1). En nuestro país, en 2025 se realizaron un total de 1458 TCPH (886 autólogos, 430 alogénicos con donante familiar y 142 alogénicos con donante no familiar), lo cual constituyó el número más alto de la historia (2).

Si bien las tasas de supervivencia tras el TCPH están aumentando, la morbilidad debida a las complicaciones del procedimiento, fundamentalmente infecciosas, persiste. Entre esas complicaciones, las infecciones virales son muy frecuentes, debido a que las nuevas modalidades de trasplante provocan una inmunodeficiencia de células T grave y prolongada, y a que el arsenal antiviral actual es limitado. Por otra parte, múltiples virus latentes pueden reactivarse después del TCPH (3).

Por estos motivos, la Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido, de la Sociedad Argentina de Infectología, ha elaborado esta puesta al día en el manejo de las infecciones virales en pacientes sometidos a TCPH, que presentamos en este suplemento. Asimismo, puede accederse a los diferentes podcasts organizados por la Comisión sobre estos temas a través de los links publicados al final del documento.

Creemos que todo este material será de mucha utilidad para todos los que participan en el manejo de estos pacientes

Lautaro de Vedia

Comité Editorial

Actualizaciones en SIDA e Infectología

BIBLIOGRAFÍA

Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957 Sep 12;257(11):491-6.

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/se-alcanzo-una-marca-historica-de-trasplantes-de-medula-osea>. Accedido el 6 de abril de 2026.

Ljungman P. Viral infection after hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Hematol. 2024 Nov 1;31(6):270-274.

El desafío de las infecciones virales en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido, Sociedad Argentina de Infectología.

ÍNDICE

Introducción	5
Infección por adenovirus en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	6
Recomendaciones para manejo de hepatitis B y C en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	14
Recomendaciones para el monitoreo del virus herpes 6 post trasplante alogénico de células hematopoyéticas	24
Recomendaciones de monitoreo del virus Epstein-Bar en trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas	34
Cistitis hemorrágica asociada a virus BK en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	46
Podcasts organizados por la Comisión	56

INTRODUCCIÓN

EL DESAFÍO DE LAS INFECCIONES VIRALES EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) representa, en la actualidad, un pilar fundamental en el tratamiento de diversas patologías oncohematológicas. Sin embargo, el éxito de este procedimiento continúa estrechamente ligado a la gestión de las complicaciones infecciosas.

En este escenario, las infecciones virales han emergido como uno de los mayores desafíos, siendo una causa crítica de morbilidad y mortalidad. El riesgo y la incidencia de estas infecciones están directamente influenciados por los regímenes de acondicionamiento mieloablativo, las estrategias de prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH, también llamada enfermedad de injerto contra receptor) y la cinética de la reconstitución inmune. La mayoría de estas entidades no representan infecciones primarias, sino reactivaciones de virus latentes en el huésped que, ante la severa inmunosupresión, pueden derivar en cuadros graves como hepatitis, cistitis hemorrágica, encefalitis o enfermedad linfoproliferativa post-trasplante.

Por ello, la monitorización estrecha y el manejo oportuno de adenovirus (ADV), virus BK, virus herpes humano 6 (VHH-6), virus de Epstein-Barr (VEB) y virus hepatitis B (VHB) son un pilar mandatorio para la supervivencia del injerto y del paciente. La presente revisión en este suplemento busca dotar a los profesionales de herramientas actualizadas para la pesquisa de signos y síntomas incipientes de la reactivación, la monitorización de la carga viral y la posterior interpretación de los resultados para el inicio oportuno de las terapias preventivas correspondientes, permitiendo así estandarizar el cuidado y optimizar la seguridad del paciente de riesgo.

ADENOVIRUS

INFECCIÓN POR ADENOVIRUS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

L. Flynn¹ , C. Epelbaum³ , S. López Papucci⁴ , M. A. Mónaco³ .

¹ Infectología pediátrica, Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina.

² Sanatorio de Niños de Rosario, Santa Fe, Argentina.

³ Servicio de Epidemiología e Infectología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, CABA, Argentina.

⁴ Pediatría, Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Autor responsable para correspondencia: Luis Flynn, luispedroflynn@gmail.com

RESUMEN

Las infecciones por adenovirus (ADV) representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), debido a la disfunción de las células T. La reactivación del ADV puede causar una amplia gama de manifestaciones clínicas, con mayor prevalencia y gravedad en los pacientes pediátricos. Dentro de los factores de riesgo se encuentran el TCPH de donante no relacionado, la fuente de cordón umbilical, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y la linfopenia severa. El diagnóstico se basa principalmente en técnicas de PCR, recomendándose la vigilancia activa de la carga viral en sangre y en materia fecal en caso de pacientes pediátricos. El tratamiento anticipado con cidofovir ha mostrado eficacia, mientras que la profilaxis antiviral no se recomienda. La terapia con células T específicas se presenta como una opción prometedora aún no disponible en todos los países. La recuperación inmunológica del huésped es clave para el control y resolución de la enfermedad.

Palabras clave: Adenovirus humano; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; inmunosupresión; cidofovir; vigilancia virológica; enfermedad injerto contra huésped; reactivación viral

INTRODUCCIÓN

Los adenovirus (ADV) constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los huéspedes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos que presentan alteración de la funcionalidad de las células T, como ocurre en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

El reconocimiento de los factores de riesgo de reactivación e infección, junto con la adopción de medidas de prevención y monitoreo para la implementación de tratamientos anticipados o ante enfermedad, son fundamentales para disminuir la morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunosuprimidos.

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA

Los adenovirus humanos son virus ADN de cadena doble lineal. No poseen envoltura y miden 70-80 nm de diámetro. Actualmente, hay 103 tipos de genotipos humanos únicos de adenovirus, divididos en siete especies, de la A a la G, las cuales muestran severidad y tropismos tisulares distintos, que se correlacionan con las correspondientes manifestaciones clínicas de infección (1).

Los niños presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones por ADV que la población adulta, siendo habitual en los más pequeños el compromiso de vías respiratorias superiores, gastroenteritis y/o queratoconjuntivitis y, con menor frecuencia, neumonía, miocarditis y encefalitis (2).

Posterior a la viremia que ocurre durante la primoinfección, el ADV ingresa a los linfocitos T y a células de diferentes tejidos u órganos (amígdalas, adenoides, mucosa intestinal, pulmón y cerebro), donde permanece durante toda la vida. La reducción de la inmunidad específica de las células T puede desencadenar la reactivación y replicación viral, dando lugar al desarrollo de enfermedad por ADV. Se estima que a los 5 años de edad, entre el 70% y el 80% de los niños ya han estado expuestos al ADV.

Se estima que del 0-20% de los pacientes pueden presentar una infección por ADV en los primeros 3-4 meses post TCPH (3), siendo variable la incidencia de infección, según se trate de población pediátrica (6%-42%) o adultos (3%-15%). Estas diferencias podrían relacionarse con la alta circulación viral durante todas las estaciones del año entre los niños (4, 5).

La mortalidad en pacientes post TCPH alogénico con neumonía por ADV puede llegar al 70-80% (6).

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para la infección y enfermedad por ADV son: pacientes receptores de TCPH alogénico, donante no relacionado, fuente cordón umbilical (SCU), enfermedad de injerto contra huésped (EICH), linfopenia grave y tratamiento con alemtuzumab o globulina antitimocito (7, 8, 9) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de infección por ADV TCPH

FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR ADV EN TCPH		
Infección	Niños	Depleción de células T
		Donante no relacionado o haploidéntico
		Fuente de cordón umbilical
		EICH aguda grado III-IV, moderada a grave
		Linfopenia ($\leq 0.2 \times 10^9 / L$)
		Carga viral positiva en MF pre trasplante
	Adultos	Fuente: cordón umbilical
		Donante no relacionado o haploidéntico
		EICH aguda grado III-IV, moderada a grave
		Tratamiento con alemtuzumab o globulina antitimocito

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo post TCPH más probable de aparición de infección/enfermedad es en los primeros cien días.

El ADV puede causar una amplia gama de manifestaciones clínicas: enfermedades focalizadas del tracto respiratorio superior y/o inferior, gastrointestinales, encefalitis, hepatitis y cistitis o enfermedades diseminadas (10).

La reactivación puede asociarse al fracaso del injerto o retraso del *engraftment*, y a coinfecciones, tanto virales (CMV, EBV y BK) como bacterianas o micóticas (11).

DIAGNÓSTICO

En los pacientes inmunocomprometidos, el diagnóstico se realiza por métodos directos, principalmente por biología molecular (PCR) en sangre periférica, fluidos, secreciones respiratorias, materia fecal, LCR, orina o biopsia tisular (12).

La identificación del serotipo de ADV tendría su rol en investigaciones epidemiológicas (poblacionales, identificación de serotipos con patologías graves) o documentación de brotes nosocomiales (13). En el caso de la búsqueda individual del serotipo C, cobra relevancia en pacientes con viremia persistente o falta de respuesta al tratamiento (14).

La documentación de ADV por PCR en materia fecal o sangre antecede a la enfermedad. Por otra parte, la detección de ADV en materia fecal precede a la viremia, con una mediana de 11 días (15, 16). Se recomienda, fundamentalmente en pacientes pediátricos, su pesquisa desde una a dos semanas antes del inicio del acondicionamiento.

Los puntos de corte de carga viral para inicio de tratamiento anticipado se deben establecer en cada centro, teniendo en cuenta la metodología disponible. En gran parte de la bibliografía se

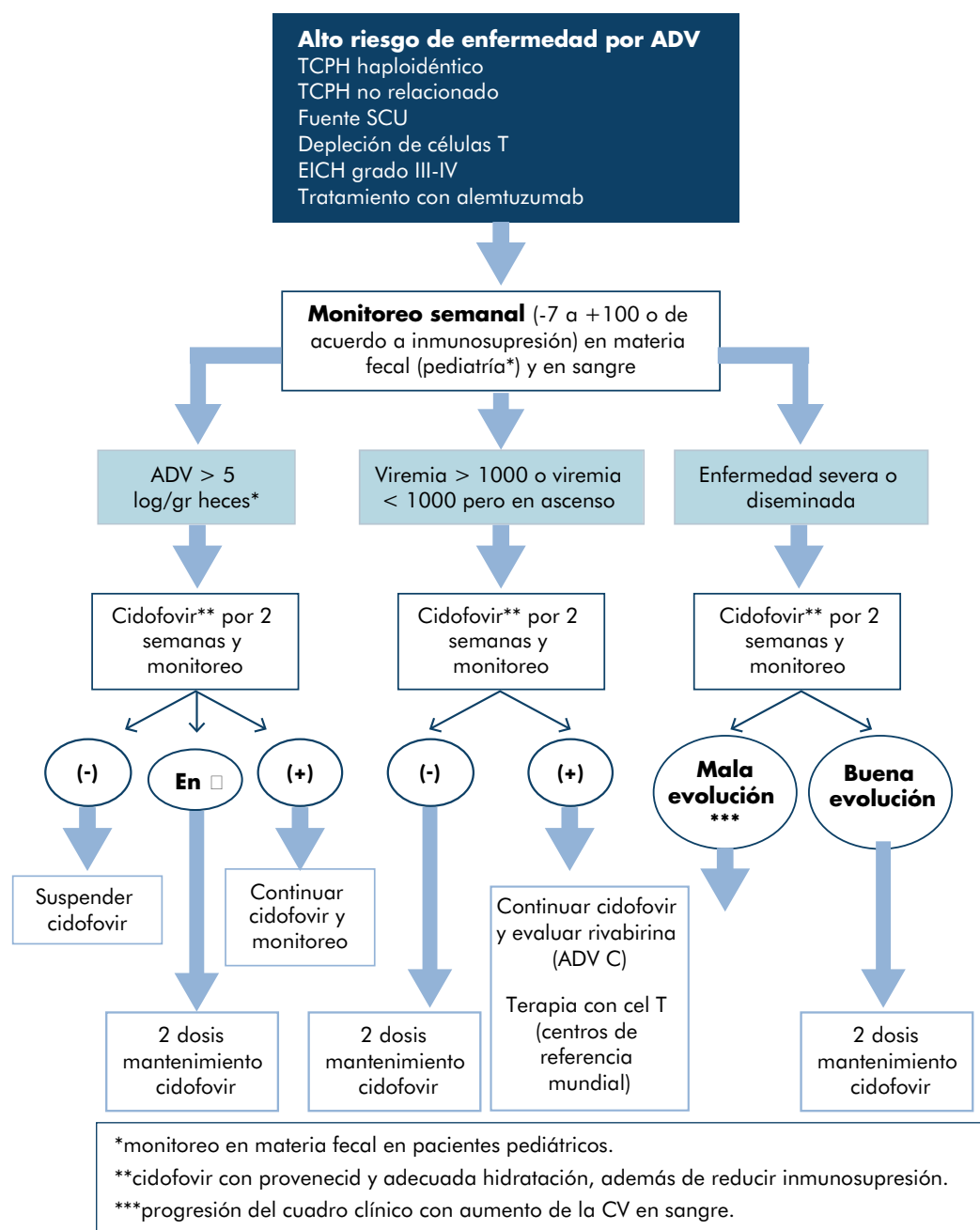
recomienda un valor mayor o igual que 10^5 log/gr de materia fecal o mayor a 1000 copias/ml en plasma o menor, pero con valores sucesivos en ascenso.

MANEJO DE INFECCIÓN Y/O ENFERMEDAD

- *Uso de profilaxis:* no existe evidencia que apoye el uso de medicamentos antivirales para la profilaxis de la infección por ADV, por lo cual no se encuentra actualmente recomendada.
- *Vigilancia activa de cargas virales:* se aconseja la vigilancia activa semanal de las cargas virales a través de la detección en sangre en los siguientes casos: antecedente de carga viral positiva en MF pretrasplante (independientemente del valor), TCPH con donante alternativo (no relacionado, haploidéntico, fuente SCU) y en caso de EICH agudo severo o refractario. En los pacientes pediátricos se recomienda la detección simultánea tanto en sangre como en materia fecal. Se mantiene como mínimo hasta el día +100, pudiendo prolongarse o reiniciarse la vigilancia en caso de aumentarse la inmunosupresión o la actividad de un EICH (considerar también para suspender la vigilancia luego del día +100 la reconstitución inmunológica, entendiéndose como tal que el paciente alcance un recuento de linfocitos mayor a 300 células/mm³ y un valor de CD3 mayor a 25 células/mm³) (17, 18).
- *Tratamiento precoz o anticipado:* se indica en caso de infección, ante cargas virales positivas (19).
- *Drogas de elección:* en caso de requerirlo por reactivación ("pre-emptive therapy") o ante enfermedad por ADV, la droga de elección es cidofovir, junto con hidratación y probenecid (7, 20). Dosis de cidofovir: 5 mg/kg/semana, durante 2 semanas a revalorar pasaje a mantenimiento a 5 mg/kg cada 15 días (ver Figura 1). Con *clearance* de creatinina menor a 50 ml/min se sugiere evitar el uso. Con caída del filtrado, compromiso tubular que requiere correcciones, proteinuria o uso concomitante de otras drogas nefrotóxica utilizar la dosis de 1 mg/kg 3 veces por semana (se recomienda en ambos casos combinarlo con Probenecid, salvo *clearance* de creatinina < 30 ml/min). Se debe monitorear en forma semanal la respuesta al tratamiento (ya sea en materia fecal o sangre, dependiendo de cuál haya sido la muestra positiva). En caso de carga viral persistentemente positiva (en materia fecal o sangre), se puede considerar el agregado de ribavirina al cidofovir (7, 12). En estas situaciones es recomendable realizar la tipificación del ADV, considerando que los de especie C pueden tener una mejor respuesta al tratamiento con ribavirina (ver Figura 1). Dosis ribavirina: 15 - 20 mg/kg/día cada 8 hs, por 7-10 días. Adultos: < 75 kg: 600 mg/dosis cada 24 hs; > 75 kg: 800 mg/día cada 12 hs. Clearance < 50ml/min: contraindicado. El tratamiento de la infección por ADV con ganciclovir o foscarnet no ha demostrado utilidad (21). Una droga que se consideró promisorio para el tratamiento de infección y enfermedad por ADV fue el brincidofovir, una prodroga del cidofovir de administración oral y sin toxicidad renal. Sin embargo, la alta frecuencia de diarrea como principal evento adverso y la dificultad para diferenciarlo de EICH gastrointestinal obligaron a la suspensión del ensayo clínico. (22)

- **Tratamiento de la enfermedad:** en caso de enfermedad severa (infección respiratoria aguda baja, colitis severa o cistitis hemorrágica, etc.) o diseminada, el tratamiento recomendado es cidofovir (ver Figura 1).
- **Terapia con células T:** implica la transferencia de células T específicas del virus de un donante a un paciente para mejorar la respuesta inmunitaria contra las infecciones. Es un tratamiento efectivo utilizado en varios centros de referencia mundial, que aún no se encuentra disponible en nuestro país (23).
- Finalmente, el estado inmunitario del huésped siempre desempeña un papel vital en el control de la progresión de la enfermedad y en la recuperación. En aquellos casos en los que sea posible, se debe valorar la reducción gradual de la inmunosupresión (24).

