

Virus y hemopatías

COORDINADORES: S. DE SAN JOSÉ. *Barcelona*
J. DE LA TORRE CISNEROS. *Córdoba*

Resumen del simposio

Este simposio se compone de dos partes. En la primera se trata el papel etiológico de los virus en el desarrollo de hemopatías malignas. Diversos son los agentes infecciosos que intervienen en el desarrollo de la proliferación linfoide que puede derivar a neoplasia. Ejemplos bien conocidos son la mononucleosis infecciosa tras la primoinfección por el virus Epstein Barr (EBV) o el desarrollo de linfoma B de célula grande en el paciente inmunosuprimido. En esta sesión se pretende abordar el estado de conocimiento actual sobre la implicación del EBV en el desarrollo de neoplasias malignas y para ello el doctor Middeldorp del Departamento de Patología y Cáncer, del VU Medical Center, en Ámsterdam), nos aproximará a la investigación molecular que está desarrollando en carcinomas nasofaríngeos y en neoplasia linfoide. El doctor Middeldorp nos aportará información acerca del diagnóstico precoz de la replicación viral y cómo puede ser utilizada en pacientes inmunosuprimidos a riesgo de desarrollo de neoplasia linfoide.

Dentro de la Comunidad Europea, España se caracteriza por una alta prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dado el altísimo riesgo de desarrollo de neoplasias linfoides en pacientes con VIH es importante conocer la distribución de los tipos tumorales y el impacto de las terapias retrovirales en el desarrollo y supervivencia de los mismos. Por ello el doctor Josep M.^a Ribera Santasusana (del Servicio de Hematología Clínica del Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) nos hablará de la relación entre el VIH y el linfoma Hodgkin. ¿Es el linfoma de Hodgkin más relevante sólo en pacientes VIH que siguen un tratamiento antiviral? ¿Es dicha asociación una asociación universal? El doctor Ribera aborda distintos aspectos clínico-epidemiológicos de esta asociación.

La segunda parte del simposio esta dedicada a las complicaciones virales del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El CMV es una importante causa de morbilidad en el TPH, aunque su mortalidad se ha reducido drásticamente, ello es debido a la aplicación de distintas estrategias de prevención. Existen múltiples cuestiones que precisan ser aclaradas en el marco de este tópico. Hemos seleccionado cuatro que nos parecen de especial interés y, para responderlas, hemos invitado al doctor Rafael de la Cámara, del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Princesa, en Madrid.

Existe un gran debate sobre cómo deben ser los hemoderivados utilizados en los TPH con donante y receptor seronegativos para CMV. Por ello la primera pregunta es: ¿cuál es la mejor forma de prevenir el CMV en esta situación: el empleo de hemoderivados CMV seronegativos o productos no testados leucodepletados?

También existe debate sobre los pros y los contras de la profilaxis universal frente a terapia anticipada. A los que defienden el beneficio de usar ganciclovir en todos los pacientes para evitar la replicación viral y con ello el riesgo de enfermedad y "efectos indirectos", se oponen los que prefieren protocolos de terapia anticipada que reduzcan los potenciales efectos tóxicos de los fármacos. Por ello, hemos pedido al doctor De la Cámara que nos responda a las siguientes preguntas:

- En los TPH con pacientes seropositivos para CMV, ¿cuál es la mejor estrategia de prevención: la profilaxis con antivirales de alta potencia frente al CMV o el tratamiento anticipado?
- ¿Qué son los denominados "efectos indirectos" del CMV y qué impacto tienen en el curso del TPH?
- ¿Disponemos de fármacos orales anti-CMV para pacientes con TPH?

Los expertos en enfermedades infecciosas nos están alertando sobre la aparición en la clínica de virus emergentes, esto es, agentes virales nuevos, reemergentes o resistentes a fármacos. En algunos casos,

estos virus pueden dar lugar a cuadros clínicos nuevos difíciles de diagnosticar. Para poder centrar un tema tan amplio en el tiempo disponible hemos seleccionado algunas cuestiones clave y hemos invitado a responderlas al doctor Miguel Salavert del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario la Fe, en Valencia. Las preguntas que desarrollará en su ponencia serán:

- Ante la sospecha de neumonía por virus respiratorios: ¿cuáles buscar? ¿cómo buscarlos?
- ¿Cuál debe ser el manejo de infección sistémica por virus respiratorio sincitial (VRS) sin neumonía? ¿cuál es el papel del palicimumab?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo en el TPH para enfermedad invasora por adenovirus y cómo tratarla?
- ¿Qué relación existe entre el síndrome de neumonía idiopática y la infección por metapneumovirus en el TPH y qué espectro de otras manifestaciones incluye?

BIOLOGY AND DIAGNOSIS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION ASSOCIATING WITH LYMPHOMAGENESIS IN IMMUNOCOMPETENT AND TRANSPLANT PATIENTS

J.M. MIDDELDORP

Department of Pathology.

VU University Medical Center.

Amsterdam (The Netherlands)

Epstein-Barr virus (EBV) is a lympho-epitheliotropic human herpesvirus that is widely spread in all communities, infecting 60-100% of the adult population worldwide. Although generally benign, the inherent biological features of EBV infection may contribute to chronic and malignant disease. EBV linked cancers include multiple types of lymphoma and carcinoma, reflecting the dual cell tropism of EBV. However the pathogenic mechanisms underlying individual EBV syndromes is different for each disease⁽¹⁾. Molecular events during initial infection, transformation and persistence reflect long-term co-evolution of EBV with its host cell, resulting in EBV having hijacked multiple signalling pathways that regulate normal cell survival, proliferation and functional differentiation.

EBV infection of human B-cells –in the absence of immune control– leads to B-cell activation yielding actively growing B-cell blasts that can form lymphomas in SCID-mice as well as in immunodeficient humans (e.g., in transplant recipients). This reflects the basic transforming power of this oncogenic virus. In vivo the outgrowth of these B-blasts is strictly controlled by host immune system, in particular by abundant EBV-reactive T-cell responses. Experiments of nature, exemplified by infection-related, genetic or iatrogenic immune suppression, have revealed that T-cell immunity plays a crucial role in controlling life-long virus activity in B-cells, preventing the virus from reactivation and most importantly preventing malignant outgrowth. Interestingly tumor-associated EBV-encoded oncogenes seem to escape immune recognition^(2,3). These “non-immune” viral oncogenes associating with the viral default program (also called Latency Type-II) are preferentially encountered in EBV driven cancers and play an essential role in normal EBV homeostasis but are also responsible for tumor outgrowth and immune escape.

In immunocompetent individuals the virus persists for life in a dormant state in memory B-lymphocytes that home to the head & neck lymph nodes, prefer-

ably in the Waldeyer ring. There, EBV can be triggered from latency by activation of infected B-cells into Ig-secreting plasma cells. EBV virions from virus producing B-cells may infect local epithelial cells for enhanced replication and secretion into mucosal secretions. Recent studies also indicate a role of tonsil epithelial cells in EBV latency as well. Host immune responses carefully balance virus-driven B-cell proliferation and virion reproduction, as reflected by abundant life-long T-cell and antibody responses to EBV latent and lytic antigens. Subtle disturbances of this well-balanced system (e.g., by psychological stress or inflammation) can lead to virus reactivation, generally remaining subclinical, but potentially setting the stage for chronic and malignant disease⁽⁴⁾.

Prior exposure to EBV can be easily assessed by EBV-specific serology, i.e. by assessing presence of IgG-VCA and IgG-EBNA1. Virus carriership is dominated by a limited number of antibody specificities, whereas aberrant or reactivating EBV infection is characterised by abnormal antibody diversity involving multiple EBV antigens, mostly relating to the lytic cycle (i.e., EA and VCA). Such aberrant antibody responses associate with outgrowth of EBV malignancies, as found for Hodgkin's disease and some other lymphomas⁽⁵⁾ and suggest that triggering EBV reactivation may set the stage for malignant alterations. However, humoral immunity seems to play a minor role in host control over virus driven B-cell growth.

Transplant recipients are particularly at risk for EBV driven B-cell malignancies, which nowadays can be pre-emptively treated by using careful monitoring of EBV-DNA load fluctuations using real-time PCR techniques, and adjustment of immunosuppression with or without Rituximab treatment⁽⁶⁾. In HIV carriers and patients with certain autoimmune diseases, abnormal EBV infection carries enhanced risk for lymphoma development, which is reflected and preceded by early rises in circulating EBV-DNA levels and abnormal EBV antibody responses⁽⁷⁾. However, high EBV-DNA levels not necessarily associate with malignant outgrowth, as reactivating infection can be balanced by altered immune responses allowing the virus to persist at a higher than normal equilibrium level. Ultimately, immunosuppression and acute or repeated/chronic disturbance of EBV latency, with associated expression of “non-immune” viral oncoproteins that provide growth and survival signals to host cells having acquired genetic damage, may trigger malignant behaviour in both lymphoid and epithelial cell reservoirs of EBV.

This lecture will address the virus-host interaction underlying malignant behaviour and provide recent insights on antiviral immune responses and diagnostic approaches.

References

1. Middeldorp JM, Brink AA, van den Brule AJ, Meijer CJ. Pathogenic roles for Epstein-Barr virus (EBV) gene products in EBV-associated proliferative disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45 (1): 1-36. Review.
2. Meij P, Vervoort MB, Bloemena E, Schouten TE, Schwartz C, Grufferman S, Ambinder RF, Middeldorp JM. Antibody responses to Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 (LMP1) and expression of LMP1 in juvenile Hodgkin's disease. *J Med Virol* 2002; 68 (3): 370-7.
3. Meij P, Leen A, Rickinson AB, Verkoeijen S, Vervoort MB, Bloemena E, Middeldorp JM. Identification and prevalence of CD8(+) T-cell responses directed against Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 and latent membrane protein 2. *Int J Cancer* 2002; 99 (1): 93-9.
4. Glaser R, Padgett DA, Litsky ML, Baiocchi RA, Yang EV, Chen M, Yeh PE, Klimas NG, Marshall GD, Whiteside T, Herberman R, Kiecolt-Glaser J, Williams MV. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun* 2005; 19 (2): 91-103.
5. de Sanjose S, Bosch R, Schouten T, Verkuijlen S, Nieters A, Foretova L, Maynadie M, Cocco PL, Staines A, Becker N, Brennan P, Benavente Y, Boffetta P, Meijer CJ, Middeldorp JM. Epstein-Barr virus infection and risk of lymphoma: Immunoblot analysis of antibody responses against EBV-related proteins in a large series of lymphoma subjects and matched controls. *Int J Cancer* 2007; 121 (8): 1806-12.
6. Stevens SJ, Verschuuren EA, Verkuijlen SA, van Den Brule AJ, Meijer CJ, Middeldorp JM. Role of Epstein-Barr virus DNA load monitoring in prevention and early detection of post-transplant lymphoproliferative disease. *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (4): 831-40. Review.
7. Stevens SJ, Blank BS, Smits PH, Meenhorst PL, Middeldorp JM. High Epstein-Barr virus (EBV) DNA loads in HIV-infected patients: correlation with antiretroviral therapy and quantitative EBV serology. *AIDS* 2002; 16 (7): 993-1001.

LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

J.M. RIBERA¹, B. XICOY¹, J.T. NAVARRO¹, A. ORIOL¹, J.M. SANCHO¹, M. BATLLE¹, A FLORES¹, C. FERRA¹, J.L. MATE², F. MILLA¹, E. FELIU¹

¹Servicio de Hematología Clínica.

²Servicio de Anatomía Patológica.

Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona (Barcelona)

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comporta un riesgo elevado de sufrir determinados tumores malignos. Entre ellos, el sarcoma

de Kaposi, los linfomas no hodgkinianos (LNH) B de alto grado de malignidad y el carcinoma invasor de cuello uterino constituyen enfermedades definitorias de sida¹. En esta definición no se incluyen otros procesos linfoproliferativos que se observan en pacientes con infección por el VIH con mayor frecuencia que en la población general pero cuya incidencia no es lo suficientemente alta, como son el linfoma de Hodgkin (LH), la enfermedad de Castleman multicéntrica, e incluso los linfomas foliculares y los T periféricos². Por otra parte, es bien conocido que el empleo generalizado del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido la incidencia de ciertas infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes infectados por el VIH, entre ellas los linfomas. En esta ponencia se desarrollará la epidemiología, fisiopatología, clínica, el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH en la era del TARGA.

Epidemiología

Globalmente, la incidencia de LH en individuos infectados pero el VIH es 5-15 veces mayor que en la población no inmunodeprimida³, lo que es consistente con la mayor frecuencia de LH observada en otros estados de inmunodepresión. No existe ningún colectivo de riesgo en el que el LH tenga una mayor incidencia. Sin embargo, mientras que en la época del TARGA la incidencia de sarcoma de Kaposi y de linfoma primario del SNC ha disminuido considerablemente y la del resto de LNH también lo ha hecho –aunque en menor grado–, la información sobre el LH es controvertida. De hecho, en diversos estudios se ha constatado que desde 1996 la incidencia de LH ha aumentado, y también se ha demostrado que tal incidencia es mayor en las personas que reciben TARGA que en las que no lo toman^{4,5}. De hecho, en un amplio estudio norteamericano⁶ se observó que, a diferencia de lo que ocurría en los LNH, la incidencia de LH en pacientes infectados por el VIH se incrementaba a medida que mejoraba su estado inmunitario y disminuía progresivamente a medida que descendía la cifra de linfocitos CD4. Ello fue así en todas las variedades del LH, pero fue más marcado en la de esclerosis nodular, de modo que no se observaron casos de dicha variedad en los pacientes más intensamente inmunodeprimidos. En comparación con la población no inmunodeprimida, el mayor riesgo de sufrir LH lo presentaban los pacientes con cifras de linfocitos CD4 entre 225 y 250 × 10⁶/L (15 veces mayor), en contraste con los pacientes con menos de 25 × 10⁶ linfocitos CD4/L, cuyo riesgo era sólo 5 veces mayor. Una posible explicación para este hecho es que las células de Reed-Sternberg (R-S) producen múltiples citocinas y quemoquinas, que influyen en

el microambiente de células T y otras células inflamatorias. Estas células proporcionarían importantes señales para la proliferación y supervivencia de las propias células de R-S. En los pacientes cuya cifra de linfocitos CD4 se restaura con el TARGA esta influencia sería mayor, mientras que su proliferación y supervivencia serían muy bajas en un ambiente con pocos linfocitos CD4, como ocurre en los pacientes que no toman o no responden al TARGA⁶⁻⁸.

Patogenia

No existen evidencias directas ni indirectas de la participación del VIH como agente oncogénico directo en el LH asociado a la infección por el citado retrovirus. En cambio, existen evidencias cada vez más claras de la relación del LH con el virus de Epstein-Barr (VEB). De hecho, esta asociación se ha detectado de forma prácticamente constante en todos los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH (80-100%)^{9,10}, mientras que en los individuos no inmunodeprimidos tal frecuencia es menor (50-60%). El tipo de cepa de VEB también varía según las áreas geográficas. En países desarrollados predomina el tipo 1, mientras que en los subdesarrollados predomina el 2.

Durante la fase latente de la infección por el VEB se expresan de forma constante ARN no codificantes (EBER 1 y 2), cuya función no está del todo aclarada. Además, se expresan las llamadas *proteínas latentes*, productos de genes virales que se pueden detectar me-

dianete inmunohistoquímica. Entre estas proteínas se han caracterizado 6 antígenos nucleares EBNA (1, 2, 3A, 3B, 3C y LP) y 3 proteínas latentes que se ubican en la membrana celular (LMP 1, 2A y 2B). No todos estos productos se expresan de forma constante en los tejidos infectados por el VEB, de tal manera que se producen determinadas combinaciones que se asocian con mayor frecuencia a unas entidades concretas. Se han descrito tres patrones de expresión de productos de latencia del virus. El tipo II (positividad para EBER, EBNA 1, LMP1 y LMP2, negatividad para EBNA2) es característico del LH. Se ha podido comprobar que algunos de los productos de latencia participan en la transformación de los linfocitos mediada por el VEB, aunque no se conocen por completo los mecanismos moleculares que utilizan. El LMP1 juega un papel en la inhibición de la apoptosis. Además, LMP1 y EBNA2 son capaces de estimular de forma indirecta la proliferación celular.

Clínica, diagnóstico y estudio de extensión

En pacientes infectados por el VIH, el LH tiene una presentación clínica algo distinta de la observada en la población no inmunodeprimida. Así, el 80-90% de casos son varones, el 60-80% de pacientes presentan signos B y el 70-80% se hallan en estadios avanzados (III o IV) (Tablas 1 y 2)¹²⁻¹⁹. La afección extraganglionar es frecuente, sobre todo en la médula ósea (35-45%) y el hígado (15-40%), y un 20-25% de pacientes presentan

Tabla 1. Características, tratamiento y seguimiento de 207 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y linfoma de Hodgkin (LH) publicados en ocho estudios retrospectivos en la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)

<i>País (referencia)</i>	<i>Italia¹²</i>	<i>Francia¹³</i>	<i>España¹⁴</i>	<i>España¹⁵</i>	<i>EE UU¹⁶</i>	<i>EE UU¹⁷</i>	<i>EE UU¹⁸</i>	<i>EE UU¹⁹</i>
Pacientes (n)	71	45	46	15	24	23	13	10
Edad mediana (años)	28	30	27	35	34	34	38	38
Estadios III-IV (%)	80	75	89	73	92	74	92	90
Signos B (%)	82	80	83	86	96	70	85	80
Sida previo (%)	16	11	7	20	0	22	46	30
Sin tratamiento	12	1	3	1	0	3	0	0
MOPP ± Rt	22	13	6	4*	11	10	0	2
ABVD ± Rt	5	14	4	2	3	1	0	0
MOPP/ABVD ± Rt	19	14	21	7*	5	2	12	8
Rt	7	3	3	1	0	6	1	0
Otras pautas Qt	6	0	9	1	5	1	0	0
RC (%)	55	79	44	50	63	53	54	57
Mediana supervivencia (meses)	14	20	15	26	15	8	14	NR

*La mecloretamina fue sustituida por ciclofosfamida. MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbina, prednisona; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbicina; Rt: radioterapia; RC: remisión completa; Qt: quimioterapia; NR: no recogido.

Tabla 2. Comparación de las características de los linfomas de Hodgkin (LH) de la cohorte de GESIDA (Grupo de Estudio del sida) asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en función de que recibieran o no tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)

Característica	No TARGA n = 21	TARGA n = 83	Total n = 104	p
Edad [años]	33 (30-38)	37 (33-43)	36 (32-40)	0,007
Sexo masculino**	20 (95,2)	74 (78,7)	94 (90,4)	0,683
Sida previo**	6 (28,6)	30 (36,1)	36 (34,6)	0,613
Linfocitos CD4 [$\times 10^6/L$]*	194 (87-302)	160 (96-306)	163 (95-306)	0,987
Carga viral VIH [copias/mL]**				
· Indetectable	2 (9,5)	24 (28,9)	26 (25,0)	0,000
· Detectable	3 (14,3)	51 (61,4)	54 (51,9)	
· Desconocida	16 (76,2)	8 (9,6)	24 (23,1)	
Variedad histológica**				
· Celularidad mixta	7 (33,3)	34 (41,0)	41 (39,4)	0,240
· Esclerosis nodular	6 (28,6)	22 (26,5)	28 (26,9)	
· Depleción linfocítica	7 (33,3)	12 (14,5)	19 (18,3)	
· No especificada	1 (4,8)	15 (18,1)	16 (15,4)	
ECOG**				
· 0	2 (9,5)	21 (25,6)	23 (22,1)	0,036
· 1	15 (71,4)	32 (39,0)	47 (45,2)	
· 2	1 (4,8)	20 (24,4)	21 (20,2)	
· 3	1 (4,8)	6 (7,3)	7 (6,7)	
· 4	1 (4,8)	3 (3,7)	4 (3,8)	
· 5	1 (4,8)	0	1 (1,0)	
Signos B**	18 (85,7)	60 (72,3)	78 (75,0)	0,266
Estadio (Ann Arbor)**				
· I	1 (4,8)	9 (10,8)	10 (9,6)	0,453
· II	3 (14,3)	20 (24,1)	23 (22,1)	
· III	6 (28,6)	14 (16,9)	20 (19,2)	
· IV	11 (52,4)	40 (48,2)	51 (49,0)	
Infiltración MO**				
· Sí	8 (38,1)	32 (39,0)	40 (41,0)	0,795
· No	10 (47,6)	47 (57,3)	57 (58,8)	
· Desconocida	3	3	6	
Localizaciones extraganglionares**				
· Una o ninguna	13 (61,9)	60 (73,2)	73 (70,2)	0,276
· 2 o más	8 (38,1)	20 (24,4)	28 (26,9)	
· Desconocida	0	3	3	

*Mediana (intervalo intercuartílico); **número (%). ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; MO: médula ósea.

más de dos localizaciones extraganglionares; también se han descrito localizaciones excepcionales, como la cerebral primaria, lingual, cutánea o rectal. Asimismo, la forma de diseminación del LH es diferente en estos pacientes, y así se puede observar afección hepática sin infiltración del bazo, afección pulmonar sin adeno-

patías mediastínicas o afección extraganglionar aislada. El 20-30% de pacientes tienen diagnóstico de sida previo al del LH, aunque la cifra de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico suele ser algo mayor que en los pacientes con LNH, sobre todo los de células grandes.

A diferencia de lo que ocurre con los LNH, existen muy pocos datos sobre la influencia que pueda tener la administración del TARGA sobre las características clinicobiológicas de los LH. En la experiencia recientemente analizada del registro del grupo GESIDA (Grupo de Estudio del Sida) (Tabla 2), que recoge prospectivamente los casos diagnosticados en 15 hospitales españoles con seguimiento activo cada 6 meses, los pacientes que recibían TARGA en el momento del diagnóstico del LH tenían una edad más avanzada, una mayor proporción de pacientes tenían carga viral de VIH indetectable y su estado general tendía a ser mejor. En cambio, no se observaron diferencias significativas en las características clinicobiológicas del LH entre los pacientes que tomaban TARGA y los que no²⁰.