Figura 1. Algoritmo de manejo de infección por ADV (7,17).



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-heeti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus Infection and Transplantation. *Transplantation*. 2022 May 1;106(5):920-927
2. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(3):441–62.
3. Cesaro S. Adenovirus Infection in allogeneic hematopoietic cells transplantation. *Transplant Infect Dis*. 2023 (Suppl 1):51-59
4. Sedláček P, Petterson T, Robin M, Sivaprakasam P, Vainorius E, Brundage T, et al. Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdVance Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):810–8.
5. Papanicolaou GA, Dvorak CC, Dadwal S, Maron G, Prasad VK, Giller R, et al. Practice patterns and incidence of Adenovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Multicenter survey of transplant centers in the United States. *Transpl Infect Dis* 2020 (4):e13283. doi: 10.1111/tid.13283
6. Hubmann M, Fritsch S, Zoellner A, Prevalsek D, Engel N, Bücklein V, et al. Occurrence, risk factors and outcome of adenovirus infection in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2016; 82:33–40. doi.org/10.1016/j.jcv.2016.07.002
7. Cesaro S, Porta F. Adenovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: A Challenge Still Open for Survival. *J Clin Med*. 2022;11(16):4827
8. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsh H.H., Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation : summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis*. 2012;555–63.
9. Hubmann M, Fritsch S, Zoellner A, Prevalsek D, Engel N, Bücklein V, et al. Occurrence, risk factors and outcome of adenovirus infection in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2016; 82:33–40. doi.org/10.1016/j.jcv.2016.07.002
10. Inamoto Y. Adenovirus disease after hematopoietic cell transplantation: A Japanese transplant registry analysis. *Am J Hematol*. 2022;1568–79.
11. Bil I, Mieczysław L. Co - infection with Human Polyomavirus BK enhances gene expression and replication of human adenovirus. *Arch Virol* 2018; 163(7):1841–9. doi.org/10.1007/s00705-018-3810-1
12. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, Mikulska M, Styczynski J, Wynn R, Lion T. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach: A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Rev Med Virol*. 2018;28(3):e1980.
13. Fattouh at R, Stapleton PJ, Eshaghi A, Thomas AD, Science ME, Schechter T, et al. A Prolonged Outbreak of Human Adenovirus A31 (HAdV-A31) Infection on a Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Ward with Whole Genome Sequencing Evidence of International Linkages. *J Clin Microbiol*. 2022; 60(11):1–14
14. Haruta K, Takeuchi S, Yamaguchi M, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, et al. Droplet Digital PCR Development for Adenovirus Load Monitoring in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Mol Diagnostics*. 2023;25(6):403–9, doi. org/10.1016/j.jmoldx.2023.03.004
15. Feghoul L, Chevret S, Cuinet A, Dalle J, Ouachée M, Yacouben K, et al. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):701–9. doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.011.
16. Kosulin K. Intestinal HAdV infection: tissue specificity, persistence, and implications for antiviral therapy. *Viruses* 2019;11(9):804. doi: 10.3390/v11090804
17. Epelbaum C, Mónaco A, Padilla E, Carbonaro M, Rosanova MT. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan. GAP 2024: Manejo de infecciones en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2024_-MANEJO_DE_INFECCIONES_EN_TMO.pdf 23.
18. Düver F, Weißbrich B, Eyrich M, Wölfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis. *PLoS One*. 2020;1–17. 25.
19. González-Vicent M, Verna M, Pochon C, Chandak A, Vainorius E, Brundage T, et al. Current practices in the management of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Europe: The Advance study. *Eur J Haematol*. 2019;102(3):210–7.
20. Grasa C, Monteagudo-vilavedra E, Elena P, Falces-romero I, Mozo Y, Schüffelmarm-guti C, et al. Adenovirus Infection in Hematopoietic and Solid Organ Paediatric Transplant Recipients: Treatment, Outcomes, and Use of Cidofovir. *Microorganisms*. 2023 Jul 4;11(7):1750
21. Narsana N, Ha D, Ho DY. Treating Adenovirus Infection in Transplant Populations: Therapeutic Options Beyond Cidofovir? *Viruses*. 2025, 23;17(5):599. doi: 10.3390/v17050599

22. Wang X, Patel SA, Haddadin M, Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and Adenovirus. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8:20499361211018027.doi: 10.1177/20499361211018027
23. Jalili A, Hajifathali A, Mohammadian M, Sankanian G, Sayahinouri M. Virus-Specific T Cells: Promising Adoptive T Cell Therapy Against Infectious Diseases Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Tabriz Univ Med Sci* 2023;13(3):469–82, doi.org/10.34172/apb.2023.046
24. Lopez SMC, Michaels MG, Green M. Adenovirus infection in pediatric transplant recipients: are effective antiviral agents coming our way? *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 Aug;23(4):395-399

ADENOVIRUS INFECTION IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS

Adenovirus (ADV) infections represent a significant cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, particularly in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients, due to T-cell dysfunction. ADV reactivation can lead to a wide range of clinical manifestations, with higher prevalence and severity observed in pediatric patients. Risk factors include unrelated donor HSCT, umbilical cord blood source, graft-versus-host disease (GVHD), and severe lymphopenia. Diagnosis is primarily based on PCR techniques, with active viral load monitoring in blood and stool being recommended. Preemptive treatment with cidofovir has shown efficacy, whereas antiviral prophylaxis is not currently recommended. Virus-specific T-cell therapy is a promising option, although not yet available in all countries. The host's immune recovery is crucial for disease control and resolution.

Keywords: Human adenovirus; Hematopoietic stem cell transplantation; Immunosuppression; Cidofovir; Viral surveillance; Graft-versus-host disease; Viral reactivation.

MANEJO DE VHB Y VHC EN TCPH

RECOMENDACIONES PARA MANEJO DE HEPATITIS B Y C EN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Alejandra Valledor¹ , Inés Roccia Rossi² , Margarita Anders³ .

¹ Infectología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA, Argentina.

² Servicio de Infectología del HIGA "Gral. San Martín" de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

³ Hepatología, Hospital Alemán, CABA Argentina.

Autora responsable para correspondencia: Alejandra Valledor,
alejandra.valledor@gmail.com

RESUMEN

Los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) presentan un riesgo elevado de complicaciones hepáticas asociadas a hepatitis B (HBV) y hepatitis C (HCV), como consecuencia de la inmunosupresión intensa y prolongada relacionada con el acondicionamiento, la enfermedad de injerto contra huésped y sus tratamientos.

La reactivación de HBV es una complicación frecuente y potencialmente grave, tanto en pacientes HBsAg positivos como en aquellos con infección resuelta (HBsAg negativos, anti-HBc positivos), mediada por la persistencia del ADN covalente circular cerrado (cccDNA) en los hepatocitos. El riesgo de reactivación depende del estatus serológico basal, la intensidad y duración de la inmunosupresión y la inmunidad transferida por el donante. La profilaxis antiviral con fármacos de alta barrera genética reduce significativamente la incidencia de reactivación, el *flare* hepático y la morbilidad asociada, constituyendo la estrategia recomendada en países de baja endemicidad.

En relación con HCV, los receptores con infección activa presentan mayor riesgo de progresión acelerada de fibrosis, cirrosis, síndrome de obstrucción sinusoidal y hepatocarcinoma post-TCPH. El diagnóstico debe basarse en la detección de ARN de HCV debido a la elevada tasa de falsos negativos serológicos. Las terapias antivirales de acción directa han permitido un tratamiento seguro y eficaz, idealmente previo al trasplante o en etapas tempranas post-TCPH en pacientes seleccionados.

Palabras clave: Hepatitis B, hepatitis C, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

HEPATITIS B

Los pacientes con diferentes fases de HBV crónica que reciben trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) tienen alto riesgo de reactivación de hepatitis B (HBVr). Esta reactivación de la HBV ocurre como consecuencia de la intensa inmunosupresión de los regímenes terapéuticos: acondicionamientos mieloablativos, timoglobulina, inhibidores de calcineurina, anticuerpos monoclonales (especialmente anti-CD20), altas dosis de corticoides y prolongada inmunoreconstitución dada por tratamientos como ruxolitinib, rituximab, ibrutinib, etc. para la terapia de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (1, 2).

Por ello, todos los donantes y receptores de TCPH deben ser testeados para antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpos HBV core (anti-HBc) y anticuerpos anti-HBsAg (HBsAc).

El riesgo de reactivación depende tanto del estatus serológico B del huésped como del tipo de inmunosupresión. Todos los receptores de trasplante de células hematopoyéticas que en algún momento tuvieron contacto con el virus de la hepatitis B son considerados de alto riesgo de reactivación (>10%) por el tipo de inmunosupresión que reciben.

Respecto al estatus serológico, los pacientes HBsAg+ tienen alto riesgo de HBVr, seguidos por los HBsAg- y antiHBc+. Es necesario implementar estrategias de profilaxis y monitoreo en todos los receptores que han tenido contacto con la hepatitis B en algún momento de su vida. (3, 4).

Definición de reactivación de HBV

La HBVr se refiere a un aumento repentino en la replicación del VHB en individuos HBsAg positivos con un perfil inactivo (infección crónica HBeAg negativa) o individuos HBsAg negativos con hepatitis B resuelta (HBsAg negativos, anti-HBc positivos), generalmente debido a la pérdida natural o iatrogénica del control inmunitario. Se define comúnmente por la reaparición del ADN del VHB (>100 UI/ml) o HBsAg (serorreversión del HBsAg) en individuos con niveles previamente indetectables, o por un aumento de al menos 10 veces (1 log) en los niveles de ADN del VHB con respecto al valor inicial (5, 6, 7).

Se define brote o *flare* de hepatitis B al incremento de la alanina transaminasa (GPT) por ≥ 3 veces del basal y ≥ 100 U/L de HBV DNA (1).

Mecanismo de reactivación HBV

La nucleocápside viral se inserta en el núcleo del hepatocito y el ADN se convierte en cccADN (ADN covalente circular cerrado), el cual es estable y persiste en el hepatocito, constituyendo el reservorio que permite la HBVr, a pesar del *clearance* de HBV (8).

La replicación viral se inicia con la pérdida del control inmune debido a la inmunosupresión. Dado que el daño del HBV es inmuno-mediado, en esta etapa no existen síntomas ni aumento de transaminasas. La hepatitis ocurre luego de la reconstitución inmune, destruyéndose los hepatocitos infectados (9). La HBVr puede ocasionar desde cuadros leves de disfunción hepática, *flares*, hasta hepatitis grave con falla hepática y muerte. Además del riesgo inherente al daño hepático, estas reactivaciones en ocasiones obligan a la interrupción del tratamiento inmuno-

supresor (10).

Receptores HBsAg positivo

Son pacientes con alto riesgo de reactivación sin tratamiento antiviral (45-81%) post-TCPH alogénico. Deben recibir profilaxis antiviral hasta pasados 18 meses del fin de la inmunosupresión para protegerlos durante el periodo de la reconstitución inmune (5) (Tabla 1). Dado que la HBVr puede ocurrir luego de suspendido el antiviral, estos pacientes deben ser monitoreados mensualmente los primeros tres meses y luego cada tres meses con carga viral durante un año (2).

Receptores HBsAg negativo, antiHBc positivo

La persistencia viral en el cccADN permite reactivar el virus ante la inmunosupresión; el riesgo de HBVr es del 8-57,9% (11), siendo la incidencia con profilaxis antiviral del 2,5% (12).

La presencia de HBsAc ≥ 100 IU/ml presenta una incidencia de HBVr de 34,4%, versus aquellos sin anticuerpo, de 68,3%, lo cual indica el papel protector del HBsAc.

Los pacientes que han recibido rituximab presentan una incidencia de HBVr de 68,3% y 34,4% sin y con anticuerpos, respectivamente (1).

La terapia anticipada se basa en iniciar el tratamiento antiviral cuando se produce la HBVr: estos pacientes resuelven la reactivación mostrando *clearance* de HBV acumulativo al año del 68,3% (12, 13) Sin embargo, en los casos de falla en el *clearance* HBV en la seroconversión reversa los pacientes podrían convertirse en portadores activos de HBsAg. En esta estrategia de terapia preventiva se recomienda realizar controles mensuales de carga viral para definir el inicio de la terapia antiviral cuando esta se encuentra entre 11 y 432 IU/ml (14). No se han reportado con este método hepatitis clínica, falla hepática o muerte (15).

Se recomienda realizar carga viral previo al inicio de la inmunosupresión para detectar infección oculta (6, 11).

La incidencia de reactivación en EICH al año 1, 2 y 3 fue de 9%, 21,7% y 42,9% respectivamente (16). Pacientes con donantes HBsAc negativo en presencia de EICH crónico fue identificado como un factor de riesgo independiente de seroconversión reversa de HBV, con una incidencia a los 5 años de 24,2% (17). Por lo tanto, debe realizarse un monitoreo estricto en aquellos pacientes sin profilaxis antiviral.

En caso de inicio de profilaxis, se debe actuar de igual forma que con los pacientes HBsAg+.

Tratamiento

La terapia antiviral debe iniciarse en todos los pacientes con HBVr, idealmente un mes antes del inicio de la terapia inmunosupresora. El objetivo es prevenir el flare, cuya incidencia va del 25 al 50% y que puede evolucionar, en ausencia del tratamiento, a hepatitis severa y/o falla

hepática (18).

En los casos de HBsAg negativo, antiHBc positivo, la profilaxis se divide en profilaxis universal o *preemptive therapy* cuando la carga viral se hace positiva (1, 5). En los países como el nuestro (baja incidencia) se recomienda la profilaxis universal para receptores de TCPH tanto autólogo como alogénico (Tabla 1) (2).

Tabla 1. Interpretación de la serología para HBV y conducta durante la inmunosupresión

HBSAG	HBSAC	ANTI HBC	STATUS	CONDUCTA	ANTIVIRALES	COMENTARIO
-	-	-	Naïve	Vacunar	NO	
+	-	+	Replicación activa	DNA basal Seguimiento con CV	SÍ Profilaxis o en caso de no ser posible: <i>preemptive therapy</i>	
-	+	+	Infección pasada#	DNA basal	SÍ/NO Profilaxis o <i>preemptive therapy</i>	# Infección pasada que ha perdido el HBsAc (lo más frecuente)
			Falso positivo ##			## Falso positivo: si presenta una baja relación de positividad
			HBV oculta###			### HBV oculta: HBsAg negativo, CV< 200 UI/ml. Puede ser seropositivo o seronegativo (Anti HBc y/o HBsAc positivos)
-	+*	-	Vacunado	Ninguna	NO	*Si el paciente no fue vacunado descartar HBV oculta con carga viral

Existen tres drogas disponibles para el tratamiento profiláctico: tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF) o entecavir. Las tres tienen alta barrera genética y eficacia comparable. Es importante tener en cuenta que en los pacientes con afectación renal debe ajustarse la dosis de TDF/ETV, y con filtrados menores a 30 ml/min, el TDF está contraindicado. En este escenario habría que evaluar rotar el tratamiento a TAF (5).

No se recomienda utilizar drogas de baja barrera genética como lamivudina o adefovir por el riesgo de resistencia, incluso largo tiempo después de haber finalizado el tratamiento profiláctico (19).

Deben recibir profilaxis antiviral hasta pasados 18 meses (5) del fin de la inmunosupresión para protegerlos durante el periodo de la reconstitución inmune. Dado que la HBVr no es de cero, luego de la suspensión de la profilaxis estos pacientes deben ser monitoreados durante un año con carga viral (20).

Donantes

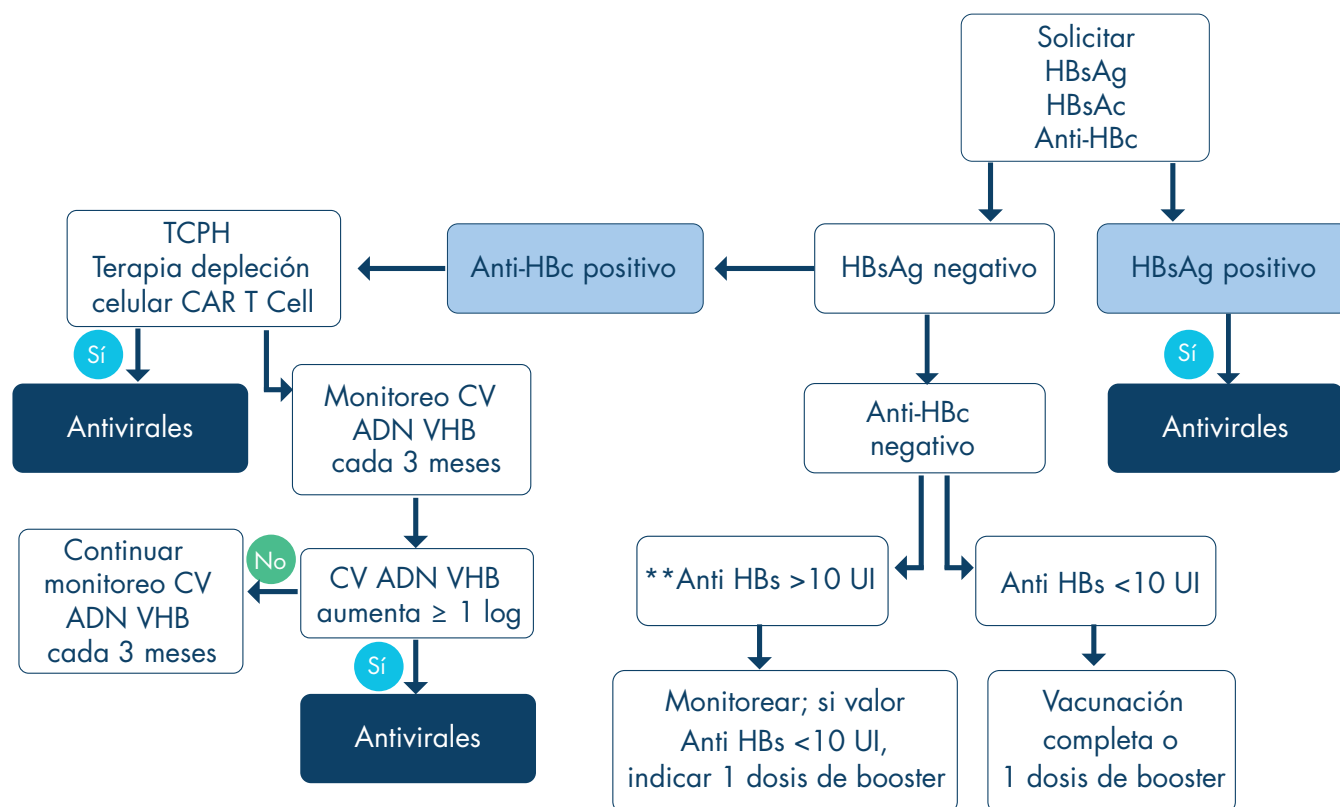
Los donantes HBsAc positivo constituyen un factor protector. El *clearence* del HBsAg ha sido reportado post-TCPH alogénico. La inmunidad del donante es un factor independiente asociado a la disminución del riesgo de HBVr, así como la ausencia de HBsAc fue identificada como factor independiente de seroconversión reversa (2, 17). Estos hallazgos implican mecanismos de inmunidad adaptativa que se transfieren al receptor y proveen evidencia para la selección del donante.

La incidencia de HBV hepatitis en los receptores con donante HBsAg positivo es del 48 al 55,5%, por lo cual constituye una contraindicación (2).

Vacuna HBV

Todos los candidatos a TCPH deben ser inmunizados en caso de ser seronegativos y medir los títulos de anticuerpos postvacunación; sería ideal alcanzar HBsAc ≥ 100 IU/ml a partir del año post TCPH (17, 21).

La vacunación en pacientes con HBV resuelta no está clara; los resultados de diversos estudios son no concluyentes (22).

Cuadro 1. Algoritmo de hepatitis B en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Los pacientes hematológicos con HBsAg positivo deben recibir tratamiento antiviral desde el día 1 del tratamiento hematológico. Los pacientes HBsAg negativos, anti-HBc positivos, que se sometan a TCPH o que reciban terapias deplecionantes (anti-CD20, anti-CD19, anti-CD38, terapias biespecíficas o células CAR-T), también deben recibir tratamiento antiviral. En el resto de los pacientes, el ADN del VHB debe monitorizarse cada tres meses, y un aumento de 1 log en el ADN del VHB debe motivar el inicio del tratamiento antiviral. Los antivirales deben continuar hasta que se confirme la curación hematológica (remisión completa de la enfermedad hematológica subyacente). Los pacientes **anti-HBc negativos** con títulos de anti-HBs <10 UI deben recibir vacunación o una dosis de refuerzo, siguiendo el esquema estándar a los 0, 1 y 6 meses, o bien un esquema acelerado a las 0, 3 y 6 semanas. Como alternativa, también puede considerarse un esquema acelerado de dosis única (20 µg) en 3 semanas (días 0, 10 y 21) en lugar del protocolo convencional de 6 meses.

******La seroprotección está definida como anti-HBs >10 UI/L. Sin embargo, en los grupos con mayor riesgo, como los individuos inmunocomprometidos, el esquema de vacunación se considera óptimo cuando el nivel de anti-HBs es ≥100 UI/L a los 1–2 meses posteriores a la última dosis. Esto indica una protección a largo plazo, posiblemente de por vida, frente a la hepatitis B. Por lo tanto, se sugiere control de anti HBs entre 1-2 meses post vacunación y buscar un nivel de 100.

HEPATITIS C

Los receptores HCV+ tienen riesgo aumentado de desarrollar tempranamente fibrosis o cirrosis post-TCPH alogénico (2), conllevando el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma y síndrome de obstrucción sinusoidal (23). Por ello deben ser evaluados con ecografía y elastografía hepática (Fibroscan, ARFI, resonancia) para determinar el grado de fibrosis, ya que este incrementa la morbimortalidad asociada al trasplante (24).

Los pacientes con enfermedades oncohematológicas tienen alta tasa de falsos negativos para HCV, por ello está recomendado el testeo con carga viral (HCV RNA) para identificar los pacientes con infección oculta que podrían reactivar post trasplante (25, 24).

La cirrosis constituye una contraindicación de acondicionamiento con altas dosis, así como del uso de ciclofosfamida o irradiación corporal total $\geq 12\text{gy}$ (23).

En el caso de ARN HCV negativo, no hay riesgo de complicaciones relacionadas al virus, pero para aquellos positivos, ello implica una evaluación cuidadosa del régimen mieloablativo y también de la terapéutica antiviral, ya que los regímenes con ciclofosfamida y/o TBI se asocian a enfermedad venooclusiva (VOD) (26).

Los genotipos 2 y 3 son los más frecuentes en la población oncohematológica, y el 2 es más prevalente en los pacientes con linfoma, ya que conlleva tres veces más riesgo que otros genotipos (27).

La infección por HCV debe ser idealmente erradicada previo al TCPH, ya que presentan mayor morbimortalidad y requieren disminución de la intensidad del acondicionamiento (28).

Si el donante presenta carga viral de hepatitis C detectable (HCV-RNA positivo), la transmisión de la infección al receptor ocurrirá en todos los casos. Un donante con HCV-RNA positivo solo debería considerarse cuando las alternativas de donación disponibles sean menos favorables. En este contexto, el donante debe ser evaluado de forma inmediata por un hepatólogo y debe considerarse el inicio de tratamiento con antivirales de acción directa (26).

Tradicionalmente, los pacientes HCV positivos que no recibieron tratamiento antes del TCPH debían esperar hasta la reconstitución inmune. Con el advenimiento de las terapias virales de acción directa, hay evidencia proveniente de series pequeñas de que se puede realizar el tratamiento en forma precoz post-TCPH, siempre teniendo en cuenta potenciales interacciones medicamentosas. Mikulska y colaboradores publicaron en 2021 una serie de 31 pacientes que recibieron tratamiento para HCV con una media de 8,9 años post-TCPH, pero seis de ellos recibieron tratamiento en los primeros seis meses post-TCPH. El tratamiento precoz debería considerarse particularmente en pacientes con hepatitis colestásica fibrosante, pacientes con cirrosis y pacientes que recibieron TCPH por enfermedades linfoproliferativas relacionadas con HCV (2, 23, 24).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscocoy A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2025;168(2):267–84.
2. Mikulska M, van Bömmel F, Mouliade C, Indolfi G, Kefalakes H, von Lilienfeld-Toal M, Pischke S, Hermine O, Moradpour D, Wedemeyer H, Berg T, Ljungman P, Mallet V. Updated recommendations for the management of hepatitis B, C, and E virus infections in patients with haematological malignancies and those undergoing haematopoietic cell transplantation: recommendations from the 9th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-9). *Lancet Haematol*. 2025 May;12(5):e389–e399.
3. Lau GKK, He ML, Fong DYT, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AKW, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2002;36(3):702–9.
4. Viganò M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):125–31.
5. Cornberg M, Sandmann L, Jaroszewicz J, Kennedy P, Lampertico P, Lemoine M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025;83(2):502–83.
6. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(SUPPL. 5).
7. Feld JJ. Hepatitis B Reactivation: The Controversies Continue. *Dig Dis*. 2017;35(4):351–8.
8. Revill PA, Chisari F V., Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(7):545–58.
9. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: The natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*. 2001;120(4):1009–22.
10. Zhang A, Wu Y, Tan Y, Shi J, Zhao Y, Hu Y, et al. Determining Whether Prophylactic Antiviral Treatment Is Necessary in HBsAg-Negative/HBcAb-Positive Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet]*. 2020;26(5):956–64.
11. Mak JWY, Law AWH, Law KWT, Ho R, Cheung CKM, Law MF. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies in the targeted therapy era. *World J Gastroenterol*. 2023;29(33):4942–61.
12. Lee HL, Jang JW, Han JW, Lee SW, Bae SH, Choi JY, et al. Early Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance Following Antiviral Treatment in Patients with Reactivation of Resolved Hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2019;64(10):2992–3000.
13. Orlando R, Foggia M, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, et al. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(6):1059–70.
14. Yeo W, Chan TC, Leung NWY, Lam WY, Mo FKF, Miu TC, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):605–11.
15. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, Mak LY, Wong DK, Fung J, Liu KS, Cheung KS, Lai CL, Kwong YL, Yuen MF. Monitoring and Treatment of Patients Undergoing Immunotherapy With Anti-CD20 Who are Exposed to HBV. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;17(7):1410–1412.
16. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B Virus Reactivation following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(9):1049–59.
17. Liu JH, Liao XW, Chen CH, Yao M, Li CC, Lin CT, et al. Adoptive donor immunity protects against resolved hepatitis B virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in the world's largest retrospective cohort study. *Br J Haematol*. 2019;186(1):72–85.
18. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: Two decades of clinical research. *Hepatol Int*. 2008;2(2):152–62.
19. Grossi G, Viganò M, Facchetti F, Labanca S, Loglio A, Dodero A, Montefusco V, Corradini P, Cafro A, Cairolì R, Colombo M, Lampertico P. Failure of long-term lamivudine prophylaxis in patients with resolved hepatitis B infection undergoing chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: two case reports. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):e423–e426.
20. Cohen EB, Regev A, Garg A, Di Bisceglie AM, Lewis JH, Vierling JM, et al. Consensus Guidelines: Best Practices for the Prevention, Detection and Management of Hepatitis B Virus Reactivation in Clinical Trials with Immunosuppressive/Immunomodulatory Therapy. *Drug Saf*. 2024;47(4):321–32.
21. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, de Lavallade H, Gallo G, Lehnbecher T, Engelhard D, Ljungman P; European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):e200–e212.
22. Chaichotjinda K, Anurathapan U, Boonsathorn S, Chaisavaneeyakorn S, Treepongkaruna S, Techasaensiri C, et al. Immune responses to hepatitis B vaccination after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric and young adult patients. *Clin Transplant*. 2020;34(10):0–3.

23. Diaz ACMB, Witkin SS, Almeida Neto C, Mendrone Junior A, Rocha V, Costa SF, Ramos JF, Mendes-Correa MC. Prevalence and clinical consequences of Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2024 Feb 5;66:e11.
24. Makovich Z, Radosavljevic I, Chapyala S, Handley G, Pena L, Mok S, et al. Rationale for Hepatitis C Virus Treatment During Hematopoietic Stem Cell Transplant in the Era of Novel Direct-Acting Antivirals. *Dig Dis Sci*. 2024;69(9):3488–500.
25. Mustafayev K, Torres H. Hepatitis B virus and hepatitis C virus reactivation in cancer patients receiving novel anticancer therapies. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(10):1321–7.
26. Carreras E, Dignan F, Shaw BE, et al. Hepatic complications. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 8th ed. Cham: Springer; 2024. p. 445-456.
27. Torres HA, Chong PP, De Lima M, Friedman MS, Giral S, Hammond SP, et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1870–82.
28. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Hwang JP, Davila M, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol*. 2012;57(6):1177–85.

RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF HEPATITIS B AND C IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients are at increased risk of liver complications related to hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection due to profound and prolonged immunosuppression associated with conditioning regimens, graft-versus-host disease, and its treatment.

HBV reactivation is a frequent and potentially severe complication in both HBsAg-positive patients and those with resolved infection (HBsAg-negative, anti-HBc-positive), driven by the persistence of covalently closed circular DNA (cccDNA) within hepatocytes. The risk of reactivation depends on baseline serological status, intensity and duration of immunosuppression, and donor-derived immunity. Antiviral prophylaxis with high genetic barrier agents significantly reduces HBV reactivation, hepatic flares, and virus-related morbidity and mortality, and represents the preferred strategy in low-endemicity settings.

HCV-infected HSCT recipients have an increased risk of accelerated fibrosis progression, cirrhosis, sinusoidal obstruction syndrome, and hepatocellular carcinoma after transplantation. Diagnosis should rely on HCV RNA testing due to the high rate of false-negative serology in oncohematological patients. The availability of direct-acting antivirals has enabled safe and effective treatment, ideally before HSCT or during the early post-transplant period in selected patients, taking potential drug–drug interactions into consideration.

Keywords: Hepatitis B, Hepatitis C, Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

MONITOREO DEL HHV-6 EN TCH

RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO DEL VIRUS HERPES 6 POST TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

M. Alderete¹ , M. Pereyra² , L. Inda³ .

¹ Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina.

² Servicio de infectología del Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8942-3493>

³ Sanatorio Anchorena y Hospital F. J. Muñiz, CABA, Argentina.

Autor responsable para correspondencia: Manuel A. Alderete,
malderete@alexanderfleming.org

RESUMEN

El virus herpes humano tipo 6 (HHV-6) es un patógeno oportunista frecuente en pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea. La reactivación viral ocurre en 40-60% (2, 7) de los receptores y se asocia con complicaciones como encefalitis, retraso en la reconstitución hematopoyética, fallo del injerto (2, 3, 7) y mayor mortalidad no relacionada con recaída. En esta revisión se presentan los aspectos fundamentales de la fisiopatogenia, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con reactivación de HHV-6. Se destaca que el diagnóstico se basa en la detección molecular en el contexto clínico, que la profilaxis y el tratamiento anticipado (*pre-emptive therapy*) no están recomendados (1, 4), y que la encefalitis requiere terapia antiviral específica (1, 3) (ganciclovir o foscarnet). Finalmente, se discuten factores pronósticos relacionados con la reconstitución inmune (6, 7).