En los individuos infectados por el VIH, el LH presenta una distribución de sus variedades anatomopatológicas diferente de la observada en la población no inmunodeprimida, con un predominio de la variedad de celularidad mixta (30-50%) sobre la de esclerosis nodular (20-30%) y con una proporción más elevada de casos de depleción linfocítica (20%). Como ya se ha comentado, se detecta con mayor frecuencia infección por el VEB (80-100%) que en la población no inmunodeprimida (50-60%).

El estudio de extensión del LH en pacientes con infección por el VIH es básicamente idéntico al que se efectúa en el resto de pacientes con LH (anamnesis, exploración física, hemograma y pruebas bioquímicas, TC torácica, abdominal y pélvica y biopsia de médula ósea). No es necesario el estudio sistemático del líquido cefalorraquídeo en estos pacientes. Sin embargo, dada la alta frecuencia de afección extraganglionar, y en consonancia con las recientes recomendaciones para el estudio de extensión de los linfomas, es probable que sea muy recomendable el empleo de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el estudio de extensión inicial de estos pacientes y probablemente también para evaluar la respuesta precoz al tratamiento. Junto a las maniobras del estudio de extensión propias del LH, debe efectuarse una valoración del estado inmunitario (recuento de linfocitos CD4) y virológico del paciente (determinación de la carga viral de VIH, así como de los marcadores de los virus de la hepatitis B y C).

Pronóstico

Dado que se dispone de pocas series con un número suficiente de enfermos, el pronóstico del LH en pacientes infectados por el VIH no está bien sistematizado. Sin embargo, en este grupo de pacientes los criterios pronósticos utilizados en la población general²² tienen que ser complementados con otros relativos al estado de la infección por el VIH. En nuestro grupo hemos

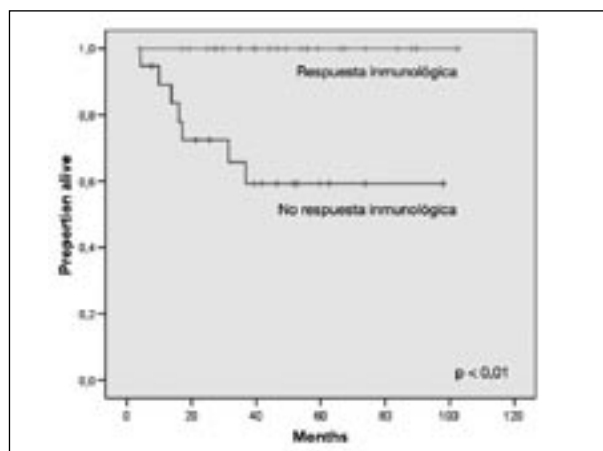


Figura 1. Influencia de la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la supervivencia en una serie de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) asociado a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estadios III y IV tratados con ABVD y TARGA.

podido constatar que este índice también podría resultar de utilidad en los casos con infección por el VIH²³. Idénticos resultados se obtuvieron en una serie italiana en pacientes tratados con la pauta Stanford V²⁴.

La respuesta virológica o inmunológica al TARGA (que constituye un factor pronóstico bien reconocido tanto en los linfomas difusos de células grandes como en el linfoma de Burkitt asociados a la infección por el VIH) tiene también importancia pronóstica en el LH²⁵⁻²⁷. En el estudio del grupo GELCAB (Grup d'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears)²⁵, el TARGA constituyó un factor pronóstico favorable para la obtención de la RC y la supervivencia, y en el del grupo GESIDA el TARGA (junto a un recuento de linfocitos CD4 superior a $100 \times 10^6/L$) también influyó en la RC. Por su parte, en un estudio conjunto de los grupos GELCAB y GESIDA en pacientes en estadios avanzados (III y IV) tratados con ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbicina) la respuesta inmunológica al TARGA influyó favorablemente tanto en la supervivencia global (SG) (Figura 1) como en la libre de eventos (SLE). Idénticos resultados se publicaron en otros dos estudios retrospectivos^{26,27}.

En definitiva, los parámetros del índice pronóstico internacional para el LH en estadios avanzados, la cifra de linfocitos CD4 y la respuesta al TARGA constituyen en la actualidad los principales factores pronósticos en estos pacientes.

Tratamiento

En la época previa al TARGA, con el empleo de las pautas clásicas de tratamiento de la EH (MOPP y sus

Tabla 3. Estudios en pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) asociado a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tratados con quimioterapia y tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)

	Stanford V ⁹	BEACOPP ¹⁰	VEBEP ¹¹	ABVD ³⁵
Pacientes [n]	56	12	28	62
Edad mediana [años (límites)]	38 (28-64)	33 (22-49)	39 (NE)	37 (24-61)
Estadios III-IV [%]	71	92	71	100
Signos B [%]	74	3	NE	89
Linfocitos CD4 [× 10 ⁶ /L: mediana (límites)]	238 (32-1008)	205 (110-1020)	257 (44-589)	129 (5-1209)
Copias VIH [mL: mediana (límites)]	3.400 (60-455.000)	16.846 (0-1.086.398)	9.402 (89-500.000)	14.000 (0-39.000)
Infección VIH conocida [%]	20	25	32	47
TARGA en el diagnóstico	sí	sí	sí (25% pacientes)	sí
G-CSF	sí	sí	NE	20% pacientes
RC [%]	81	100	75	87
Probabilidad SG [% (años)]	51 (3)	NA	86 (2)	76 (5)

Stanford V: doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona; BEACOPP: ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, procarbazona, prednisona, bleomicina y vincristina; VEBEP: epirrubicina, ciclofosfamida, vinorelbina, bleomicina y prednisona; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazona; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; RC: respuesta completa; NE: no especificado; NA: no aplicable.

variantes, MOPP/ABV), la tasa de respuestas completas era del 40-60%, netamente inferior a la conseguida en la población no inmunodeprimida, y la mediana de supervivencia oscilaba entre 8 y 20 meses según las series (Tabla 1). Con frecuencia los pacientes presentaban infecciones oportunistas, a veces de evolución fatal, y a menudo no podía administrarse la intensidad de dosis de quimioterapia planeada. Cabe tener en cuenta que a la inmunodepresión causada por la propia infección por el VIH se sumaba la ocasionada por el propio LH y por su tratamiento. Errante *et al.*²⁸ trataron a 17 pacientes con EBV (epirrubicina, vinblastina y bleomicina); el grupo de pacientes con criterios de mal pronóstico recibió el 50% de la dosis de epirrubicina y vinblastina. El resto de los pacientes recibió dosis completa de citostáticos y todos se trataron con zidovudina. Se consiguieron unas tasas de RC del 20 y 67%, respectivamente. La mediana de SG fue de 11 meses. Con un régimen similar (EBVP) que asociaba epirrubicina, bleomicina, vinblastina y prednisona, junto a zidovudina o didanosina y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) se consiguió la RC en 26 de 35 pacientes (74%). La toxicidad fue moderada. La mediana de SG fue 16 meses y la tasa de recidivas fue del 38%.²⁹ Levine *et al.*³⁰ trataron con ABVD a 21 pacientes con LH en estadio avanzado y con una mediana de linfocitos CD4 de 128 × 10⁶/L; no se administró tratamiento antirretroviral y se empleó G-CSF. Se consiguió RC en 9 pacientes (43%) y la mediana de SG fue de 18 meses.

Aunque, sorprendentemente, en los LH asociados a la infección por el VIH no hay estudios comparati-

vos entre los distintos regímenes de quimioterapia³¹, en la era del TARGA diversos estudios prospectivos han analizado la aplicabilidad y los resultados de las modernas pautas de quimioterapia. Estos regímenes incluyen Stanford V (doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona)³², BEACOPP (ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, procarbazona, prednisona, bleomicina y vincristina)³³ y VEBEP (epirrubicina, ciclofosfamida, vinorelbina, bleomicina y prednisona)³⁴ (Tabla 3). Todos han demostrado ser factibles y eficaces. Spina *et al.* evaluaron el régimen Stanford V³² y, más recientemente, el VEBEP³⁴. El régimen Stanford V comportó una elevada toxicidad hematológica (78% de los pacientes desarrollaron neutropenia de grados 3 o 4), aunque el 69% fueron capaces de completar el tratamiento sin reducción o demora. La SLE y la SG a los 3 años fueron del 76 y 83%, respectivamente. En el ensayo VEBEP los datos preliminares demuestran una alta proporción de RC (75%), con baja tasa de recaída (10%), toxicidad moderada y excelente SG y SLE (86 y 90% a 2 años, respectivamente). Hartmann *et al.*³³ refirieron una pequeña serie de 12 pacientes tratados con el régimen BEACOPP. Se obtuvo la RC en todos los casos y 8 fueron capaces de completar el tratamiento. La toxicidad hematológica fue frecuente (neutropenia de grados 3 o 4 en el 75% de pacientes). Tres de los 12 pacientes fallecieron en el periodo de estudio.

Los grupos GESIDA y GELCAB publicaron recientemente los resultados del tratamiento con ABVD (el considerado como estándar en los pacientes con LH) junto a TARGA en una serie de 62 pacientes con LH en

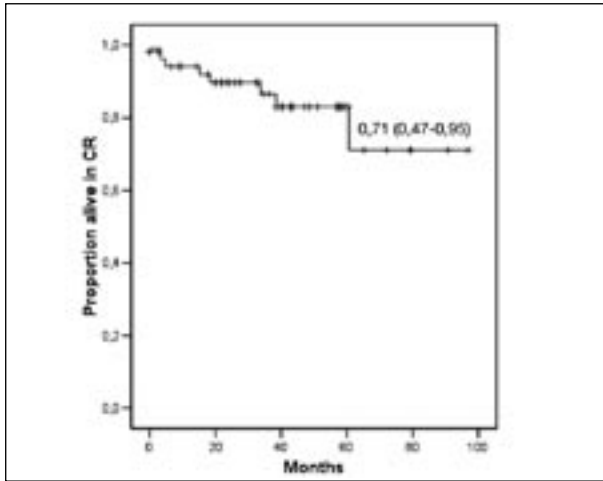


Figura 2. Supervivencia libre de eventos en una serie de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) asociado a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estadios III y IV tratados con ABVD y TARGA.