Palabras clave: HHV-6, trasplante de médula ósea, encefalitis, reactivación viral, tratamiento antiviral.

INTRODUCCIÓN

El virus herpes humano tipo 6 (HHV-6) es un β -herpesvirus con alta seroprevalencia mundial (1). Existen dos especies de HHV-6, HHV-6A y HHV-6B, que tienen propiedades biológicas y secuencias genómicas distintas.

La gran mayoría de las infecciones primarias documentadas y los eventos de reactivación se deben al HHV-6B, que infecta a la mayoría de los niños durante los primeros tres años de vida y, al igual que otros herpesvirus, establece una latencia después de la infección primaria. Se sabe poco sobre la epidemiología o las implicaciones clínicas del HHV-6A.

Tras el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (1, 2) (TCPH-alo), la reactivación de HHV-6B es frecuente (40-60 % de los pacientes); ocurre en una mediana de dos a cinco semanas postrasplante. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde reactivación asintomática autolimitada a fiebre, rash, hepatitis, neumonitis y otras más graves como encefalitis, retraso en la reconstitución hematopoyética, fallo del injerto (2, 3, 7, 9), enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (9), aumento de la mortalidad no relacionada con recaída (NRM) y reactivación de citomegalovirus (CMV) (9).

El aumento de la utilización de letermovir para la profilaxis de CMV ha reducido el uso de antivirales de amplio espectro como el ganciclovir, que también es activo contra HHV-6; sin embargo, esto no parece resultar en una mayor incidencia de reactivación o enfermedad por HHV-6.

FISIOPATOGENIA

La transmisión del HHV-6B se produce a través de la saliva compartida en etapas tempranas de la vida, mientras que la infección congénita se produce en aproximadamente el 1% de los nacimientos, atribuida a la herencia de la línea germinal del HHV-6 cromosómicamente integrado, condición única dentro del grupo de herpesvirus. La integración cromosómica hereditaria ocurre cuando el HHV-6 se integra al cromosoma humano en región telomérica o subtelomérica en una célula germinal de un individuo; la descendencia resultante y las generaciones posteriores tienen al menos una copia del ADN del HHV-6 en cada célula nucleada de su cuerpo y en 50% de sus gametos, permitiendo la transmisión vertical. El 70% de los casos de HHV-6 cromosómicamente integrado corresponde a HHV-6B y los restantes corresponden a HHV-6A. Estas personas presentan de manera característica niveles muy altos de ADN del HHV-6 en muestras de sangre, así como en plasma y otros tejidos, lo que podría llevar a un diagnóstico incorrecto de reactivación y precipitar tratamientos innecesarios (9).

HHV-6 permanece latente en linfocitos T y monocitos. La inmunosupresión postrasplante favorece su reactivación, típicamente en las primeras 3-5 semanas post-TCH. La reactivación viral puede inducir liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α (5)), alterar la reconstitución de células T y plaquetas, y contribuir a complicaciones como EICH y fallo del injerto. La presencia de células T específicas contra HHV-6 (6) y una rápida recuperación de linfocitos CD3⁺ se asocian con mejor supervivencia.

ENCEFALITIS POR HHV-6

La encefalitis por HHV-6B (3) es la causa más frecuente de encefalitis post-TCPH, siendo la manifestación clínica más claramente establecida de la reactivación del HHV-6B en receptores de TCPH-alo y que produce una morbilidad sustancial. Ocurre en los primeros 100 días con una incidencia que varía entre 0,3% y el 10%, siendo más frecuente en aquellos que reciben células madre obtenidas de sangre de cordón, con respecto a los que reciben células madre obtenidas de células mononucleares periféricas o de médula ósea (9).

Los síntomas y signos de la encefalitis por HHV-6B (3) suelen presentarse entre dos y seis semanas después del trasplante.

El síndrome más específico es la encefalitis límbica aguda, caracterizada por confusión intermitente, olvidos, cambios de personalidad, irritabilidad, apatía y amnesia anterógrada con o sin convulsiones (40% de los casos), síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, junto con la detección de ADN de HHV-6B en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o evidencia de infección activa en el tejido cerebral sin otras causas identificadas. El recuento de células en el LCR y la concentración de proteínas suelen ser normales o ligeramente elevados, y la resonancia magnética (RM) suele demostrar hiperintensidades en los lóbulos temporales mediales e hipocampo, siendo más sensible que la tomografía para el diagnóstico de encefalitis. Las anomalías en RM pueden detectarse hasta en el 60% de los pacientes, aunque pueden existir casos sin imagen característica, sobre todo en fases precoces de la enfermedad. Los hallazgos típicos incluyen lesiones hiperintensas en secuencias T2 y en FLAIR, mientras que en imágenes ponderadas en difusión/coeficiente de difusión aparente pueden mostrar una difusión restringida de áreas afectadas. El electroencefalograma puede ser utilizado para evaluar convulsiones clínicas y subclínicas, mostrando descargas que se originan en lóbulos temporales con periodos de descarga generalizados o focalizados.

Otras manifestaciones neurológicas en ausencia de encefalitis son deterioro neurocognitivo y mielitis.

Algunos pacientes recuperan la función neurológica completa y otros quedan con trastornos neurológicos residuales. Las secuelas cognitivas incluyen déficit de memoria, secuelas neuropsicológicas hasta en 60% de los pacientes y solo un porcentaje de 20% puede retornar a las tareas habituales. La mortalidad es elevada a pesar del tratamiento antiviral (11 a 50%), siendo mayor en trasplante de cordón (9).

El diagnóstico diferencial incluye otros patógenos virales, bacterianos, fúngicos y parasitarios. Dentro de los herpesvirus, considerar el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster y el citomegalovirus. El virus JC, la causa de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, es una causa poco común de encefalitis en los receptores de TCPH, pero este diagnóstico se debe considerar en pacientes con un cuadro clínico consistente. Se deben buscar otros patógenos virales, como arbovirus, enterovirus y ciertos virus respiratorios (influenza, adenovirus, metapneumovirus), según la temporada y el historial de exposición.

AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS

- Fiebre y rash: son manifestaciones descritas en pacientes con viremia por HHV 6B. En algunos estudios, la incidencia fue de alrededor del 23 al 27%.
- Mielosupresión: de todas las asociaciones fuera del SNC, la mielosupresión relacionada con HHV 6B es la que tiene mayor evidencia. El HHV-6B podría infectar las células progenitoras, reduciendo su formación. Algunos estudios han demostrado la asociación entre reactivación de HHV-6B con retardo en el *engraftment*, predominantemente de plaquetas, y fallo del injerto. En casos de fallo de *engraftment*, se debe monitorear ADN HHV-6B, excluyendo además otras causas infecciosas y no infecciosas (10).
- EICH agudo grados II a IV: se ha establecido una asociación entre la reactivación del HHV-6B y EICH agudo. La infección por HHV-6B puede generar liberación de citoquinas proinflamatorias (principalmente aumento de IL 6) o reacción inmune tipo I, que podrían estar involucradas en el desarrollo de EICH agudo. A su vez, el HHV-6B podría infectar las células T CD4, llevando a un retraso en la reconstitución de estas células, lo que se ha asociado con aumento del riesgo de EICH agudo, así como con aumento en la mortalidad (10 y 12).
- Afección pulmonar: constituye un patógeno posible como agente causal de neumonitis. En pacientes post-TCPH-alo hasta 4 meses, se observó asociación de cargas virales mayores a 2,8 log en lavado bronquioalveolar (BAL) con mayor mortalidad por cualquier causa y muerte por fallo respiratorio (10). Su significancia es difícil de establecer en casos con copatógenos identificados (9 y 10).
- Reactivación de CMV: se ha descrito una asociación entre el HHV-6B y la reactivación del CMV. Si bien la asociación temporal entre ambos virus podría reflejar simplemente un estado de inmunosupresión grave, podrían intervenir mecanismos inmunológicos más complejos. La supresión de la reconstitución de las células T específicas del CMV, producida por el HHV-6B, se ha descrito como un posible mecanismo, aunque los datos son contradictorios (11).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HHV-6 debe basarse en la detección molecular y su positividad debe asociarse a manifestaciones clínicas compatibles. Ante sospecha de reactivación sistémica, se sugiere PCR cuantitativa; no se recomienda su *screening* en ausencia de síntomas. Debe considerarse en conjunto PCR plasmática en paralelo con PCR en biopsia de tejido u otros fluidos orgánicos específicos (3, 9). Aunque se han propuesto niveles de carga viral que podrían predecir enfermedad de órgano blanco, la falta de estandarización del método y la variabilidad entre laboratorios limita su aplicación clínica. La reactivación puede ocurrir localmente, por ejemplo, en pulmón, no necesariamente acompañada por carga viral (CV) plasmática detectable, por lo que, en contexto clínico apropiado, debería considerarse la PCR local (BAL o biopsia), excluyendo causas alternativas de diagnóstico. En BAL, los valores representativos descritos en la literatura son de > 500 copias/ml, o $> 2,8 \log_{10}$. La inmunohistoquímica de tejido parafinado puede ayudar a definir la patogenia.

En casos de sospecha de encefalitis, la PCR en LCR es fundamental. Cualquier CV es diagnóstica en SNC (LCR), frecuentemente se acompaña de CV plasmática positiva, en 85% de los casos (10). Los pacientes con encefalitis por HHV-6B suelen presentar cargas virales en plasma 100 veces mayores que otros pacientes con viremia (10). Sin embargo, la ausencia de viremia no descarta la sospecha clínica. En este contexto, se recomienda la utilización de PCR cuantitativa en LCR tanto para el diagnóstico como para la confirmación de la infección. La mediana de tiempo desde la detección del HHV-6B hasta el inicio de los síntomas es de alrededor de 4 a 5 días, lo que limita el beneficio de realizar controles seriados para iniciar tratamientos anticipados.

La integración cromosómica de ADN de HHV-6 (CIHHV-6) en el huésped constituye un mecanismo de latencia. Como se refirió previamente, cuando la latencia ocurre en las células de línea germinal, el CIHHV-6 se transmite a la descendencia de manera mendeliana, resultando en la presencia de 1 copia del genoma del HHV-6 en todas las células nucleadas del huésped. El CIHHV-6 suele ser silencioso, pero, potencialmente, tanto el integrado en huésped o donante pueden reactivarse con una enfermedad fatal. Sin embargo, esto es extremadamente raro.

Debe descartarse la presencia de CIHHV-6 cuando se detectan CV persistentemente elevadas (mayor a $5,5 \log_{10}$, en especie de HHV-6B, cuando esta puede ser establecida) sin correlación clínica como leucopenia, y a pesar de tratamiento antiviral; o ante viremia HHV-6A de cualquier nivel (9).

El diagnóstico de CIHHV-6 se realiza por PCR digital de gotas en sangre completa (*Droplet digital PCR*), que consiste en una proporción de una copia del genoma HHV-6 por genoma celular humano (medido en ribonucleasa P); la proporción similar a uno significa integración cromosómica HHV-6. Otras formas son: PCR folículo piloso, hibridación *in situ* en muestras celulares o estudio previo al trasplante de receptor y donante.

Además, tiene comportamiento distinto luego del trasplante, siendo que los receptores negativos para CIHHV-6 con donantes positivos presentan aumento de la carga viral de HHV-6 con el *engraftment*; mientras que los receptores positivos para CIHHV-6 con donantes negativos presentan habitualmente disminución de la carga viral para HHV-6. En los pacientes con CIHHV-6 se detectará de manera persistente HHV-6 luego de la extracción y procesamiento de muestras de sangre, debido a la lisis celular. Este recuento será 100 veces menor en suero comparado con sangre entera y de 10 a 100 veces menos en plasma comparado con suero (9).

TRATAMIENTO

No se recomienda profilaxis ni tratamiento anticipado o *preemptive therapy* (1, 4, 9, 10). La adopción de esta estrategia de manera universal está limitada por el riesgo de mielosupresión producida por valganciclovir/ganciclovir, baja incidencia de enfermedad de órgano blanco y limitada comprensión sobre el significado de reactivación en ausencia de enfermedad aparente (10).

La encefalitis por HHV-6 requiere tratamiento antiviral con ganciclovir o foscarnet durante al menos tres semanas, y debe continuar hasta la negativización de la PCR en sangre y LCR,

lo que ocurra en último término. El foscarnet tendría mayor actividad antiviral, con inhibición consistente y mayor penetración en LCR comparado con ganciclovir (9). En casos graves o refractarios, puede emplearse terapia combinada, aunque el nivel de evidencia es bajo (CIII) (9). El ajuste de inmunosupresión puede ser beneficioso. Las terapias celulares adoptivas con linfocitos T específicos se encuentran en investigación (6).

En cuanto al tratamiento en otros contextos fuera de encefalitis, no hay suficiente evidencia sobre el beneficio ni se ha establecido cuál debería ser la duración. Podría considerarse tratamiento en casos de fallo del injerto en presencia de viremia y en fallo de *engraftment* predominantemente de plaquetas.

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

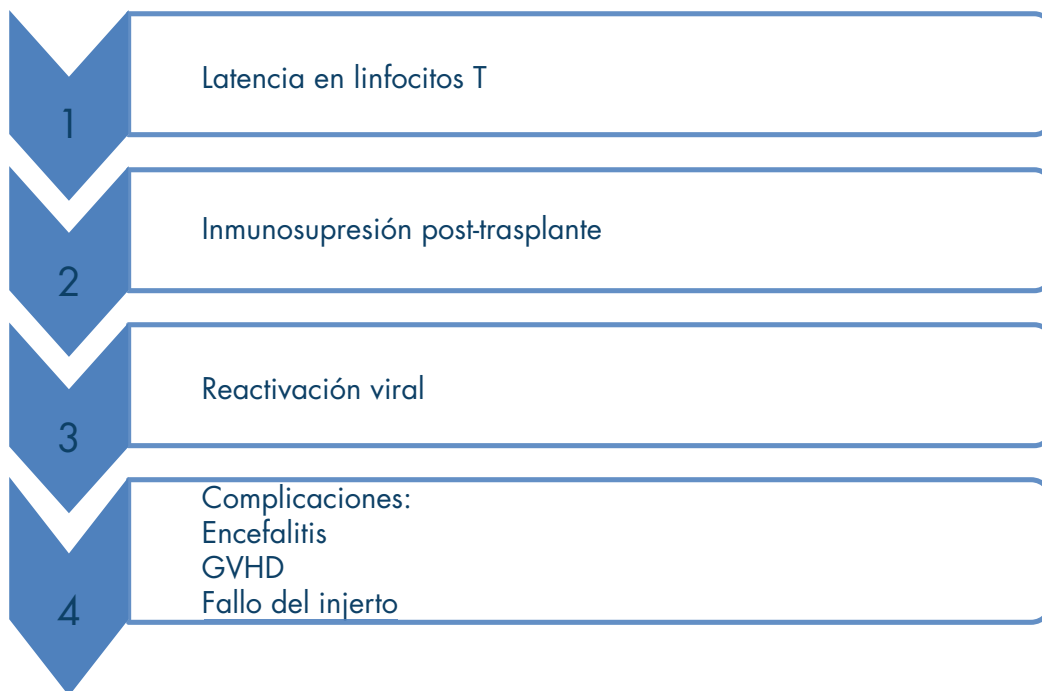
La monitorización rutinaria no está indicada en todos los trasplantes. Se recomienda vigilancia dirigida en pacientes de alto riesgo, como los receptores de sangre de cordón umbilical o bajo intensa inmunosupresión. La persistencia de cargas virales elevadas y la ausencia de reconstitución inmune (6, 7) se asocian con peor pronóstico. Una adecuada recuperación de linfocitos CD3⁺ y la presencia de células T específicas contra HHV-6 (6) predicen mejor supervivencia.

CONCLUSIONES

La reactivación de HHV-6 tras trasplante de médula ósea es un evento frecuente y clínicamente relevante. El diagnóstico debe apoyarse en la correlación clínica y pruebas moleculares. La profilaxis y el tratamiento anticipado no están recomendados (1, 4), mientras que la encefalitis requiere terapia antiviral dirigida. El pronóstico depende en gran medida de la reconstitución inmune del paciente (6, 7).

Tabla 1. Factores de riesgo para reactivación de HHV-6

FACTOR DE RIESGO	COMENTARIO
Trasplante de sangre de cordón	Mayor riesgo en población pediátrica (70-90%)
Uso de ciclofosfamida post-trasplante	Favorece inmunosupresión profunda
Administración de corticoides para tratamiento de EICH	Asociado a mayor incidencia de reactivación
Incompatibilidad HLA	Favorece injerto lento y riesgo de infección

Figura 1. Esquema simplificado de la fisiopatogenia del HHV-6 en trasplante**Tabla 2. Estrategias diagnósticas**

MÉTODO DIAGNÓSTICO	UTILIDAD
PCR en sangre	No recomendado como screening rutinario, solo ante sospecha de enfermedad
PCR en LCR	Útil en sospecha de encefalitis
Estudio en tejido (IHQ, RT-PCR)	Confirmación de enfermedad de órgano
Descartar CIHHV-6	Evita falsos positivos en cargas persistentes

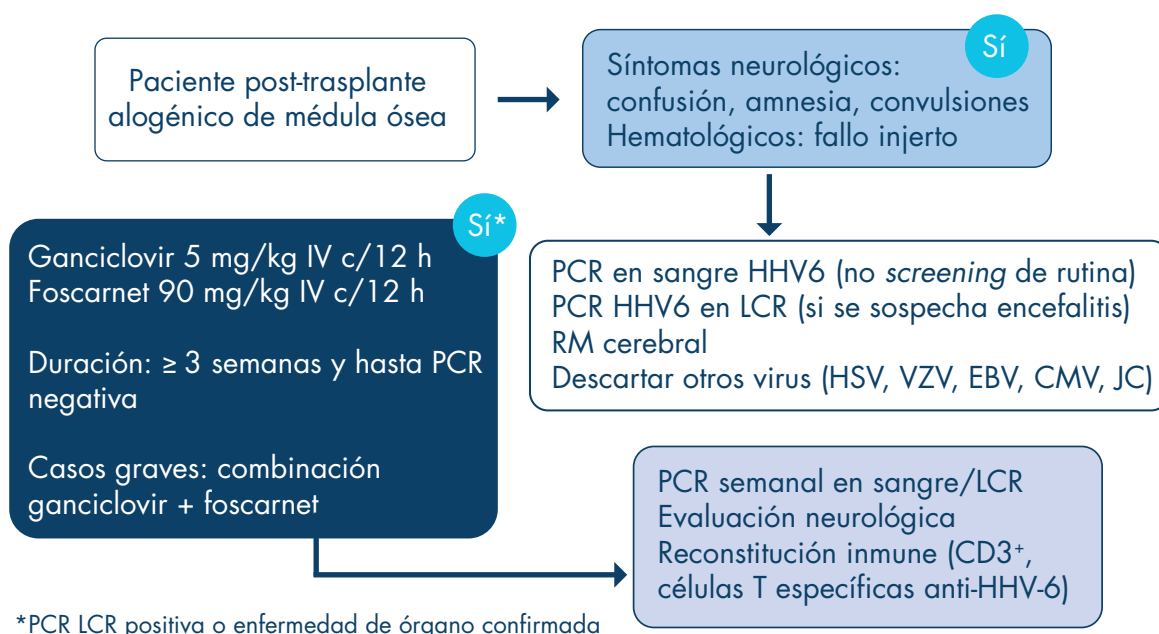
Figura 2. Algoritmodiagnóstico-terapéutico de HHV-6 en TCH

Tabla 3. Opciones de tratamiento

FÁRMACO	COMENTARIO
Ganciclovir	Primera línea. 5 mg/kg IV cada 12h.
Foscarnet	Primera línea. 90 mg/kg IV cada 12h.
Combinación ganciclovir + foscarnet	En casos graves o refractarios.
Cidofovir	Datos insuficientes, no recomendado rutinariamente, menor penetrancia en LCR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ljungman P, Hill JA, Ward KN, et al. Definitions, diagnosis, and management of human herpesvirus 6 infection in transplant recipients: recommendations from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-7). *Haematologica*. 2019;104(11):2155-2163.
2. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):932-940.
3. Ogata M, Fukuda T, Teshima T, et al. Prediction and diagnosis of HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(11):1556-1563.
4. Hill JA, Koo S, Guzman Suarez BB, et al. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: Is routine surveillance necessary? *Clin Infect Dis*. 2020;71(5):1190-1197.
5. Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. Plasma cytokine profiles: predictive values for HHV-6 reactivation and encephalitis after allogeneic stem cell transplantation. *J Infect*. 2008;56(5):338-345.
6. Yakushijin K, Hara S, Fujiwara H, et al. Human herpesvirus 6-specific T cell immunity in stem cell transplantation recipients. *Blood Adv*. 2023;7(18):5446-5456.
7. Ogata M, Satou T, Inoue Y, et al. Clinical impact of HHV-6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(6):729-735.
8. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Human herpesvirus 6: Pathogenesis, risk factors, and clinical management in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(1):e13760.
9. Kampouri E et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series #9: Management of Human Herpesvirus 6B After Hematopoietic Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 31 (2025) 480493
10. J.A. Hill and D.M. Zerr. Human Herpesvirus 6A, 6B, 7, and 8 Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Infections*, Fourth Edition Editors Per Ljungman David Snyderman, chapter 29
11. Kampouri, E.; Handley, G.; Hill, J.A. Human Herpes Virus-6 (HHV-6) Reactivation after Hematopoietic Cell Transplant and Chimeric Antigen Receptor (CAR)- T Cell Therapy: A Shifting Landscape. *Viruses* 2024, 16, 498. <https://doi.org/10.3390/v16040498>
12. Stathis Christopher J; A systematic review and meta-analysis of HHV 6 and mortality after hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplantation* (2024) 59:1683–1693; <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02398-w>

RECOMMENDATIONS FOR MONITORING HERPES VIRUS 6 AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

Human herpesvirus type 6 (HHV-6) is a common opportunistic pathogen in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. Viral reactivation occurs in 40–60% [2][7] of recipients and is associated with complications such as encephalitis, delayed hematopoietic reconstitution, graft failure [2][3][7], and increased non-relapse mortality. This review presents the key aspects of the pathophysiology, diagnosis, treatment, and follow-up of patients with HHV-6 reactivation. It emphasizes that diagnosis is based on molecular detection within the clinical context, that prophylaxis and pre-emptive or anticipatory therapy are not recommended [1][4], and that encephalitis requires specific antiviral therapy [1][3] (ganciclovir or foscarnet). Finally, prognostic factors related to immune reconstitution [6][7] are discussed.

Keywords: HHV-6, bone marrow transplantation, encephalitis, viral reactivation, antiviral treatment.

MONITOREO DEL VEB EN TCPH

RECOMENDACIONES DE MONITOREO DEL VIRUS EPSTEIN-BARR EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Noelia Soledad Mañez¹ , Ana Laborde² , Rosana Jordán³ .

¹ Servicio de Infectología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

² Servicio de infectología de FUNDALEU, CABA, Argentina.

³ Servicio de Infectología del Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Autora responsable para correspondencia: Noelia Soledad Mañez,
noelia.manez@hospitalitaliano.org.ar

RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una terapia curativa para diversas enfermedades, pero las complicaciones infecciosas, como la infección por el virus Epstein-Barr (VEB), siguen siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad. La reactivación del VEB en pacientes sometidos a TCPH puede llevar al desarrollo de un trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT). La incidencia de TLPT varía entre menos del 1% a cerca del 20%, con una mortalidad que puede llegar hasta el 84% sin tratamiento adecuado. Teniendo en cuenta que las recomendaciones de las guías se basan principalmente en datos clínicos heterogéneos que datan de varios años atrás, en este artículo examinamos la literatura más reciente, con el fin de poder identificar estrategias para reconocer aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar TLPT.

El diagnóstico del TLPT requiere una combinación de pruebas clínicas y de laboratorio, incluyendo la medición de la carga viral de VEB por PCR cuantitativa, y puede incluir la biopsia de tejido para confirmación histológica. Las estrategias de manejo incluyen la profilaxis universal, la terapia preventiva con rituximab y el tratamiento de la enfermedad. Aunque la terapia con rituximab ha demostrado ser eficaz, la calidad de la evidencia es baja y se necesitan más estudios prospectivos controlados para definir pacientes con alto riesgo de desarrollar TLPT.

En conclusión, es esencial estandarizar los protocolos de monitoreo y realizar ensayos multicéntricos para mejorar la precisión en la identificación de pacientes en riesgo y la efectividad de las estrategias preventivas.

Palabras clave: virus de Epstein-Barr, trastorno linfoproliferativo postrasplante, rituximab, trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una alternativa de tratamiento curativo para pacientes con enfermedades malignas y no malignas (1). La sobrevida en los receptores de TCPH alogénicos (TCPH-alo) se ha incrementado, como consecuencia del avance en los métodos de selección de donantes, optimización del manejo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y la detección temprana de las intercorrientes infecciosas. Sin embargo, las complicaciones por patógenos oportunistas, en especial las de origen viral, siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (2, 3).

La infección primaria por el virus de Epstein-Barr (VEB) afecta al 90% de la población infantil. Luego de la primoinfección, el VEB permanece latente en las células B de por vida, controladas por linfocitos T específicos VEB. Tras el TCPH, la disminución y disfunción de las células T, secundarias al esquema de acondicionamiento y al uso de agentes inmunosupresores, favorecen la pérdida de este control (4).

Cuando el sistema inmunológico del donante no logra controlar, ya sea las células B del receptor infectadas con VEB o sus propias células B infectadas, termina favoreciendo la reactivación viral. Esto puede inducir un aumento en la cantidad de células B infectadas y dar como resultado el desarrollo de un trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT) (4, 5).

Los reportes muestran una incidencia de TLPT muy variable, situada en menos del 1% hasta valores cercanos al 20%, dependiendo del estado serológico del donante, la compatibilidad HLA del donante, el régimen de acondicionamiento administrado y el tipo de profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) utilizada. En cuanto a la mortalidad, sin intervención puede superar el 80%, pero con un tratamiento adecuado se reduce a alrededor de un tercio de los casos (6).

Se recomienda la monitorización sérica con carga viral (ADNemia) del VEB en pacientes con alto riesgo de desarrollar TLPT y el tratamiento con rituximab (RTX) para prevenir el TLPT. El punto de corte de la carga viral para iniciar el tratamiento preventivo sigue siendo controvertido (5).

Teniendo en cuenta que las recomendaciones de las guías se basan principalmente en datos clínicos heterogéneos que datan de varios años atrás, en este artículo examinamos la literatura, con el fin de identificar estrategias para reconocer aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar TLPT.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DEL TLPT ASOCIADO A VEB

Tras ingresar a la célula, el VEB adopta una forma circular que le permite continuar en estado de latencia. Este mecanismo explica por qué antivirales como el ganciclovir, que inhiben la replicación de ADN lineal del VEB, son ineficaces contra el virus latente (circular) (7).

Este virus puede permanecer así de por vida, pero tiene potencial oncogénico debido a la expresión de ciertos genes y proteínas capaces de inducir transformaciones celulares, afectando

la proliferación y supervivencia de los linfocitos B, y contribuyendo a la evasión de la apoptosis, generando así condiciones propicias para la expansión clonal.

Esta proliferación descontrolada, sumada a la longevidad celular y a la acumulación progresiva de mutaciones, le conceden al TLPT un patrón heterogéneo que condiciona el curso de la enfermedad (7).

La incidencia reportada de ADNemia de VEB y de TLPT es variable; oscila entre el 0,1 y el 63%, depende del tipo de trasplante, la sensibilidad del ensayo, el nivel establecido de ADNemia y la realización de un monitoreo periódico. La máxima incidencia de TLPT es dentro de los primeros meses post-TCPH, con una mediana de 2 a 4 meses. Menos del 5% de los casos se presentan luego de los 12 meses del TCPH. El TLPT después de un TCPH autólogo es muy poco frecuente (8).

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, hay cuatro categorías:

- (1) Lesiones tempranas. No se consideran neoplásicas; es una proliferación linfoide policlonal con células B, T y plasmáticas. Pueden resolverse con el descenso de la inmunosupresión.
- (2) TLPT polimórfico. Crecimiento más agresivo, posibilidad de masas extranodales invasivas; se pueden detectar células B monoclonales, pero no predominan.
- (3) TLPT monomórfico. Linfoma monoclonal de células B (incluye al Burkitt); puede haber baja expresión de CD20, por lo que podrían ser menos susceptibles al rituximab, justificando el uso precoz de los anticuerpos anti-CD20.
- (4) TLPT tipo linfoma de Hodgkin clásico.

FACTORES DE RIESGO

Hay algunos factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de TLPT, como la depleción de células T, EICH y la carga viral de VEB persistentemente alta.

Si bien el acondicionamiento de intensidad reducida se ha identificado como factor de riesgo independiente (10), es probable que la aparición de TLPT esté relacionada con otros factores como la disminución de los linfocitos T específicos y la proliferación de los linfocitos B (por el efecto del uso de Globulina antitimocitos (GAT) y de la inmunosupresión utilizada en el post-TCPH), más que con el régimen de acondicionamiento en sí mismo (11).

Fujimoto y col. adaptaron un sistema de puntuación para clasificar el riesgo de desarrollar TLPT. Asignando puntos según la dosis de GAT utilizada en el régimen de acondicionamiento (alto=2; dosis baja=1), tipo de donante (donante emparentado no compatible=1, donante no emparentado=1 y sangre del cordón umbilical=2) y un diagnóstico de anemia aplásica (1 punto). Este sistema clasifica a los pacientes en bajo (0-1) a muy alto riesgo (4-5) de desarrollar TLPT, oscilando la probabilidad de desarrollarlo a los dos años posteriores al TCPH entre el 0,3% y el 11,5%, respectivamente (4).

Recientemente, Lee y cols. validaron esta herramienta en un estudio retrospectivo de una cohorte independiente (n=2148) e incluyeron predictores adicionales, proponiendo un nuevo modelo de grupo de riesgo (puntuación LASSO de Lee de 0 a 12) y mejorando la identificación de los pacientes de alto riesgo (Tabla 1) (9). La validación y uso de estas herramientas para estratificar por riesgo podría ayudar a establecer pautas de seguimiento más frecuentes o prolongar el monitoreo, o recibir profilaxis universal.

Tabla 1. Factores de riesgo score de LASSO Lee's

FACTOR DE RIESGO	SCORE DE LASSO LEE'S
Anemia aplásica	2
Donante relacionado, con mismatch parcial	3
Uso de fludarabina	1
Uso de ATG*	4
EICH† agudo con afectación de piel	2
Total score	12

* ATG: Globulina antitimocitos, † EICH: Enfermedad de injerto contra huésped.

Bajo riesgo (0-3), Riesgo intermedio (4-6), Alto riesgo (7-8), Muy alto riesgo (>8 puntos)

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO

La presentación clínica de la reactivación del VEB después de un TCPH puede ser desde oligosintomática hasta comprometer diferentes órganos, provocando hepatitis, colitis, nefritis, neumonía e incluso afectar el sistema nervioso central (7).

En la infección primaria, cuando los linfocitos T, proliferan y se activan en respuesta a VEB, pueden causar fiebre y linfadenopatía. En la reactivación luego de TCPH, debido al estado de inmunosupresión, esta respuesta no se hace evidente, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha. La elevación de las enzimas hepáticas (hepatitis por VEB) o la elevación persistente de los niveles de lactato deshidrogenasa nos deben alertar sobre la posibilidad de reactivación de VEB o que se trate de una manifestación clínica del TLPT.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse tanto otras causas infecciosas (CMV, adenovirus, toxoplasmosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) como complicaciones no infecciosas, incluyendo EICH, toxicidad farmacológica y anemia hemolítica.