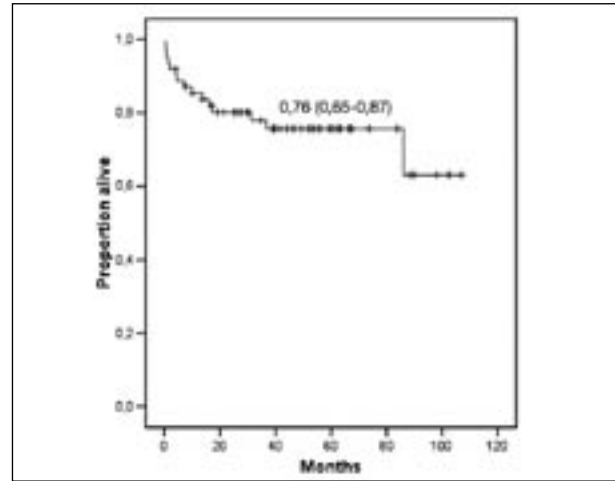


Figura 3. Supervivencia global en una serie de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) asociado a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estadios III y IV tratados con ABVD y TARGA.

estadio avanzado (III y IV)³⁵. El 82% de los pacientes pudieron completar el tratamiento previsto, con necesidad de retrasar los ciclos en un 41% de pacientes. La tasa de RC fue del 87% y únicamente se observaron un 11% de recaídas, con unas probabilidades de SLE (Figura 2) y SG (Figura 3) del 71 y 76%, respectivamente, resultados que son plenamente comparables con los registrados en los estudios mencionados anteriormente (Tabla 3). La respuesta inmunológica al TARGA tuvo un impacto significativo en la SLE y SG. Todo ello indica que en la era del TARGA los pacientes con LH asociado a infección por el VIH pueden tratarse con las mismas pautas que la población no inmunodeprimida, y que tienen la misma eficacia antitumoral.

No debe olvidarse la profilaxis de las infecciones oportunistas. Deben realizarse las profilaxis primarias o secundarias que estén indicadas en función de la cifra de linfocitos CD4 y la historia previa de infecciones oportunistas³⁶. En la práctica resulta aconsejable considerar que el grado de inmunodepresión de los pacientes con linfoma durante la quimioterapia es mayor (en un 30-40%) que el que refleja la cifra de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico del linfoma. Todos los

enfermos deben recibir profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*, preferiblemente con cotrimoxazol, por su eficacia, fácil cumplimiento y seguridad. Ello hace que el tratamiento de estos pacientes deba ser multidisciplinar, con estrecha colaboración entre los hematólogos y los especialistas en infección por el VIH.

El tratamiento de los pacientes con LH asociado a infección por el VIH resistente o en recaída constituye un reto. Sin embargo, a la luz de la información disponible, la quimioterapia de rescate (como ESHAP, DHAP, MINE-ESHAP o similares) seguida de quimioterapia a altas dosis con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autogénico sería el tratamiento de elección en los LH en recaída quimiosensible, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: buen control de la infección por el VIH, buen estado general y ausencia de comorbilidad importante³⁷⁻⁴⁴ (Tabla 4). Es más, los resultados preliminares de un estudio de casos y controles actualmente en curso en la EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) indican que no hay diferencias en cuanto a movilización de progenitores hematopoyéticos, cinética de recuperación hematológica y respuesta al TPH entre los pacientes no infectados con el VIH y que presentan

Tabla 4. Resultados del trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes con linfomas (de Hodgkin y no hodgekinianos) asociados a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Autor (año)	Casos (núm.)	Frecuencia TAPH realizados	RC	Mediana seguimiento	SG
Gabarre (2000)	8	NR	5/8	NR	50% (9 m)
Re (2003)	20	65%	8/16	12 m	55% (9 m)
Krishnan (2005)	20	100%	17/20	32 m	85% (32 m)
Serrano (2005)	14	79%	8/14	30 m	71% (21 m)

TAPH: trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos; NR: no referido; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global.

LH⁴⁵. Con todo, en estos pacientes deben extremarse los cuidados durante el TPH, ya que la toxicidad ligada al procedimiento es algo mayor en los pacientes infectados por el VIH, y administrar concomitantemente el TARGA durante y después del mismo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte con las becas P-EF-06 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia, 021210 de la Fundación La Marató de TV3 y 36606/06 del FIPSE.

Los autores desean expresar su agradecimiento a los miembros de los grupos GESIDA, GELCAB y PETHEMA por su colaboración en los estudios multicéntricos. A.P. Balsalobre, D. Serrano y J.L. Díez por ceder los resultados preliminares del estudio de casos y controles de TPH autogénico en pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH.

Bibliografía

- Soler M, de Sanjosé S, Ribera JM, Dal Maso L, Casabona J. Epidemiology of AIDS-associated malignancies. *AIDS Rev* 2001; 3: 44-51.
- Centers for Disease Control and Prevention 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1-19.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, for the AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285: 1736-45.
- Herida A, Mary-Krause M, Kaphan R, Adranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3447-53.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Irigoien P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States (1980-2002). *AIDS* 2006; 20: 1645-54.
- Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA, for the HIV/AIDS Cancer Match Study. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; 108: 3786-91.
- Levine AM. Hodgkin's lymphoma: to the HAART of the matter. *Blood* 2006; 108: 3630.
- Gloghini A, Carbone A. Why would the incidence of HIV-associated Hodgkin lymphoma increase in the setting of improved immunity? *Int J Cancer* 2007 15; 120: 2753-4.
- Dolcetti R, Boiocchi M, Gloghini A, Carbone A. Pathogenetic and histogenetic features of HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1276-87.
- Ambinder RF. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferations in the AIDS setting. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1209-16.
- Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005; 130: 662-70.
- Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serrano D, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1758-67.
- Levy R, Colonna P, Tourani JM, Gastaut JA, Brice P, Raphael M, et al. Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease: report of 45 cases from the French registry of HIV-associated tumors. *Leuk & Lymphoma* 1995; 16: 451-6.
- Rubio R; for the Cooperative study Group of malignancies associated with human immunodeficiency virus infection of Madrid. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. *Cancer* 1994; 13: 1758-67.
- Navarro JT, Ribera JM, Grau J, Frías C, Vaquero M, Sirera G, et al. Enfermedad de Hodgkin en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 15 casos. *Med Clin (Barc)* 2000; 11: 19-21.
- Ree HJ, Strauchen JA, Khan AA. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. Clinicopathologic studies of 24 cases and preponderance of mixed cellularity type characterized by the occurrence of fibrohistiocytoid stromal cells. *Cancer* 1991; 67: 1614-21.
- Ames ED, Conjalka MS, Goldberg AF, Hirschman R, Jain S, Distenfeld A, et al. Hodgkin's disease and AIDS. Twenty-three new cases and a review of the literature. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 343-56.
- Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, Burke JS, Dugan M, Wernz J, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med* 1988; 108: 744-53.
- Lowenthal DA, Straus DI, Campbell SW, Gold JW, Clarkson BD, Koziner B, et al. AIDS-related lymphoid neoplasia. The Memorial Hospital experience. *Cancer* 1988; 61: 2325-37.
- Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio T, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and Outcome of AIDS-Related Hodgkin's Lymphoma before and after the Introduction of HAART (submitted). Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14.
- Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Vaquero M, Grau J, Feliu E. Usefulness of the prognostic score for advanced Hodgkin's disease in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 325-6.
- Spina M, Re A, Vaccher E, Gabarre J, Tirelli U. High international prognostic score predicts a worse outcome for patients with Hodgkin's disease and HIV infection: results of a prospective study with Stanford V regimen. *Ann Oncol* 2003; 14: 655-6.
- Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, López-Guillermo A, Sureda A, Abellá E, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002; 16: 1973-6.
- Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 125: 455-62.
- Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrétte MG, Mortier E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 81-7.
- Errante D, Tirelli U, Gastaldi R, Milo D, Nosiri AM, Rossi G, et al. Combined antineoplastic and antiretroviral therapy for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. A prospective study of 17 patients. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Cancer* 1994; 73: 437-44.
- Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, Rossi G, Nosari AM, Gisselbrecht C, et al. Hodgkin disease in 35 patients with HIV infection: An experience with epirubicin, bleomycin, vin-

- blastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol* 1999; 10: 189-95.
30. Levine AM, Li P, Cheung T, Tulpule A, Von Roenn J, Nathwani BN, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 444-50.
 31. Marti-Carvajal A, Cardona A, Rodríguez M. Interventions for treating AIDS-associated Hodgkin's lymphoma in treatment-naïve adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD006149.
 32. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Chiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002; 100: 1984-88.
 33. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wöhrmann A, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003; 14: 1562-9.
 34. Spina M, Rossi G, Antinori A, Allione B, Fasan M, Rizzardini G, et al. VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with HD and HIV Infection (HD-HIV) [abstract]. *Blood* 2005; 106: 100a.
 35. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. Results of the treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 191-8.
 36. Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Díaz-Mediavilla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 225-36.
 37. Campbell P, Liand H, Gibson J, Joshua D. Syngeneic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol* 1999; 105: 795-8.
 38. Gabarre J, Leblond V, Sutton L, et al. Autologous bone marrow transplantation in relapsed HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 1195-7.
 39. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000; 355: 1071-2.
 40. D Serrano, R Carrión, P Balsalobre, Miralles P, Berenguer J, Bruno I, et al. Treatment of HIV-associated lymphoma patients receiving highly active antiretroviral therapy with autologous stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2005; 33: 487-94.
 41. Krishnan A, Molina A, Zaia J, Nademanee A, Kogut N, Rosenthal J, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood* 2001; 98: 3857-9.
 42. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4423-7.
 43. Krishnan A, Molina A, Zaia J, Smith D, Vasquez D, Kogut N, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005; 105: 874-8.
 44. Gabarre J, Marcellin AG, Azar N, Hoquet S, Levy V, Levy Y, et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica* 2004; 89: 1100-8.
 45. Balsalobre P, Serrano D, Carrión R, Anguita J, Miralles P, Berenguer J, et al. Autologous stem cell transplant (ASCT)

in HIV-1 positive (HIV+) Hodgkin lymphoma (HL) Patients in the HAART Era: are clinical results comparable to those in HIV-1 negative (HIV-) HL patients? *Blood* 2006; 106: 458b.

COMPLICACIONES VIRALES DEL TPH. CUATRO CUESTIONES CLAVE SOBRE INFECCIÓN POR CMV

R. DE LA CÁMARA

Servicio de Hematología.

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Introducción

Se revisan a continuación cuatro cuestiones clave en relación con el citomegalovirus (CMV) y el trasplante de progenitores hematopoyéticos brevemente (TPH) (Tabla 1). Las dos primeras, centradas en la prevención de la enfermedad por CMV, son eminentemente prácticas e intentan clarificar cuál es la aproximación actual a este problema. Las dos últimas tratan temas pendientes de resolver (los efectos indirectos del CMV), o en estudio (fármacos orales anti-CMV en el TPH) que son de actualidad. Las recomendaciones se gradúan de acuerdo con la clasificación de los CDC (Tabla 2). Al hablar de TPH se refiere al alogénico, salvo que se mencione expresamente otra cosa.

El CMV es la infección oportunista más representativa del TPH. Fue durante muchos años la primera causa de mortalidad infecciosa del TPH. Uno de cada 5 pacientes moría como consecuencia de enfermedad por este virus. Actualmente la mortalidad directa atribuida al CMV está en torno al 2%, lo que contrasta con el 15-20% de hace unos años. Conviene destacar que este avance se ha conseguido fundamentalmente mediante la aplicación de distintas estrategias de prevención para el desarrollo de enfermedad por CMV y no por las mejoras en el tratamiento de la enfermedad establecida. De hecho, en los últimos 15 años, no se han producido avances significativos en el tratamiento de la enfermedad establecida por CMV. La mortalidad de la neumonitis, la principal enfermedad por este virus en el TPH, continúa estando en torno al 50%. El CMV es un modelo de infección sin tratamiento satisfactorio una vez está establecida la enfermedad, pero frente al que se han desarrollado estrategias exitosas de prevención. La prevención de la enfermedad por CMV es, por tanto, un pilar básico en cualquier programa de TPH alogénico. Por ello, dos de las cuestiones clave que se revisarán aquí tienen la prevención como tema central.

Tabla 1. Cuestiones clave sobre CMV en el TPH

1	En los TPH con donante y receptor seronegativos para CMV, ¿cuál es la mejor forma de prevenir el CMV: el empleo de hemoderivados CMV seronegativos, o productos no testados y filtrados?
2	En los TPH con paciente seropositivo para CMV, ¿cuál es la mejor estrategia de prevención: la profilaxis con antivirales de alta potencia frente al CMV o el tratamiento anticipado?
3	¿Qué son los denominados efectos indirectos del CMV y qué impacto tienen en el curso del TPH?
4	¿Disponemos de fármacos orales anti-CMV para pacientes con TPH?

Tabla 2. Clasificación del Center for Disease Control (CDC) para el grado y solidez de las recomendaciones

A) Sistema de clasificación para determinar la fuerza o solidez de la recomendación CDC*

Categoría	Definición	Recomendación
A	Marcada evidencia de su eficacia y beneficio clínico sustancial	Fuertemente recomendado
B	Marcada o moderada evidencia de su eficacia, pero beneficio clínico limitado	Generalmente recomendado
C	Evidencia insuficiente de su eficacia; o su eficacia no supera sus posibles consecuencias adversas	Opcional
D	Moderada evidencia en contra de su eficacia o por sus efectos adversos	Generalmente no recomendado
E	Marcada evidencia en contra de su eficacia o por sus efectos adversos	Nunca recomendado

B) Sistema de clasificación para determinar la calidad de la recomendación

Categoría	Definición
I	Evidencia basada en al menos un ensayo controlado-aleatorizado correctamente realizado
II	Evidencia basada en al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización; en estudios de cohortes o de casos y controles (preferiblemente de más de un centro); en múltiples series temporales; o en resultados dramáticos (muy evidentes) de estudios no controlados
III	Evidencia basada en opiniones de autoridades prestigiosas, basadas a su vez en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

*Adaptada de "Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients". Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49 (RR-10): 1-125.

Todos los tratamientos antivirales disponibles actualmente en la clínica para las infecciones herpéticas son viroestáticos, y actúan interfiriendo la replicación viral inhibiendo la síntesis de ADN del virus. Se consideran antivirales de alta potencia frente al CMV al ganciclovir, foscarnet y cidofovir, todos ellos de administración intravenosa. Antivirales de baja potencia frente al CMV son el aciclovir y similares (valaciclovir). Los fármacos más empleados en el TPH, el ganciclovir y foscarnet, datan de hace más de una década. En concreto, el ganciclovir está disponible desde 1989 y el foscarnet desde 1991. El cidofovir está disponible en nuestro país desde 1997. El valganciclovir, la última incorporación en el arsenal anti-CMV, está disponible desde el 2001, aunque no está autorizado para pacientes con TPH. La disponibilidad de fármacos orales anti-CMV no sólo haría más sencillo el tratamiento de las infecciones por CMV, en particular en aquellos pacientes con infecciones tardías en los que muchos ya no llevan un catéter, sino que permitiría profilaxis prolongadas difíciles de realizar con fármacos intravenosos. El incremento en la infección y enfermedad tardía por CMV (> día +100 post-TPH) que ha tenido lugar

en los últimos 10 años^{1,2} hace que ahora sea más necesario disponer de potentes antivirales orales. Por ello, una de las cuestiones clave que se comentarán será la situación actual de fármacos orales anti-CMV.

Un aspecto de interés actual de diversas infecciones víricas, y del CMV en particular, es el desarrollo de los denominados *efectos indirectos*. Estos efectos consisten en la asociación de diversos eventos, incluidos la mortalidad, con la seropositividad y/o desarrollo de infección por el virus, pero no con el desarrollo de enfermedad por este virus. El impacto de estos efectos indirectos en cuanto a morbilidad puede ser claramente superior a la mortalidad ocasionada por el virus de forma directa.

Primera cuestión

En los TPH con donante y receptor seronegativos para CMV, ¿cuál es la mejor forma de prevenir el CMV: el empleo de hemoderivados CMV seronegativos, o el de productos no testados leucodepletados?

En los TPH con donante y receptor seronegativos para CMV es obligado realizar una política transfusional con hemoderivados CMV seronegativos o no testados para CMV pero leucodepletados (con ≥ 3 log de reducción). Así queda claramente expresado en las últimas recomendaciones del EBMT para el manejo del CMV en el TPH³, donde esta política transfusional recibe la calificación *AI*, la máxima posible (Tabla 2). En estas guías europeas, ambas estrategias (sangre seronegativa y sangre leucodepletada) se consideran igualmente eficaces, y reciben el mismo grado de recomendación: *AI*³. Estas estrategias transfusionales han eliminado casi completamente la infección y enfermedad por CMV en este grupo de pacientes. Esto supone un enorme avance si tenemos en cuenta que, sin estas medidas, la incidencia de infección y enfermedad en esta población eran del 30-50% y del 15-40% respectivamente.

Disponemos de un metaanálisis⁴ y de 10 estudios (todos ellos revisados en el metaanálisis) que evalúan estas estrategias en la prevención de la transmisión del CMV en receptores de TPH seronegativos para CMV. Empleando sangre CMV seronegativa, la infección por CMV ocurrió en el 1,63% de 674 pacientes trasplantados incluidos en 6 estudios⁴, lo que supone un 91,4% de reducción en el riesgo de infección⁴. Empleando sangre leucodepletada, la infección por CMV ocurrió en el 3% de 697 trasplantados incluidos en 7 estudios⁴. Hay tres estudios en receptores de TPH que han comparado la sangre CMV seronegativa frente a sangre no testada leucodepletada⁵⁻⁷. El metaanálisis de estos ensayos mostró que la hemoterapia con productos seronegativos era más eficaz en la disminución del riesgo de infección por CMV que la leucodeplección. El empleo de hemoderivados seronegativos se asoció con una reducción del 58% en el riesgo de infección comparado con la sangre leucodepletada (OR: 0,42; IC 95%: 0,22-0,79; $p < 0,05$)⁴. Aunque el riesgo de infección parece algo mayor con la sangre leucodepletada, el riesgo de enfermedad es muy bajo con cualquiera de ambas estrategias transfusionales, sin diferencias significativas al evaluar los estudios según su objetivo primario. Esto, no obstante, ha sido motivo de polémica⁸, ya que en el estudio aleatorizado más extenso realizado⁵, al analizar los objetivos secundarios sí se encontró una mayor incidencia de enfermedad por CMV en los receptores de productos leucodepletados (2,4% vs. 0%; $p < 0,03$). Este hecho no tuvo impacto en la supervivencia (82% en leucodepletados vs. 79% en receptores de hemoterapia negativa). Además, hoy día, las estrategias de tratamiento anticipado basadas en antigenemia o PCR, consiguen que la incidencia de enfermedad sea muy baja para los casos que finalmente desarrollen infección. Así queda demostrado en el estudio más reciente del grupo de Seattle⁶, donde sólo 1 paciente de 807 desarrolló enfermedad no fatal por CMV, resuelta con tratamiento.

En muchos países europeos, incluidos España, se emplea la leucodeplección universal de la sangre. Un problema adicional es saber si el escrutinio de los donantes para CMV añade beneficio o no a la leucodeplección universal. Esta pregunta no tiene respuesta, ya que no existe ningún estudio que haya investigado este aspecto. Además, es altamente improbable que este estudio se llegue a realizar dado el bajo riesgo de infección con sangre leucodepletada (2,5-3%) y el enorme número de pacientes que se requeriría para poder mostrar alguna diferencia, si es que existe. Para conseguir disminuir la frecuencia de infección del 2,5 al 1,5%, se requeriría un estudio con más de 6.500 pacientes⁴, lo que es varias veces el número total de pacientes de todos los estudios realizados hasta ahora.

La polémica de qué método es mejor queda evidenciada por las distintas recomendaciones que dos paneles de expertos realizaron al mismo tiempo, basándose en la misma información. La conferencia de consenso canadiense^{9,10} no pudo concluir que una técnica fuera mejor que otra señalando, además, que se desconoce si la sangre seronegativa añade algún beneficio a la sangre con leucodeplección¹⁰. Distinto fue el resultado al que llegó un panel de expertos americano¹¹, concluyendo que ambas técnicas eran equivalentes en eficacia.

Si empleamos sangre con leucodeplección, ¿cuánta reducción se requiere para considerar a un hemoderivado como seguro para no transmitir CMV? La cifra exacta no se conoce. Las reducciones en la cifra de leucocitos de 1-2 log han dado resultados insatisfactorios o discrepantes. La reducción en ≥ 3 log se asocia a un efecto claro⁴. De forma operativa, se emplea el criterio de la AABB de producto "CMV seguro", que requiere un conteo de leucocitos residuales $< 5 \times 10^6$ por unidad de hematíes, unidad de plaquetoféresis o *pool* de 6 unidades de plaquetas. Experiencias recientes en modelos animales soportan este punto de corte para catalogar a un producto como CMV seguro¹².

En resumen, podemos concluir que:

1. Ambas estrategias (hemoderivados CMV seronegativos, y hemoderivados no testados leucodepletados con > 3 log) se asocian a incidencias muy bajas de transmisión de CMV, y deben aplicarse en todos los pacientes CMV seronegativos con donante CMV seronegativo (recomendación *AI*)³.
2. La hemoterapia CMV seronegativa es más eficaz que la hemoterapia leucodepletada para prevenir la transmisión (BI) pero no para prevenir la enfermedad por CMV.
3. En todos los alogénicos, incluidos los seronegativos con donante seronegativo, se debe monitorizar el CMV en sangre con antigenemia o detección de ADN o ARN (*AI*)³, y tratar de forma anticipada si se detecta infección (*AI*)³. Esto evitará la mayor parte de casos de enfermedad por CMV en aquellos pacientes que finalmente se infecten.

4. Si se utiliza leucodepleción universal, se desconoce si realizar además escrutinio de la sangre para CMV añade o no algún beneficio en lo que respecta a la prevención de la transmisión del CMV.

Segunda cuestión

En los TPH con paciente seropositivo para CMV, ¿cuál es la mejor estrategia de prevención: la profilaxis con antivirales de alta potencia frente al CMV o el tratamiento anticipado?