Es necesario realizar una ecografía abdominal en búsqueda de linfadenopatías para objetivar y controlar la presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia y, lo más importante, controlar ADNemia VEB en sangre periférica. El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia de las lesiones sospechosas, con análisis histopatológico e inmunofenotípico, pudiendo añadirse estudios de quimerismo para diferenciar si las células B derivan del huésped o del donante (7).

Se definen dos entidades clínicas:

- Enfermedad probable por VEB: constatar ADNemia VEB significativa, acompañado de linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o afectación de órganos terminales (sin biopsia de tejido, pero en ausencia de otra causa documentada).
- Enfermedad comprobada por VEB: detección de ácidos nucleicos o proteínas codificadas por VEB en una muestra de tejido, junto con síntomas y/o signos del órgano afectado (8).

El diagnóstico de TLPT debe basarse en al menos dos de las siguientes características histológicas: (i) alteración de la arquitectura celular subyacente por un proceso linfoproliferativo, (ii) presencia de poblaciones de células monoclonales u oligoclonales reveladas por marcadores celulares y/o virales, (iii) evidencia de infección por VEB en muchas de las células, es decir, ADN, ARN o proteína. La detección del ácido nucleico del VEB en sangre no es suficiente para el diagnóstico de TLPT (8).

DIAGNÓSTICO

Monitoreo de carga viral VEB (ADNemia VEB)

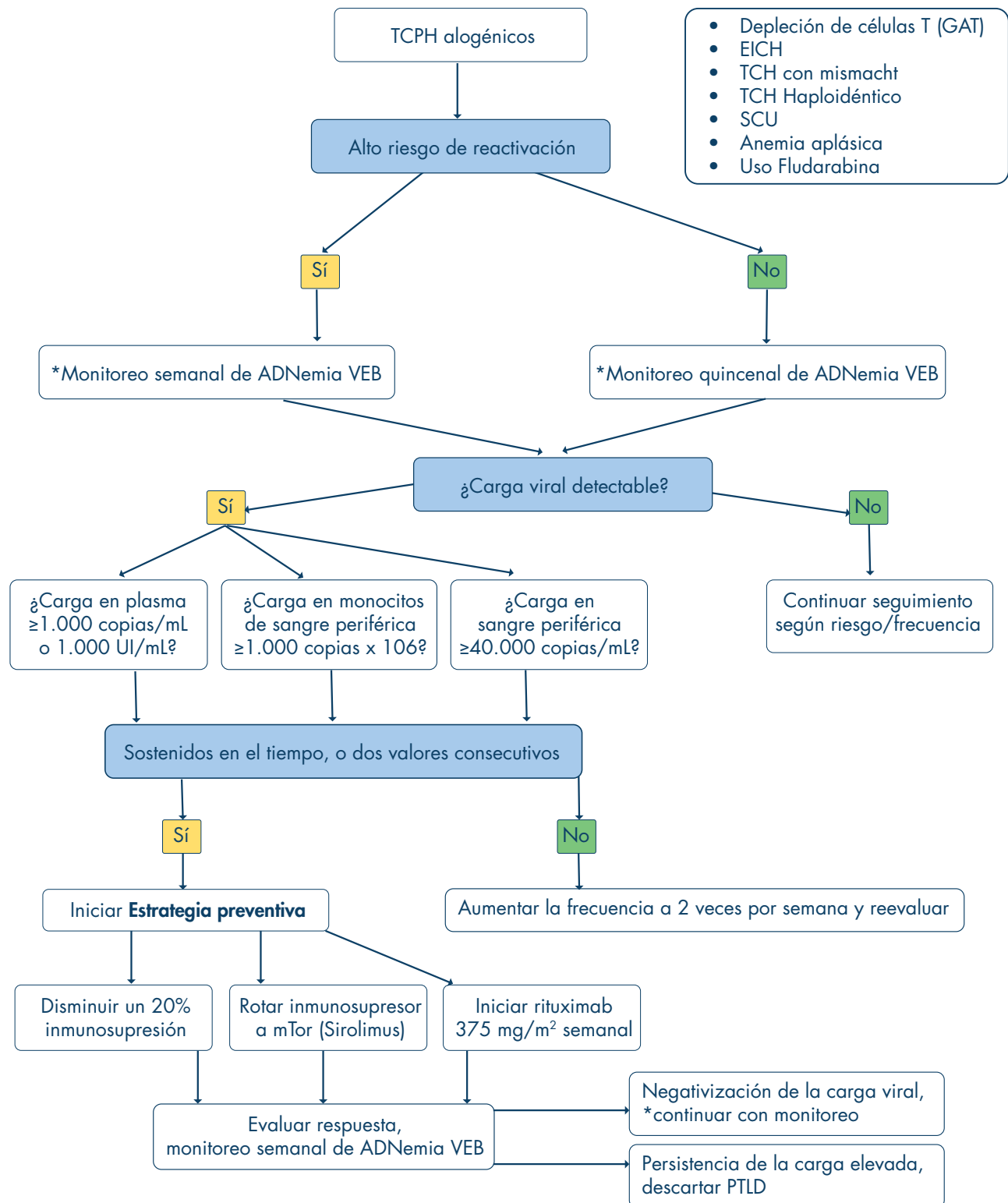
La monitorización de ADNemia de VEB es una estrategia útil para el diagnóstico, tratamiento y predicción del TLPT. Se recomienda realizar monitoreo semanal en pacientes de alto riesgo, desde la segunda semana post-TCPH hasta por lo menos el cuarto mes post-TCPH. Se sugiere continuar con el monitoreo en aquellos pacientes que se presume tienen depleción de células T, debido a que recibieron un TCPH haploidéntico, desarrollaron EICH agudo o crónico severo, recibieron globulina antitimocitos (GAT)/Alemtuzumab, o reactivaron precozmente VEB (8) (ver Figura 1). El monitoreo debe extenderse hasta la reconstitución inmune, por lo menos CD4+ >200/ μ L, y ausencia de inmunosupresión.

La falta en la estandarización de las prácticas de ADNemia induce un alto índice de heterogeneidad en los estudios, dado que se utilizan tanto kits comerciales como ensayos internos con sus propios cebadores y sondas. Esta falta de normas ha puesto de relieve la importancia y la necesidad de directrices aceptadas internacionalmente. Para lograr ese objetivo, recientemente se ha propuesto un Estándar Internacional de la OMS para la detección del genoma del VEB (12).

Los estudios muestran alta sensibilidad y valor predictivo negativo de la ADNemia, pero un valor predictivo positivo mucho más variable (12,5-73%). Sin embargo, aún existe controversia respecto a la muestra más adecuada, dado que tanto el plasma como la sangre total son empleados en la práctica clínica (6).

Otros métodos diagnósticos

Se están explorando diferentes métodos alternativos de monitoreo de carga viral VEB, como la cuantificación de la carga viral de las células B infectadas, siendo un biomarcador más preciso (13). El dosaje de linfocitos T citotóxicos específicos VEB es una estrategia válida para predecir reactivación. Otro estudio asocia una carga viral alta con una reconstitución inmunológica deficiente de los linfocitos T y niveles anormalmente altos de IL-10. Por lo tanto, recomiendan el monitoreo dinámico de las citocinas y la reconstitución de células T para predecir mejor el desarrollo de TLPT (14).

Figura 1. Algoritmo para seguimiento de reactivación VEB en TCPH


*Monitoreo de ADNemia de VEB desde día + 14 posTCH hasta el +120, o hasta el descenso de IS

Abreviaturas: TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, GAT: Globulina antiTimocitos, EICH: enfermedad de injerto contra huésped, SCU: sangre de cordón umbilical, IS: inmunosupresión

Estos nuevos biomarcadores son prometedores, pero necesitarán una mayor validación clínica y optimización antes de incorporarlos a la práctica clínica.

La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) y la tomografía computarizada (TC) son herramientas de imagen importantes para el diagnóstico de los TLPT. En estudios en pacientes con signos y síntomas de TLPT, la TC-PET demostró una alta sensibilidad (90%), especificidad (89%) y valores predictivos positivos (85%) y negativos (93%), así como una buena capacidad para distinguir las TLPT de las enfermedades no malignas. Puede haber discordancia en los resultados debido a cambios en el metabolismo en los sitios de infección o inflamación y a una menor absorción de 18F-fluorodesoxiglucosa en las TLPT que afectan al sistema nervioso central o a la patología derivada de las células T (5).

PUNTOS DE CORTE ADNEMIA

El desafío consiste en evitar exponer a pacientes de bajo riesgo a terapias innecesarias y al mismo tiempo no establecer umbrales tan altos que impidan intervenir en quienes sí progresarán a TLPT.

El punto de corte para definir una carga viral significativa debe ser definido en función de la muestra que se usa y de la técnica. Los más aceptados son: en plasma, valor de 1000 copias/mL o 1000 UI/ml (definido como persistente o en dos ocasiones consecutivas) o las 1000 copias/10⁶ correspondientes a mononucleares de sangre periférica (15). En sangre total, los valores de referencia se sitúan en cifras más altas (>40.000 copias/mL), lo cual refleja que la carga viral suele ser entre 10 y 100 veces superior a la detectada en plasma, debido a que se suma la ADNemia que puede haber intracelular (6).

ESTRATEGIAS DE MANEJO

Existen tres formas de abordaje para el manejo del VEB en TCPH según el tipo de presentación clínica (asintomática, infección/enfermedad o TLPT). Dichos abordajes incluyen la profilaxis, la terapia preventiva y el tratamiento de la enfermedad TLPT.

1. La profilaxis de la enfermedad por VEB abarca cualquier intervención (por ejemplo, medicamentos o terapia celular) administrada a un paciente seropositivo para VEB asintomático, para prevenir la ADNemia.
2. La terapia preventiva incluye cualquier intervención realizada a un paciente con ADNemia VEB para prevenir la enfermedad por VEB.
3. El tratamiento de la enfermedad por VEB son intervenciones terapéuticas para pacientes con TLPT probable o probado (8).

Estrategia de profilaxis

El objetivo de una estrategia de profilaxis universal es prevenir la reactivación del VEB utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD20 antes del TCPH, o infundiendo linfocitos T específicos VEB (LT-VEB) (6).

En determinados grupos de alto riesgo se ha propuesto administrar una dosis única de rituximab (RTX) (375 mg/m²) como medida profiláctica previa al TCPH. Koen Van Besien y cols. realizaron un trabajo prospectivo, comparando pacientes que recibieron un trasplante que combina sangre de cordón umbilical con células de terceros no compatibles (haplo-cord). Entre los 147 pacientes que no recibieron RTX, la incidencia acumulada de reactivación del VEB y de TLPT fue del 13% y del 8%, respectivamente. Mientras que entre los 51 que recibieron RTX pre TCPH las incidencias fueron del 2% ($p=0.0017$) y 0% ($p=0.04$), respectivamente. Otro estudio publicado por el mismo grupo analizó pacientes con depleción de células T (alemtuzumab) que recibieron dentro de los seis meses previos al TCPH una dosis de RTX. En esta cohorte retrospectiva, el 53% de los pacientes que no recibieron RTX reactivaron VEB en el día +180 y el 14% evolucionó con TLPT, comparado con 0% en el grupo que recibió RTX. En ninguna de las dos publicaciones se evidenció aumento de infecciones, retardo del injerto de neutrófilos, ni aumento de EICH, pero sí se observó un retardo en el injerto plaquetario (16).

La infusión de LT-VEB ha demostrado ser una estrategia eficaz, pero está disponible en pocos lugares y es costosa. En nuestro país, hasta la fecha no está disponible.

Se necesitan más estudios aleatorizados que comparen la eficacia de la profilaxis con RTX y la terapia preventiva con RTX, para definir la opción más conveniente.

Estrategia preventiva

Este enfoque intenta evitar el desarrollo de TLPT en pacientes que presentan reactivación viral VEB, disminuyendo el recuento de células B, a fin de eliminar el sitio de replicación y optimizando la respuesta de células T. La estrategia preventiva más utilizada asocia el uso de RTX con una reducción de la inmunosupresión siempre que sea posible. La reducción de la inmunosupresión se define como una disminución sostenida de al menos el 20% de la dosis diaria de fármacos inmunosupresores, con la excepción de la terapia con corticosteroides a baja dosis (8).

Hay varios estudios publicados sobre la eficacia del RTX como estrategia de prevención que concluyen que es eficaz en el control de la reactivación del VEB y puede prevenir el TLPT. Sin embargo, la calidad de la evidencia sigue siendo relativamente baja y aún faltan estudios prospectivos controlados. La dosis estudiada de RTX es de 375 mg/m². Delapierre y cols., en su cohorte, utilizaron RTX 100 mg/m² en 16 pacientes, con una tasa de éxito del 93,4%. Un solo paciente fue diagnosticado con TLPT luego de la terapia preventiva a pesar de tener viremia negativa (17). Serían necesarios trabajos con más pacientes, prospectivos y aleatorizados para confirmar la dosis óptima de RTX manteniendo una baja toxicidad.

Cuando esta estrategia no logra la eliminación viral, se pueden utilizar infusiones de linfocitos de donantes (ILD) o LT-VEB como terapia de segunda línea (18). Estas terapias han demostrado ser efectivas en varias publicaciones. Jiang y cols. infundieron LT-VEB de donantes externos y demostraron una eliminación completa de VEB en el 94% de los pacientes, lo que resultó en una reconstitución inmunitaria específica y una baja incidencia de recurrencia de la enfermedad. La limitante de esta técnica es el alto costo, pocos hospitales con la infraestructura disponible, y la necesidad de infusiones recurrentes en algunos casos (19).

Estrategia de tratamiento

Reducción de la inmunosupresión (RIS)

Suele ser una estrategia viable, pero poco efectiva, ya que no puede sostenerse en el tiempo. La RIS suele requerir entre tres y cinco semanas para mostrar eficacia, lo que incrementa el riesgo de EICH. Franke y cols. (20) demostraron en un estudio retrospectivo que el 15% de los pacientes que recibieron tratamiento para TLPT desarrollaron EICH, y el 95% de estos habían sido tratados con RIS, aunque se incluye trasplantes de órgano sólido.

Una alternativa probable al RIS es la incorporación de agentes con propiedades antitumorales y antivirales, que permitan el tratamiento del TLPT, mientras se mantiene un nivel adecuado de inmunosupresión para prevenir EICH (11). Los agentes inmunosupresores como el sirolimus (inhibidores mTOR) contrarrestan el VEB debido al importante rol de la vía mTOR en la proliferación de cel-B y en las lesiones tempranas del TLPT.

Si bien el RIS tiene un rol en el tratamiento de TLPT, hay una delgada línea de equilibrio entre la recuperación de la respuesta inmune, el control del VEB y la aparición del EICH.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal, anti-CD20, estándar en el tratamiento en pacientes con TLPT que son resistentes a RIS. Al producir depleción de células B, altera la proporción de linfocitos B-VEB infectados y linfocitos T-VEB específicos, a favor de una respuesta antiviral/antitumoral. Además, se dirige a los tumores CD20+.

Dado que la administración de RTX post-TCPH se asocia a complicaciones como neutropenia, hipogammaglobulinemia severa, infecciones bacterianas y mayor riesgo de EICH, se recomienda reservarlo para pacientes con riesgo elevado de TLPT (9).

La combinación de rituximab con RIS logra una tasa de respuesta del 44% al 79% de los pacientes, con una tasa de remisión completa entre 20% y 55%. El problema se observa en pacientes recaídos, o con TLPT resistentes al rituximab, con tasas de sobrevida que no superan el 28% al año, en donde no hay evidencia ni consenso a favor de alguna terapia (11).

Inmunoterapia celular adoptiva

La inmunoterapia basada en células T específicas contra el VEB (LT-VEB) se ha utilizado tanto con fines preventivos como terapéuticos. Ha demostrado eficacia sostenida, con un perfil de seguridad favorable, incluso en escenarios de recaída o enfermedad refractaria. En situaciones en las que no se dispone de un donante adecuado de LT-VEB, o cuando el donante es seronegativo para VEB, es posible recurrir a LT-VEB de otros donantes HLA compatibles, con tasas de remisión del 60% (21).