En este grupo de pacientes, el objetivo de la prevención del CMV se centra en la prevención de la enfermedad más que la infección. Ambas estrategias tienen una eficacia (medida por la disminución de la incidencia de enfermedad por CMV) y supervivencia similares, aunque difieren en toxicidad (más infecciones fúngicas con profilaxis), cantidad de ganciclovir empleado (más en profilaxis) y en el momento de aparición de la enfermedad por CMV (más tardío en profilaxis)¹³ así como en la alteración de la reconstitución inmunológica. El ganciclovir es mielosupresor (produce neutropenia severa con frecuencia, $\geq 30\%$) e inmunosupresor (disminuye la respuesta de células NK, linfocitos y macrófagos alveolares), y cuando se administra de forma profiláctica retrasa la reconstitución inmunológica frente al CMV¹⁴. La neutropenia asociada a ganciclovir es un factor de riesgo independiente para mortalidad (RR: 2,0)¹⁵. El ganciclovir dobla la incidencia de neutropenia comparada con los pacientes que no lo reciben. Finalmente, el uso profiláctico del ganciclovir no ha mejorado la supervivencia de los pacientes. Todo esto hace que el ganciclovir no tenga un buen perfil para ser empleado en profilaxis, favoreciendo su uso para el tratamiento anticipado. Es posible que nuevos antivirales con un perfil toxicológico más favorable puedan modificar esta situación (v. *infra*, maribavir).

Según las recomendaciones del EBMT, la estrategia de prevención del CMV recomendada para la mayoría de los TPH alogénicos es el tratamiento anticipado (*pre-emptive treatment*) (AI)³ basada en la detección de la infección en sangre mediante antigenemia o detección de ADN o ARN del CMV (AI)³. La profilaxis con ganciclovir se considera otra posibilidad en pacientes de alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV (AI)³. En las guías americanas¹⁶ se recomienda la estrategia de tratamiento anticipado para los pacientes seronegativos a CMV con donante seropositivo en vez de la profilaxis con ganciclovir.

El empleo de ganciclovir profiláctico no elimina la necesidad de monitorización viral para el CMV. Así queda claramente reflejado en la guías europeas donde se especifica que el paciente que recibe ganciclovir pro-

filáctico debe ser monitorizado de la misma forma que el resto de pacientes que no reciben profilaxis (AI)³.

En resumen, podemos concluir que, en los TPH alogénicos en paciente seropositivo para CMV (o negativo con donante seropositivo), para la prevención del CMV:

- La estrategia de tratamiento anticipado es de preferencia para la mayoría de los trasplantes (AI).
- Es aconsejable reservar el empleo de ganciclovir profiláctico para pacientes de elevado riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV, como por ejemplo los trasplantes haploidénticos realizados con depleción linfocítica masiva y pacientes con enfermedad por CMV pretrasplante¹⁷, entre otros.

Tercera cuestión

¿Qué son los denominados efectos indirectos del CMV y qué impacto tienen en el curso del TPH?

La mejor prevención de la enfermedad por CMV, al disminuir marcadamente la mortalidad directamente atribuible al virus, ha permitido recientemente, a partir del año 2000, poner de manifiesto los efectos indirectos asociados al CMV en el TPH. Los efectos inmunomoduladores del CMV y otros herpesvirus es un tema de gran interés, no sólo en el TPH sino también en los trasplantes de órgano sólido (TOS)^{39,40}. Entre estos efectos indirectos están el aumento de la enfermedad injerto contra el huésped (EICH), mortalidad relacionada con el tratamiento, peor supervivencia, y mayor mortalidad por bacteriemias e infecciones fúngicas tanto en el TPH de donante no relacionado como familiar, en este último caso realizado con depleción de células T del inóculo trasplantado⁴¹. El efecto adverso de la seropositividad al CMV en la supervivencia se ha observado también en trasplantes de sangre de cordón umbilical^{42,43}. El uso del ganciclovir profiláctico o en forma de tratamiento precoz de la infección no disminuye este exceso de mortalidad en los pacientes CMV seropositivos. De esta forma, al sumar la mortalidad atribuida directamente a enfermedad por CMV a la producida por estos efectos indirectos resulta que el CMV sigue siendo responsable de un elevado porcentaje de muertes, no muy distinto del que teníamos hace dos décadas. Estos datos aumentan el interés por estudios realizados hace más de una década con antivirales poco tóxicos (en particular, no mielosupresores) como el aciclovir/valaciclovir para la profilaxis del CMV^{44,45}, que, pese a no disminuir la incidencia de enfermedad por CMV, sí aumentaba la supervivencia de los pacientes. Es en este contexto donde tiene interés el empleo profiláctico del maribavir, un nuevo antiviral con un perfil favorable en cuanto a efectos adversos se refiere (ver *infra*). Es probable que antivirales como el maribavir lleguen a demostrar y cuantificar más claramente

Tabla 3 Antivirales orales activos frente a CMV

Antiviral (marca comercial)	Indicaciones	Situación en TPH
Valganciclovir (Valcyte®)	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de retinitis por CMV en pacientes con sida Profilaxis del CMV en trasplantes de órgano sólido, cuando el paciente es CMV seronegativo y el donante seropositivo 	Estudios fase II realizados o en marcha. Estudios fases III en profilaxis en marcha; ningún fase III en tratamiento anticipado
Maribavir (—)	<ul style="list-style-type: none"> Experimental, infecciones por CMV 	Estudio fase III en profilaxis en marcha
Leflunomida (Arava®)	<ul style="list-style-type: none"> Como inmunosupresor en artritis psoriásica y artritis reumatoide No tiene indicación como antiviral 	Experiencia limitados a casos esporádicos de infección por CMV (más experiencia en trasplante órgano sólido)

los efectos inmunosupresores del CMV y de otros herpesvirus del grupo beta. Todo esto impactaría de lleno en el objetivo principal de las estrategias de prevención del CMV, que, como se ha comentado previamente, se centran actualmente en la prevención de la enfermedad más que la infección. Pasaríamos de esta forma de una estrategia que intentaba prevenir prioritariamente la enfermedad a otra en la que lo que lo prioritario sería prevenir la infección.

Cuarta cuestión

¿Disponemos de fármacos orales anti-CMV para pacientes con TPH?

Si nos referimos a fármacos con indicación registrada para la prevención o el tratamiento del CMV en pacientes con TPH, la respuesta es no. De esta forma, si nos ceñimos a las indicaciones aceptadas en su ficha técnica, toda infección o enfermedad por CMV en pacientes con TPH debe tratarse necesariamente con fármacos intravenosos. En cambio, sí que existen fármacos registrados en otras poblaciones de pacientes, bien para CMV (valganciclovir) o con otras indicaciones (leflunomida), y fármacos en desarrollo (maribavir) que son de interés en la actualidad (Tabla 3).

El ganciclovir tiene una mala biodisponibilidad oral (5%). Este problema se solucionó con el desarrollo del valganciclovir, el éster L-valílico (profármaco) del ganciclovir¹⁸. El valganciclovir es un profármaco oral del ganciclovir que tiene una buena biodisponibilidad (60%) en pacientes con sida y trasplante de órgano sólido, lo que es 10 veces superior a lo que se obtiene con ganciclovir oral. Tras su administración oral se convierte por hidrólisis, por la acción de esterasas intestinales y hepáticas, en ganciclovir. El valganciclovir, por tanto, no es más que una nueva formulación para conseguir en sangre niveles adecuados de ganciclovir. Sus indicaciones registradas (Tabla 3) no incluyen ningún uso en pacientes receptores de

TPH. La experiencia publicada en pacientes con TPH es bastante restringida, y se limita a dos estudios farmacocinéticos con 70 pacientes^{19,20} y 3 estudios que evalúan su eficacia, con un total de 47 pacientes²¹⁻²³. No existe ninguno en fase III en tratamiento anticipado publicado ni en curso en receptores de TPH. Esto contrasta con su frecuente uso en la práctica clínica para esta indicación. De hecho, hay unidades de TPH donde el valganciclovir ha reemplazado al ganciclovir intravenoso en la práctica totalidad de los casos de tratamiento anticipado. Esto se refleja en continuas comunicaciones a congresos, en general recogiendo experiencias retrospectivas y no comparativas en un número corto de pacientes. En cambio, sí hay varios estudios en fase III en profilaxis con valganciclovir. Por los estudios farmacocinéticos realizados en sida y TOS, sabemos que una dosis de valganciclovir oral de 900 mg/24 h obtiene unos niveles en sangre (medidos como niveles del área bajo la curva, AUC) similares a los obtenidos con ganciclovir intravenoso a 5 mg/kg/24 h. Una dosis oral de valganciclovir de 900 mg/12 h es equivalente a ganciclovir i.v. 5 mg/kg/12 h. En receptores de TPH sabemos que el valganciclovir tiene una magnífica biodisponibilidad oral (75%), superior a la encontrada en pacientes con sida y TOS (60%). Es más, en el TPH el valganciclovir obtiene unos niveles de ganciclovir en sangre superiores a los que obtenemos con la administración de dosis convencionales de ganciclovir intravenoso. Los niveles del AUC obtenidos con el valganciclovir son un 35% superiores a los que obtenemos con la administración intravenosa de ganciclovir¹⁹. Esto ocurre incluso en pacientes con EICH intestinal en grado I-II y puede tener impacto en el desarrollo de efectos tóxicos, sobre todo mielosupresión. Además, la presentación actual de valganciclovir (comprimidos de 450 mg) y la posología fija (900 mg/12 h en inducción y 900 mg/24 h para mantenimiento) hacen que su administración a pacientes de bajo peso induzca dudas sobre su posible sobredosificación. El desarrollo de una solución de valganciclovir podría corregir estos problemas.

Las estrategias de tratamiento precoz de la infección o el empleo profiláctico de antivirales consiguen prevenir eficazmente la enfermedad en los 100 primeros días postrasplante. El problema es que no resulta fácil realizar una vigilancia semanal o bisemanal ni administrar ganciclovir por vía intravenosa de forma prolongada durante meses. La enfermedad tardía tiene una mediana de presentación de 160-180 días postrasplante (comparada con 55 días de la presentación clásica), con una mortalidad elevada y similar a la de la enfermedad precoz. Una de las posibilidades para su prevención sería la administración de un antiviral efectivo por vía oral iniciándolo en torno al día 80-100. Esto es justamente el estudio en fase III frente a placebo que se está llevando a cabo con el valganciclovir en varios centros americanos (ClinicalTrials.gov identifier: *NCT00016068*). Se ha terminado el reclutamiento de los 184 pacientes previstos y estamos a la espera de conocer los resultados de este interesante estudio.

En resumen, el valganciclovir ha demostrado una magnífica biodisponibilidad oral en pacientes con TPH (75%), obteniendo niveles del AUC superiores a los que se obtienen con la administración intravenosa de ganciclovir. La evidencia de su seguridad en TPH es limitada y requiere más estudios. La posología y toxicidad del valganciclovir en el TPH es un tema no resuelto todavía. Cabe destacar en este sentido que el grupo PETHEMA está llevando a cabo un ensayo en fase II que incluirá 130 pacientes para evaluar la eficacia y seguridad del valganciclovir en el tratamiento anticipado de la infección por CMV en el TPH.

El maribavir es uno nuevo antiviral²⁴ que presenta unas características muy interesantes de cara al TPH. Es un fármaco oral, con un espectro de actividad limitado al CMV y al virus de Epstein-Barr. Presenta un mecanismo de acción, inhibición de la UL97 del CMV, distinto al de todos los demás fármacos intravenosos disponibles actualmente para el CMV, por lo que no presentan resistencia cruzada con ellos. Además no es mielotóxico y tiene un perfil de efectos adversos muy favorable. Los efectos adversos más frecuentes son alteración del sabor y cefalea. Todas estas características hacen del maribavir un agente de gran interés para diversos campos del TPH, en particular la profilaxis del CMV. Es justamente en esta área donde más avanzado está su desarrollo. Recientemente se comunicó un ensayo aleatorizado, doble ciego comparado con placebo, de maribavir en la profilaxis del CMV en TPH²⁵. En 111 pacientes CMV seropositivos, receptores de TPH alogénico, el maribavir mostró ser bien tolerado, sin casos de mielosupresión, y eficaz en la prevención del desarrollo de infección comparado con placebo. En base a este estudio está en curso un ensayo en fase III de maribavir profiláctico en TPH (ClinicalTrials.gov identifier: *NCT00411645*).

La leflunomida es un agente inmunosupresor autorizado para el tratamiento de diversos procesos reumatólogicos (Tabla 3). Al igual que ocurre con otros inmunosupresores (sirolimus y mofetilo micofenolato, por ejemplo), la leflunomida es una molécula bifuncional: por una parte, se trata de un agente inmunosupresor y, por otra, actúa con actividad antimicrobiana, en este caso antiviral²⁶. La leflunomida ha mostrado actividad frente al CMV, herpes simple²⁷ y virus BK²⁸. Tiene otra ventaja añadida: su bajo precio, un aspecto especialmente importante para países con escasos recursos económicos pero que realizan trasplantes. Centrándonos en el CMV, hay varias publicaciones que sugieren que este fármaco es activo en el tratamiento de casos de enfermedad sintomática por CMV en TOS²⁹⁻³¹ y TPH^{32,33}, incluso en casos que venían mostrando resistencia a los antivirales anti-CMV convencionales. También se ha informado de un caso donde la leflunomida no fue eficaz³⁴. La experiencia es escasa y la eficacia de este agente, aunque interesante, debe considerarse como preliminar. Su mecanismo de acción es diferente de la de los antivirales en uso frente al CMV (inhibición de la síntesis de ADN del CMV), y consiste en la inhibición del ensamblaje del virus al impedir la adquisición del tegumento por la nucleocápside³⁵. Por esta razón parece no mostrar resistencia cruzada con otros antivirales. Puede ser una opción ante casos de CMV resistentes.

Hay otros compuestos que, aunque inicialmente desarrollados para otros fines, se están investigando como agentes orales eficaces frente al CMV. Es el caso del artesunato, un fármaco antimalárico de amplio uso, bien tolerado y de bajo coste. *In vitro* y en modelos animales, el artesunato ha mostrado actividad frente al CMV^{36,37}. En el último congreso del EBMT 2007 se ha comunicado la respuesta de un caso a artesunato tras fracaso a foscarnet, cidofovir y ganciclovir³⁸. Está en curso un ensayo para evaluar la eficacia del artesunato en el tratamiento anticipado del CMV en 20 pacientes con TPH alogénico (ClinicalTrials.gov identifier: *NCT00284687*).

Existen otros compuestos orales en fases menos avanzadas de desarrollo como el tomeglovir⁴⁶ y las formulaciones orales de cidofovir⁴⁷. Un aspecto relacionado, poco estudiado, es el impacto de los fármacos inmunosupresores empleados para prevenir la EICH en el desarrollo de infecciones en general y por CMV en particular. En este sentido, se ha comunicado recientemente como la profilaxis con sirolimus tiene gran impacto en la incidencia de infecciones por CMV en el TPH alogénico⁴⁸, lo que una vez más viene a demostrar que algunos inmunosupresores se comportan biológicamente como moléculas bifuncionales asociadas con potentes efectos antimicrobianos. Todo esto abre nuevas incógnitas y nuevos caminos. Sería el tema para otra cuestión clave del CMV en el trasplante.

Bibliografía

1. Nguyen Q, Champlin R, Giral S, Rolston K, Raad I, Jacobson K, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients Clin Infect Dis 1999; 28: 618-23.
2. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. Blood 2003; 101: 407-14.
3. Ljungman P, Reusser P, de la Camara R, Einsele H, Engelhard D, Ribaud P, et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 1075-81.
4. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. Transfus Med Rev 2005; 19: 181-99.
5. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. Blood 1995; 86: 3598-603.
6. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. Blood 2003; 101: 4195-200.
7. Pamphilon DH, Foot AB, Adeodu A, Cornish JM, Marks DI, Oakhill A. Prophylaxis and prevention of CMV infection in BM allograft recipients: leukodepleted platelets are equivalent to those from CMV-seronegative donors. Bone Marrow Transplant 1999; 23 (Suppl 1): S66 (abstract 215).
8. Landaw EM, Kanter M, Petz LD. Safety of filtered leukocyte-reduced blood products for prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection. Blood 1996; 87: 4910.
9. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. Transfus Med Rev 2001; 15: 1-20.
10. Laupacis A, Brown J, Costello B, Delage G, Freedman J, Hume H, et al. Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. Transfusion 2001; 41: 560-9.
11. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. Transfusion 2001; 41: 1310-9.
12. Roback JD, Su L, Zimring JC, Hillyer CD. Transfusion-transmitted cytomegalovirus: lessons from a murine model. Transfus Med Rev 2007; 21: 26-36.
13. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. Blood 1996; 88: 4063-71.
14. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. Blood 1994; 83: 1971-9.
15. Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. Blood 1997; 90: 2502-8.
16. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49 (RR-10): 1-125.
17. Fries BC, Riddell SR, Kim HW, Corey L, Dahlgren C, Woolfrey A, et al. Cytomegalovirus disease before hematopoietic cell transplantation as a risk for complications after transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 136-48.
18. Cvetkovic RS, Wellington K. Valganciclovir: a review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. Drugs 2005; 65: 859-78.
19. Einsele H, Reusser P, Bornhauser M, Kalhs P, Ehninger G, Hebart H, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. Blood 2006; 107: 3002-8.
20. Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, Emmanouilides C, Shaw LM, Lange WR, et al. Pharmacokinetics of Ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 635-40.
21. Van der Heiden PL, Kalpoe JS, Barge RM, Willemze R, Kroes AC, Schippers EF. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 693-8.
22. Ayala E, Greene J, Sandin R, Perkins J, Field T, Tate C, et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 851-6.
23. Busca A, de Fabritiis P, Ghisetti V, Alice T, Mirabile M, Gentile G, et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis 2007; 9: 102-7.
24. Maribavir: 1263W94, Benzimidavir, GW 1263, GW 1263W94, VP41263. Drugs R D 2007; 8: 188-92.
25. Winston DJ, van Burik JA, Pullarkat V, Papanicolaou G, Vij R, Vance E, et al. Prophylaxis against cytomegalovirus infections with oral maribavir in allogeneic stem cell transplant recipients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Blood 2006; 108: abstract 593.
26. Chong AS, Zeng H, Knight DA, Shen J, Meister GT, Williams JW, et al. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. Am J Transplant 2006; 6: 69-75.
27. Knight DA, Hejmanowski AQ, Dierksheide JE, Williams JW, Chong AS, Waldman WJ. Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. Transplantation 2001; 71: 170-4.
28. Williams JW, Javadi B, Kadambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. N Engl J Med 2005; 352: 1157-8.
29. John GT, Manivannan J, Chandy S, Peter S, Jacob CK. Leflunomide therapy for cytomegalovirus disease in renal allograft recipients. Transplantation 2004; 77: 1460-1.
30. John GT, Manivannan J, Chandy S, Peter S, Fleming DH, Chandy SJ, et al. A prospective evaluation of leflunomide therapy for cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. Transplant Proc 2005; 37: 4303-5.
31. Levi ME, Mandava N, Chan LK, Weinberg A, Olson JL. Treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus retinitis with systemically administered leflunomide. Transpl Infect Dis 2006; 8: 38-43.
32. Avery RK, Bolwell BJ, Yen-Lieberman B, Lurain N, Waldman WJ, Longworth DL, et al. Use of leflunomide in an allogeneic bone marrow transplant recipient with refractory cytomegalovirus infection. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 1071-5.
33. Ehler K, Groll AH, Kuehn J, Vormoor J. Treatment of refractory CMV-infection following hematopoietic stem cell transplantation with the combination of foscarnet and leflunomide. Klin Padiatr 2006; 218: 180-4.
34. Battiwalla M, Paplham P, Almyroudis NG, McCarthy A, Abdelhalim A, Elefante A, et al. Leflunomide failure to control

recurrent cytomegalovirus infection in the setting of renal failure after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 28-32.

35. Sudarsanam TD, Sahni RD, John GT. Leflunomide: a possible alternative for ganciclovir sensitive and resistant cytomegalovirus infections. *Postgrad Med J* 2006; 82: 313-4.
36. Efferth T, Marshall M, Wang X, Huang SM, Hauber I, Olbrich A, et al. Antiviral activity of artesunate towards wild-type, recombinant, and ganciclovir-resistant human cytomegaloviruses. *J Mol Med* 2002; 80: 233-42.
37. Kaptein SJ, Efferth T, Leis M, Rechter S, Auerochs S, Kalmer M, et al. The anti-malaria drug artesunate inhibits replication of cytomegalovirus in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2006; 69: 60-9.
38. Shapira MY, Resnick IB, Stamminger T, Efferth T, Kaplan O, Marshall M, et al. Artesunate as a potent anti-CMV agent in a patient after mismatched haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39 (Suppl 1): S167 (abstract P714).
39. Singh N. Interactions between viruses in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 430-6.
40. Boeckh M, Nichols WG. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes* 2003; 10: 12-6.
41. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 2004; 103: 2003-8.
42. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arce W, Pasquini R, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 373-81.
43. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 2265-75.
44. Ljungman P, de la Cámara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, et al. Randomized study of valganciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002; 99: 3050-6.
45. Prentice HG, Gluckman E, Powles R, Ljungman P, Milpied NJ, Cámara R, et al. Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection. The European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 129-33.
46. Schleiss MR, Bernstein DI, McVoy MA, Stroup G, Bravo F, Creasy B, et al. The non-nucleoside antiviral, BAY 38-4766, protects against cytomegalovirus (CMV) disease and mortality in immunocompromised guinea pigs. *Antiviral Res* 2005; 65: 35-43.
47. Bidanset DJ, Beadle JR, Wan WB, Hostetler KY, Kern ER. Oral activity of ether lipid ester prodrugs of cidofovir against experimental human cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 2004; 190: 499-503.
48. Marty FM, Bryar J, Browne SK, Schwarzbach T, Ho VT, Bassett IV, et al. Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis protects against cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort analysis. *Blood* 2007 (En prensa).