Otra estrategia innovadora y creciente en los últimos años es la terapia con células T con el receptor de antígeno quimérico (CAR-T), que ha mostrado resultados alentadores en linfomas de células B. En este contexto, tabellecleucel se posiciona como la primera inmunoterapia dirigida específicamente contra el VEB, logrando una respuesta del 50% en el TLPT recaído o refractario (22).

Quimioterapia

No pareciera que tuviera un rol en el tratamiento del TLPT post-TCPH. Se reserva como terapia de salvataje (11).

CONCLUSIONES

El manejo del VEB después de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas presenta desafíos significativos, particularmente en lo que respecta a la optimización del momento de administración del rituximab.

La amplia heterogeneidad en las cohortes publicadas contribuye a la variabilidad de las incidencias informadas de TLPT y los factores de riesgo de reactivación de VEB; además, la ausencia de estándares universales para los ensayos de ADNemia de VEB dificulta la comparación entre estudios y la definición de un umbral claro para el inicio del tratamiento preventivo. Por último, no hay ensayos controlados prospectivos que evalúen y comparen la profilaxis universal y los enfoques preventivos.

Es esencial avanzar hacia la estandarización de protocolos y realizar ensayos multicéntricos prospectivos para definir con mayor claridad la incidencia, los factores de riesgo y las estrategias preventivas óptimas. Idealmente, deberían centrarse en desarrollar algoritmos personalizados y validar nuevas herramientas de monitoreo e inmunidad para mejorar el manejo del VEB en pacientes trasplantados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, de la Cámara R, Glass B, Greco R, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59: 803–812.
2. Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK, Duncan C, Aljurf M, Atsuta Y, et al. International recommendations for screening and preventative practices for long-term survivors of transplantation and cellular therapy: a 2023 update. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59: 717–741.
3. Zhang Y, Lyu H, Guo R, Cao X, Feng J, Jin X, et al. Epstein-Barr virus-associated cellular immunotherapy. *Cytotherapy*. 2023;25: 903–912.
4. Fujimoto A, Hiramoto N, Yamasaki S, Inamoto Y, Uchida N, Maeda T, et al. Risk Factors and Predictive Scoring System For Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25: 1441–1449.
5. Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2013;6: 94.
6. Ratiu C, Dufresne SF, Thiant S, Roy J. Epstein-Barr Virus Monitoring after an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: Review of the Recent Data and Current Practices in Canada. *Curr Oncol*. 2024;31: 2780–2795.
7. Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49: 163–167.
8. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101: 803–811.
9. Lee C-C, Hsu T-C, Kuo C-C, Liu MA, Abdelfattah AM, Chang C-N, et al. Validation of a Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder Risk Prediction Score and Derivation of a New Prediction Score Using a National Bone Marrow Transplant Registry Database. *Oncologist*. 2021;26: e2034–e2041.
10. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Maeurer M, Ringden O, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014;99: 346–352.
11. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55: 25–39.
12. Fryer JF, Heath AB, Wilkinson DE, Minor PD, Collaborative Study Group. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for Epstein-Barr virus for nucleic acid amplification techniques. *Biologicals*. 2016;44: 423–433.
13. Fink S, Tsai M-H, Schnitzler P, Zeier M, Dreger P, Wuchter P, et al. The Epstein-Barr virus DNA load in the peripheral blood of transplant recipients does not accurately reflect the burden of infected cells. *Transpl Int*. 2017;30: 57–67.
14. Zhou X, Lu X, He J, Xu Z, Li Q, Ye P, et al. Clinical value of plasma and peripheral blood mononuclear cells Epstein-Barr Virus DNA dynamics on prognosis of allogeneic stem cell transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12: 980113.
15. Kobayashi S, Sano H, Mochizuki K, Ohara Y, Takahashi N, Ohto H, et al. Pre-emptive rituximab for Epstein-Barr virus reactivation after haplo-hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int*. 2017;59: 973–978.
16. Patel C, Pasciolla M, Abramova R, Salerno D, Gomez-Arteaga A, Shore TB, et al. Pre-Hematopoietic Stem Cell Transplantation Rituximab for Epstein-Barr Virus and Post-Lymphoproliferative Disorder Prophylaxis in Alemtuzumab Recipients. *Transplant Cell Ther*. 2023;29: 132.e1–132.e5.
17. Delapierre B, Reman O, Dina J, Breuil C, Bellal M, Johnson-Ansah H, et al. Low dose Rituximab for pre-emptive treatment of Epstein Barr virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Res Transl Med*. 2019;67: 145–148.
18. Lin R, Fan Z, Zhao K, Jiang Q, Sun J, Liu Q. Reconstitution of Epstein-Barr virus-specific T lymphocytes at the early stage of allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2015;126: 5469–5469.
19. Jiang W, Clancy LE, Avdic S, Suttrave G, Street J, Simms R, et al. Third-party CMV- and EBV-specific T-cells for first viral reactivation after allogeneic stem cell transplant. *Blood Adv*. 2022;6: 4949–4966.
20. Franke AJ, Bishnoi R, Bajwa R, Skelton WP, Patel N, Slayton WB, et al. Association of allograft rejection with reduction of immunosuppression for post-transplant lymphoproliferative disorder: Analysis of a 20-year single-institutional experience. *J Clin Oncol*. 2017;35: e19047–e19047.
21. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, Hale GA, Rousseau A, Smith CA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood*. 2010;115: 925–935.
22. Ghobadi A, Baiocchi R, Beitinjane AM, Chaganti S, Choquet S, Dierickx D, et al. Updated clinical results: A multicenter, open-label, phase 3 study of tabellecleucel for solid organ or allogeneic hematopoietic cell transplant recipients with Epstein-Barr virus-driven post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab plus chemotherapy. *Blood*. 2024;144: 70–70.

RECOMMENDATIONS FOR MONITORING EPSTEIN-BARR VIRUS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative therapy for various diseases, but infectious complications, such as Epstein-Barr virus (EBV) infection, remain a significant cause of morbidity and mortality. EBV reactivation in patients with a compromised immune system following HSCT can lead to the development of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). Reported PTLD incidence varies from under 1% to nearly 20%, with untreated cases showing mortality rates of up to 84%. Considering that guideline recommendations are primarily based on heterogeneous clinical data from several years ago, this article reviews the latest literature to identify strategies for recognizing patients at higher risk of developing PTLD.

The diagnosis of PTLD requires a combination of clinical and laboratory tests, including EBV viral load measurement by quantitative PCR, and may include tissue biopsy for histological confirmation. Management strategies include universal prophylaxis, preventive therapy with rituximab, and treatment of the disease in patients with evident symptoms. Although rituximab therapy has proven effective, the quality of evidence is low, and further controlled prospective studies are needed to define high-risk patients for developing PTLD.

In conclusion, it is essential to standardize monitoring protocols and conduct multicenter trials to improve accuracy in identifying at-risk patients and the effectiveness of preventive strategies.

Keywords: Epstein–Barr virus, post-transplant lymphoproliferative disorder, rituximab; allogeneic stem cell transplant.

CISTITIS HEMORRÁGICA ASOCIADA VIRUS BK

CISTITIS HEMORRÁGICA ASOCIADA A VIRUS BK EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Lucas Fernando Tula .

Servicio de Infectología. Alta Complejidad en Red Hospital El Cruce, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Revisora: Inés Roccia Rossi, Servicio de Infectología. HIGA "Gral. San Martín" de La Plata, Bs.As. Argentina .

Autor responsable para correspondencia: Lucas Fernando Tula, lft1969@yahoo.com.ar

RESUMEN

La cistitis hemorrágica asociada a virus BK (CH-VBK) constituye una complicación relevante tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), con impacto significativo en la morbilidad, la duración de la hospitalización y la calidad de vida de los pacientes. Su presentación clínica es variable, desde hematuria microscópica hasta hemorragias graves con riesgo vital. Esta revisión aborda la epidemiología, factores de riesgo, patogenia, curso clínico, diagnóstico y opciones terapéuticas disponibles. Se enfatiza el rol central del poliomavirus BK como agente etiológico en la forma tardía de CH, así como los retos actuales en el manejo, que continúa basándose mayoritariamente en medidas de soporte, reducción de inmunosupresión y terapias antivirales o inmunológicas con evidencia aún limitada, resaltando la necesidad de estrategias terapéuticas estandarizadas y estudios prospectivos de calidad.

Palabras clave: cistitis hemorrágica, virus BK, trasplante de progenitores hematopoyéticos, infección viral, complicaciones postrasplante.

INTRODUCCIÓN

La cistitis hemorrágica (CH) constituye una complicación frecuente posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), asociada a incremento de la morbilidad al prolongar la hospitalización y comprometer la calidad de vida de los pacientes (1). Según el momento de aparición, se clasifica en:

- CH temprana: ocurre dentro de las primeras 48 horas tras el régimen de acondicionamiento, atribuida al efecto tóxico directo de los metabolitos de la quimio y radioterapia sobre la mucosa urotelial.
- CH tardía: se presenta alrededor del momento del injerto de neutrófilos, pero puede observarse entre las dos semanas y los seis meses post-TCPH, siendo el poliomavirus BK (BKPyV) su principal agente etiológico viral (1).

INCIDENCIA

La incidencia de la CH asociada al BKPyV (CH-VBK) varía entre el 9 y el 23% en las distintas cohortes analizadas, con tasas más elevadas en trasplantes de donantes haploidénticos y en poblaciones pediátricas (2-4).

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

El BKPyV es un virus ubicuo, con una seroprevalencia global del 80-90% en adultos, lo que evidencia una exposición casi universal. La infección primaria ocurre en la infancia, y es habitualmente asintomática o con síntomas leves tipo resfrío común, transmitiéndose por contacto con saliva o secreciones respiratorias. Tras la infección inicial, el virus permanece latente en el epitelio renal y urogenital, reactivándose en condiciones de inmunosupresión celular grave (1). En individuos sanos, la viruria asintomática aparece en un 5-10%, más frecuentemente en mujeres mayores y embarazadas. En pacientes sometidos a TCPH alogénico, la viruria de alta carga se detecta en el 50-60%; sin embargo, solo alrededor del 20% desarrolla cistitis hemorrágica (CH), lo que pone de manifiesto la participación de múltiples factores concomitantes (2-4).

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para la CH-VBK incluyen:

- Intensidad del régimen de acondicionamiento, especialmente los mieloablativos (busulfán, ciclofosfamida, radioterapia, globulina antitumoral y ciclofosfamida postrasplante) (2-5).
- Presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y su tratamiento (2, 4, 6).
- Tipo de donante: mayor riesgo en haploidénticos, seguido de no emparentados y, finalmente, emparentados (2, 5, 6).

- Fuente de células progenitoras (sangre de cordón > sangre periférica > médula ósea).
- Edad: adultos jóvenes y niños >5 años (4, 6).
- Sexo: levemente mayor riesgo en receptores masculinos (2).
- Coinfección viral (citomegalovirus, virus JC) (2, 5, 6).
- Viruria y viremia de BK elevadas, particularmente en la etapa post-TCPH temprana (predicen el desarrollo y la gravedad de CH-VBK) (7).

PATOGÉNESIS

El desarrollo de la CH-VBK es multifactorial y evoluciona en tres fases:

1. Lesión directa de mucosa vesical por agentes del régimen de acondicionamiento.
2. Reactivación de BKPyV latente en células uroteliales como consecuencia del compromiso de la inmunidad celular, en particular por la reducción de la respuesta de linfocitos T CD8+ específicos frente a BKPyV (8).
3. Respuesta alorreactiva del sistema inmune del donante contra mucosa vesical durante la reconstitución inmune, que culmina en la manifestación clínica de CH (1, 8).

CURSO CLÍNICO

Por lo general, la CH-VBK aparece entre el primer y segundo mes post-TCPH (mediana de inicio: 29–41 días), con una duración promedio de los síntomas de tres a cuatro semanas (3, 5, 9). Las manifestaciones varían desde hematuria microscópica hasta hemorragias masivas con riesgo de obstrucción urinaria o insuficiencia renal (5, 10). Estas manifestaciones se pueden presentar como:

- Síndrome irritativo (disuria, ardor miccional, micción dolorosa, dolor pélvico, etc.).
- Síndrome obstructivo (obstrucción urinaria por coágulos a nivel vesical, que finalmente conduce a la nefritis tubulointersticial y a la insuficiencia renal) (11).

La CH-VBK se clasifica en cuatro grados según la severidad de la hematuria y los síntomas relacionados (12).

Grado 1: hematuria microscópica.

Grado 2: hematuria macroscópica.

Grado 3: hematuria macroscópica con coágulos.

Grado 4: hematuria macroscópica con coágulos, obstrucción urinaria y disfunción renal.

A pesar de la morbilidad significativa, la mayoría de los casos se resuelven con medidas de soporte y los pacientes suelen conservar una función renal estable al año del trasplante (3, 5, 9).

DIAGNÓSTICO Y CONSIDERACIONES VIROLÓGICAS

La “tríada diagnóstica” de la CH-VBK está constituida por:

1. síntomas de cistitis,
2. hematuria $\geq$ grado 2, y
3. viruria $\geq 7 \log_{10}/\text{ml}$. (1)

Las cargas virales de BKPyV en plasma y orina no se correlacionan entre sí. La viremia elevada (≥ 10.000 copias/ml) se asocia con mayor gravedad y peor pronóstico, independientemente de la carga viral urinaria (7). La reducción de la viruria y de la viremia se ha asociado con la recuperación clínica de la CH. No se recomienda su monitoreo en los pacientes asintomáticos, ya que no está definido aún el tipo de intervención anticipada. Como se mencionó anteriormente, es importante destacar que la detección del BKPyV por sí sola no confirma el diagnóstico de CH-VBK, dado que la viruria asintomática puede ocurrir después del TCPH. La correlación clínica sigue siendo indispensable (13).

El diagnóstico diferencial de la CH debe contemplar tanto etiologías infecciosas como no infecciosas. Dentro de las causas infecciosas, el adenovirus es el principal virus que simula una CH-VBK, mientras que CMV, HSV y el virus JC, patógenos bacterianos y fúngicos, aunque poco frecuentes, deben también considerarse (8).

Los estudios por imágenes (ecografía, tomografía) o la cistoscopia pueden mostrar signos de inflamación vesical, presencia de coágulos intravesicales, obstrucción del tracto urinario u otras condiciones subyacentes, por lo que suelen reservarse para los casos graves (13).

MANEJO

El abordaje de la CH-VBK es multidisciplinario y se enfoca principalmente en las medidas de soporte, la reducción de la inmunosupresión (cuando sea posible) y los tratamientos dirigidos (antivirales, inmunoterapia). Las recomendaciones se basan en la opinión de expertos y en datos extraídos de estudios observacionales (14).

MEDIDAS DE SOPORTE

Continúan siendo el estándar de cuidado para el manejo de la CH-VBK, e incluyen la hiperhidratación (para diluir las toxinas urinarias y reducir el tiempo de contacto entre los agentes potencialmente dañinos y el urotelio vesical), el uso del 2-sulfaniletansulfonato de sodio o

Mesna para la urotoxicidad inducida por ciclofosfamida, el manejo de la analgesia y las transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos para mantener la hemostasia (idealmente recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$; hemoglobina ≥ 8 g/dL). La irrigación de la vejiga a través de un catéter urinario se emplea con frecuencia en casos moderados a graves para prevenir la retención de coágulos y la obstrucción urinaria (14). La hiperhidratación y Mesna se usan ampliamente como medidas preventivas.

REDUCCIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Puede facilitar la eliminación viral, pero debe ponderarse frente al riesgo sustancial de precipitar o agravar la EICH (14).

TRATAMIENTO DIRIGIDO

Se han utilizado diversas estrategias terapéuticas, aunque la evidencia disponible proviene principalmente de series de casos y reportes individuales, lo que introduce un importante sesgo, probablemente con sobreestimación de resultados favorables. La falta de estudios prospectivos de alta calidad dificulta la toma de decisiones terapéuticas y la comparación entre trabajos, sumado a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y la ausencia de criterios uniformes para definir respuesta clínica y virológica (14-15).

Terapia sistémica

Cidofovir intravenoso: antiviral de amplio espectro, utilizado con frecuencia en la CH-VBK, aunque no existe consenso respecto a la dosis. El rango de dosis utilizadas varía de 3-5 mg/kg/semana junto con probenecid, a dosis menores de 0,5-1,5 mg/kg/semana, en caso de no contar con probenecid, a fin de reducir el riesgo de toxicidad, con tasas de respuesta clínicas y virológicas del 60-86% (1, 14-15). Su principal limitación es la disfunción renal, hasta en el 50% de los casos. Se recomienda en CH-VBK grados 3-4 hasta respuesta clínica o máximo 4 semanas (15).

Brincidofovir: prodroga del cidofovir con actividad *in vitro* frente a virus ADN, incluido BKPyV, con bajo riesgo de nefrotoxicidad (16). Sin embargo, la evidencia clínica es aún insuficiente y no se encuentra disponible en la Argentina.

Fluoroquinolonas: algunos estudios muestran reducción de la viruria y la viremia, aunque sin beneficio clínico demostrado y sin evaluación en ensayos controlados. Su rol en CH-VBK sigue siendo incierto, con el riesgo de incremento de infecciones bacterianas resistentes a las quinolonas (1, 15).

Leflunomida: inhibidor de la síntesis de pirimidinas con actividad antiviral. Contrariamente a su uso en la nefropatía asociada a BKPyV en trasplante renal, existen muy pocos estudios en CH-VBK en receptores de TCPH, con tasas de respuesta completa de alrededor del 50% y de respuesta parcial de cerca del 36%, con buena tolerancia (19, 20).

Terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB): estrategia adyuvante basada en mejorar la oxigenación tisular mediante la administración de oxígeno en cámara de alta presión, favoreciendo la reparación urotelial. Ha mostrado tasas de resolución cercanas al 90% en casos refractarios, aunque su uso se limita por la disponibilidad y los riesgos como barotrauma o claustrofobia (15).

Inmunoterapia adoptiva con linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos: modalidad emergente, con una tasa de respuesta general superior al 80% y sin toxicidad significativa ni mayor riesgo de EICH (21). Este abordaje es prometedor para casos refractarios al tratamiento o graves, aunque el acceso es limitado fuera de los centros especializados.

Otros agentes descritos en la literatura incluyen el uso de células estromales mesenquimales, vidarabina, estrógenos, factores de coagulación, inmunoglobulina intravenosa (IVIG), factor de crecimiento de queratinocitos (palifermina), con respuestas variables (14-15).

Terapias intravesicales

Cidofovir intravesical: alternativa para evitar nefrotoxicidad sistémica, con tasas de respuesta variables (0-100%) (17). Un estudio retrospectivo mostró eficacia comparable al intravenoso, aunque con mayor incidencia de disfunción renal (18). Los efectos adversos incluyen espasmo vesical y molestias locales. En la serie más amplia publicada (n=33), la tasa de respuesta clínica alcanzó el 88%, siendo menos efectiva en pacientes con carga viral urinaria elevada y CH de mayor gravedad (17).

Pegamento de fibrina intravesical (PFI): ha sido estudiado con resultados alentadores. En el ensayo más grande sobre la utilidad clínica del PFI se logró respuesta clínica completa en 29 de 35 pacientes con CH-BKV grave refractaria al día 14, con supervivencia global comparable a la de receptores alogénicos sin CH (22).

Plasma rico en plaquetas (PRP): aporta factores de crecimiento y proteínas plasmáticas con potencial reparador; en una serie pequeña (n=10) se reportaron resultados alentadores en CH refractaria de grados 3-4 (23).

Otras estrategias intravesicales utilizadas incluyen el uso de formalina, alumbre, prostaglandina E2, aunque la experiencia es limitada (15).

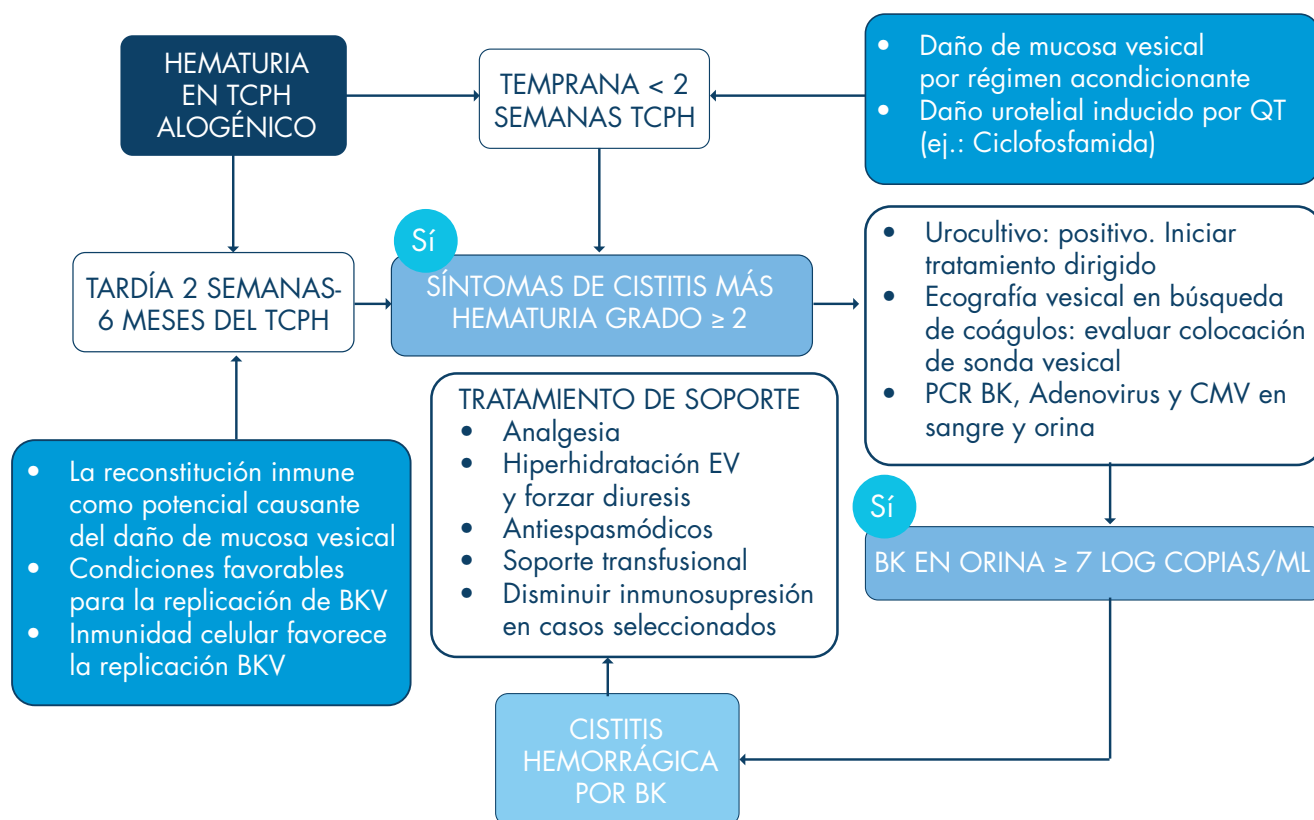
Terapias quirúrgicas

Entre las opciones intervencionistas, la embolización selectiva de arterias vesicales reporta tasas de respuesta cercanas al 80%, aunque con riesgo de necrosis vesical, cutánea o pareisia glútea. La nefrostomía percutánea bilateral podría proteger la mucosa vesical al reducir la exposición a uroquinasa y la distensión vesical. La cistectomía queda restringida a casos excepcionales y refractarios, con reportes aislados de beneficio en pacientes inmunosuprimidos (15).

CONCLUSIÓN

La CH-VBK es una complicación frecuente y de gran impacto clínico, especialmente en TCPH alogénicos con regímenes de alta intensidad. Su patogenia multifactorial combina daño tóxico, reactivación viral y respuesta inmune alogénica. El diagnóstico requiere correlación clínica, virológica e imagenológica. El manejo actual se centra en medidas de soporte, reducción selectiva de la inmunosupresión y terapias antivirales o inmunológicas, aunque la evidencia de alta calidad sigue siendo escasa. Avances recientes, como la inmunoterapia adoptiva con linfocitos T específicos, representan una alternativa prometedora, pero aún de acceso restringido. Se requieren estudios prospectivos controlados que permitan establecer guías estandarizadas para optimizar el pronóstico de esta complicación postrasplante.

Figura 1. Algoritmo: hematuria en TCPH alogénico



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1;73(1):12-21. doi: 10.1093/jac/dkx324. PMID: 29190347.
2. Zhou X, Zhang S, Fan J, et al. Risk factors for BK virus-associated haemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2023 Nov;37(11): e15121. doi: 10.1111/ctr.15121. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37676427.
3. Saade A, Gras J, Darmon M, et al. Incidence, risk factors and outcome of BK virus haemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Aug;57(8):1287-1294. doi: 10.1038/s41409-022-01665-y. Epub 2022 May 20. PMID: 35596063.
4. Kaphan E, Germi R, Bailly S, et al. Risk factors of BK viral haemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2021 Oct;23(5): e13601. doi: 10.1111/tid.13601. Epub 2021 Jun 13. PMID: 33724650.
5. Chorão P, Villalba M, Balaguer-Roselló A, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of BK Haemorrhagic Cystitis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation From HLA-Matched and Haploidentical Donors With Post-Transplant Cyclophosphamide. *Transplant Cell Ther.* 2025 Mar;31(3): 182.e1-182.e11. doi: 10.1016/j.jct.2024.12.006. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39701290.
6. Salamonowicz-Bodzioch M, Frączkiewicz J, Czyżewski K, et al. Prospective analysis of BKV haemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2021 May;100(5):1283-1293. doi: 10.1007/s00277-021-04454-7. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33661334; PMCID: PMC8043890.
7. Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2016 Jun 9;374(23):2256-67. doi: 10.1056/NEJMra1404711. PMID: 27276563.
8. Jaing TH, Wang YL, Chang TY. BK Polyomavirus-Associated Nephropathy and Hemorrhagic Cystitis in Transplant Recipients-What We Understand and What Remains Unclear. *Viruses.* 2025 Sep 17;17(9):1256. doi: 10.3390/v17091256. PMID: 41012683; PMCID: PMC12474149.
9. Xie XT, Zhang YF, Zhang Y, et al. Decreased lymphocyte count before conditioning is associated with BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int Immunopharmacol.* 2023 Aug; 121:110515. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110515. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37379706.
10. Holland EM, González C, Levy E, et al. Case Report: Fatal Complications of BK Virus-Hemorrhagic Cystitis and Severe Cytokine Release Syndrome Following BK Virus-Specific T-Cells. *Front Immunol.* 2021 Dec 17; 12:801281. doi: 10.3389/fimmu.2021.801281. PMID: 34975916; PMCID: PMC8718506.
11. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, et al. Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Apr;30(2):503-528. doi: 10.1128/CMR.00074-16. PMID: 28298471; PMCID: PMC5355639.
12. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1995 May;13(5):1103-9. doi: 10.1200/JCO.1995.13.5.1103. PMID: 7738616.
13. Cesaro S, Tridello G, Pillon M, et al. A Prospective Study on the Predictive Value of Plasma BK Virus-DNA Load for Hemorrhagic Cystitis in Pediatric Patients After Stem Cell Transplantation. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015 Jun;4(2):134-42. doi: 10.1093/jpids/piu043. Epub 2014 Jun 5. PMID: 26407413.
14. Aldiwani M, Tharakan T, Al-Hassani A, et al. BK Virus Associated Haemorrhagic Cystitis. A systematic review of current prevention and treatment strategies. *Int J Surg.* 2019 Mar; 63:34-42. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.01.019. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30711618.
15. Jandial A, Mishra K, Sandal R, et al. Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis.* 2021 Feb 3; 8:2049936121991377. doi: 10.1177/2049936121991377. PMID: 33614030; PMCID: PMC7871057.
16. Papanicolaou GA, Lee YJ, Young JW, et al. Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015 May;65(5):780-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.020. Epub 2015 Jan 17. PMID: 25600489; PMCID: PMC5916792.
17. Tooker GM, Stafford KA, Nishioka J, et al. Intravesicular Cidofovir in the Treatment of BK Virus-Associated Haemorrhagic Cystitis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann Pharmacother.* 2020 Jun;54(6):547-553. doi: 10.1177/1060028019897896. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31876431.
18. Coomes EA, Wolfe Jacques A, Michelis FV, et al. Efficacy of Cidofovir in Treatment of BK Virus-Induced Haemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Sep;24(9):1901-1905. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.04.009. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29679772.
19. Chen XC, Liu T, Li JJ, et al. Efficacy and safety of leflunomide for the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Acta Haematol.* 2013;130(1):52-6. doi: 10.1159/000345852. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23428738.

20. Park YH, Lim JH, Yi HG, et al. BK virus-haemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation: Clinical characteristics and utility of leflunomide treatment. *Turk J Haematol.* 2016 Apr 18;33(3):223–30. doi: 10.4274/Tjh.2015.0131. Epub ahead of print. PMID: 27094950; PMCID: PMC5111468.
21. Olson A, Lin R, Marin D, et al. Third-Party BK Virus-Specific Cytotoxic T Lymphocyte Therapy for Haemorrhagic Cystitis Following Allotransplantation. *J Clin Oncol.* 2021 Aug 20;39(24):2710-2719. doi: 10.1200/JCO.20.02608. Epub 2021 Apr 30. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2023 Oct 20;41(30):4826. doi: 10.1200/JCO.23.01860. PMID: 33929874; PMCID: PMC10166368.
22. Tirindelli MC, Flammia GP, Bove P, et al. Fibrin glue therapy for severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Oct;20(10):1612-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.018. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24953019.
23. Masieri L, Sessa F, Mari A, et al. Intravesical application of platelet-rich plasma in patients with persistent haemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation: a single-centre preliminary experience. *Int Urol Nephrol.* 2019 Oct;51(10):1715-1720. doi: 10.1007/s11255-019-02223-0. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31321678.

BK VIRUS-ASSOCIATED HAEMORRHAGIC CYSTITIS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS

BK virus–associated haemorrhagic cystitis (BKPyV-HC) represents a significant complication following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), with substantial impact on morbidity, length of hospitalization, and patient quality of life. Its clinical presentation is variable, ranging from microscopic haematuria to severe, life-threatening bleeding. This review addresses the epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical course, diagnostic approach, and available therapeutic options. Emphasis is placed on the central role of BK polyomavirus as the etiologic agent in late-onset HC, as well as the current challenges in management, which remain largely based on supportive measures, reduction of immunosuppression, and antiviral or immunologic therapies with still limited evidence, underscoring the need for standardized therapeutic strategies and high-quality prospective studies.

Keywords: haemorrhagic cystitis, BK virus, hematopoietic stem cell transplantation, viral infection, post-transplant complications.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite que los artículos se puedan compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear a partir del material otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y se respeten los mismos términos de esta licencia.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

PODCASTS ORGANIZADOS POR LA COMISIÓN

Links de acceso a los podcasts organizados por la Comisión de Infecciones en el Paciente inmunocomprometido de la Sociedad Argentina de Infectología

- **Infecciones por Virus Herpes 6 (HV6):** https://youtu.be/3LW7qOk_2sE?si=UnAz-31z1kol-zzzG
- **Infecciones por Virus Hepatitis B y C:** https://youtu.be/EyrqYQbqGhY?si=o95_7G-q3K09htzkg
- **Infecciones por Virus BK:** <https://youtu.be/r66Bjc3NElQ?si=MO8UZH0XvgjnbZOq>
- **Infecciones por Virus Epstein Barr**
 - Episodio 1: https://youtu.be/5gAVXE9DMFM?si=dIEI2_ZTU68XhwYE
 - Episodio 2: <https://youtu.be/epx-eW8rCHU?si=bJ7hfdzlePlxN0Yq>
 - Episodio 3: <https://youtu.be/YlO9n1uNxqA?si=wYlUxelc85Xym623>
 - Episodio 4: https://youtu.be/jHD3yqbhER4?si=mkin4mMQzmu_n0B0