INFECCIONES POR VIRUS EMERGENTES

M. SALAVERT LLETÍ

Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: emergencia y virus

Por *infecciones emergentes*, término muy trivial y utilizado en los últimos años, entenderíamos aquellos procesos de origen infeccioso que han aparecido de nuevo en la población o en determinados grupos de pacientes, o bien que existían antes pero han podido incrementar rápidamente su incidencia o su extensión geográfica. A la mente del lector, seguro que vienen muchos ejemplos de los difundidos en los últimos años tanto mediante soportes informativos científicos como como a través los de medios audiovisuales de masas (recuérdese, p. ej., el caso de la gripe aviar). También podemos matizar la definición de *emergencia* hacia aquellas infecciones o agentes patógenos nuevos, reemergentes o resistentes a fármacos, cuya incidencia en humanos o en grupos de enfermos seleccionados (como los más inmunodeprimidos) puede haberse incrementado en las últimas décadas o cuya frecuencia amenaza con aumentar en el futuro próximo. Este fenómeno “de moda” de la emergencia afecta a todos los reinos y tipos de microorganismos, sean bacterias, hongos, parásitos o, cómo no, virus. En ocasiones, el concepto de emergencia en el mundo de los virus se ha unido al de virulencia o al de resistencia, dando lugar a nuevas situaciones clínicas dentro de la patología infecciosa que han conllevado especiales problemas debidos a las dificultades diagnósticas y a las limitaciones terapéuticas inherentes a virus que se encuentran en fase de reciente conocimiento científico y médico. En este capítulo proyectaremos una revisión de la principal información disponible de aquellos virus seleccionados de mayor interés y que, por exclusión, no han sido tratados en el contenido de las otras partes de esta monografía. De forma básica podríamos agruparlos como virus emergentes causantes principalmente de patología respiratoria y de virus capaces de producir afectación sistémica diseminada o focal de órganos diana concretos. Esperamos poder representar así el escenario y el paradigma de los nuevos virus patógenos, inquietantes y potencialmente amenazantes, tanto para la población general como para el colectivo de los enfermos hematológicos y trasplantados en particular.

Infecciones virales y pacientes con neoplasias hematológicas

Las infecciones virales son una causa importante de morbilidad y de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas, aunque la verdadera incidencia y consecuencias de las mismas no ha sido apropiadamente definida, al menos en los enfermos oncohematológicos no sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Las diferencias en cuanto a

incidencia, evolución y pronóstico de las infecciones virales entre los diferentes grupos de pacientes dependen de la intensidad y duración de la inmunosupresión mediada por las células T. No obstante, incluso en el mismo trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) se experimenta una disfunción inmunológica variable según el origen o fuente de las células madre, del grado de identidad o emparentado entre donante y receptor, de la composición del régimen de acondicionamiento, y de la aparición y gravedad de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). Las infecciones causadas por citomegalovirus (CMV), virus del herpes simplex (VHS), virus varicela-zóster (VVZ), virus respiratorio sincitial (VRS), virus de la gripe (influenza) y virus parainfluenza son las mejor reconocidas y más ampliamente estudiadas, aunque todavía siguen descubriéndose nuevos aspectos de estas infecciones, como puede ejemplificar la infección por CMV tardía.

Por otro lado, la emergencia de nuevos patógenos virales (como el virus del herpes humano-6 [VHH-6], los virus JC y BK, los adenovirus y el metaneumovirus humano), el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico virológico (tanto de cultivo como moleculares), y el potencial de nuevos agentes para la profilaxis viral (maribavir, palivizumab), la terapia anticipada (valganciclovir) o el tratamiento dirigido (ribavirina, pleconaril) de virus seleccionados han modificado el panorama de las infecciones virales en pacientes inmunodeprimidos, así como su manejo cotidiano. Son necesarios estudios prospectivos correctamente diseñados para clarificar el verdadero espectro de estas infecciones virales, así como para desarrollar estrategias efectivas de prevención y de tratamiento. Además, el uso creciente de agentes exógenos modificadores de la inmunidad, como alemtuzumab, capaz de inducir una profunda depleción de células T (específicamente de CD4), exige una base de conocimiento más amplia de las infecciones virales que pueden acontecer en pacientes con neoplasias hematológicas sin TPH.

Dentro del gran grupo de pacientes oncohematológicos, los receptores de TPH han sido clásicamente los que han padecido mayor número y variedad de infecciones por virus. No sólo la frecuencia ha sido elevada durante décadas, sino también la mortalidad, y, por tanto, en ellos es en quienes mejor se han estudiado aspectos de la patogenia, clínica, profilaxis y tratamiento antiviral. Aunque inicialmente la atención se centró predominantemente en las infecciones por virus clásicos del grupo herpes (VHS, VVZ, CMV y virus de Epstein-Barr [VEB], este último relacionado con la enfermedad linfoproliferativa postrasplante), actualmente han ganado importancia las infecciones por los diversos virus respiratorios (VR) antes enumerados¹ (gripe, parainfluenza, VRS², metaneumovirus humano), además de otros como los adeno-

virus, el parvovirus B19, los poliomavirus (virus JC y BK) y los nuevos virus herpes (en particular, el VHH-6)³. En la Tabla 1 se exponen las características principales, varias peculiaridades y comentarios de algunos de estos virus implicados en las infecciones del paciente con TPH.

Virus respiratorios en pacientes con hemopatías

Los virus respiratorios (VR) más comunes han sido reconocidos como una posible causa de neumonía grave en pacientes con hemopatías y receptores de TPH. En esta población, estos virus causan infecciones sintomáticas del tracto respiratorio superior, al igual que en la población general, pero parecen tener una tendencia mayor hacia la progresión a infecciones del tracto respiratorio inferior o neumonía más graves, con una mortalidad que llega a oscilar entre el 50-70%. Múltiples estudios, tanto uni como multicéntricos, han analizado las características epidemiológicas y clínicas, la evolución y el pronóstico de las infecciones sintomáticas por estos VR, que incluyen principalmente a los virus de la gripe A y B, virus parainfluenza humano, VRS, rinovirus, y, en menor rango, a algunos enterovirus y adenovirus humanos^{1,4,5}. Estos virus se encuentran ampliamente diseminados en la comunidad y se transmiten fácilmente a los pacientes con neoplasias hematológicas, tanto en la comunidad como pacientes ambulatorios durante las epidemias como en los ingresados en servicios de hematología o unidades de TPH. Estas infecciones se propagan mediante las microgotas aéreas y el contacto con las manos de las personas infectadas. Las medidas de control de la infección resultan, por tanto, elementos clave y deberían consistir en el meticuloso lavado de las manos, la vacunación anual frente a la gripe, la detección precoz de la infección y las precauciones de aislamiento respiratorio y de contacto de los pacientes y del personal sanitario infectado. En aquellos pacientes con hemopatías en los que se diagnostican infecciones por estos VR antes del inicio de la quimioterapia o del trasplante, deberíamos diferir estos procedimientos siempre que fuera posible.

Los virus de la gripe y VRS son principalmente virus estivales. Las infecciones por el virus parainfluenza son más prevalentes durante el invierno. Los síndromes clínicos de estos VR abarcan desde el resfriado común hasta las sinusitis, faringitis, traqueobronquitis, bronquiolitis y la neumonía. Las infecciones por VR en pacientes con neoplasias hematológicas se asocian con: a) un estado infeccioso más prolongado (por ejemplo, la excreción de VRS puede superar los 100 días frente a los 21 días en los niños inmunocompetentes); b) una alta frecuencia de adquisición nosocomial

Tabla 1. Características de las principales infecciones víricas en el TPH

Tipo de virus	Frecuencia	Entidades clínicas	Mortalidad	Tratamiento
Citomegalovirus	Viremia: 30-70% Enfermedad: 1-5%	Síndrome por CMV Enfermedad de órgano	1-4% (50%, neumonía)	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir. Inmunoterapia adoptiva células T
Virus del herpes simplex	Con profilaxis: 30% Sin profilaxis: 80%	Gingivostomatitis (85%), esofagitis, encefalitis, neumonitis, hepatitis, formas diseminadas	General < 1% (~40% en formas graves)	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir, foscarnet
Virus de la varicela-zóster	50%	Herpes zóster (85%) Forma varicelosa (15%); Diseminación en el 15%	General 1% (50% en formas viscerales)	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir
Virus de Epstein-Barr	Reactivaciones: 30-60%	ELPT (< 1-25%); Leucoplasia vellosa, anemia, mononucleosis, meningoencefalitis	90% en ELPT	Rituximab (anti-CD20). Infusión linfocitos donante frente a VEB
VHH-6	Reactivaciones: 35-70%	Erupción cutánea precoz Mielosupresión / Fallo injerto Encefalitis Exacerbación EICH aguda Neumonitis intersticial, hepatitis	Según entidades; 50% en encefalitis	Ganciclovir Foscarnet Cidofovir
Virus respiratorios (gripe A y B, parainfluenza, VRS, metaneumovirus)	10-40%	Infecciones tracto respiratorio superior, traqueobronquitis, neumonías graves.	1-80%, según entidades	Amantadina, zanamivir, oseltamivir
Adenovirus	6% en auto-TPH 12% en alo-TPH	Gastroenterocolitis, neumonitis, cistitis hemorrágica, hepatitis, nefritis. Formas diseminadas	50-75% (formas diseminadas)	Ribavirina. Cidofovir. Inmunoterapia adoptiva células T
Parvovirus B19	DNA+ (MO/SP): en 2-5% postrasplante	Crisis aplásicas / Fallo injerto Exantemas cutáneos Hepatitis, perimicarditis, neumonitis, artritis	Según entidades; 3% en miocarditis	Inmunoglobulinas i.v.
Poliomavirus (BK, JC)	Reactivación y eliminación urinaria de BK: 50%. Reactivación de JC: 7%	Cistitis hemorrágica (BK), ¿nefritis?, neumonía; LMP (JC)	Según entidades; 50-90% en LMP	Cidofovir. Leflunomida. Inmunomodulación
Virus hepatotropos (VHB y VHC)	VHB (HBsAg+): 0-15% de receptores pre-TPH. VHC (RNA+): 4% de receptores pre-TPH	Riesgo reactivación VHB post-TPH: 66% en auto-TPH, 80% en alo-TPH; Hepatitis fulminante (VHB > VHC) Riesgo reactivación VHC post-TPH: 15% en auto-TPH, 90% en alo-TOH; Hepatitis crónica - cirrosis (VHC > VHB)	3-10%, según tipo de virus y entidad	Lamivudina, adefovir, entecavir, interferón (VHB). Interferón + ribavirina (VHC)

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; ELPT: enfermedad linfoproliferativa postrasplante; CMV: citomegalovirus; VRS: virus respiratorio sincitial; MO: médula ósea; SP: sangre periférica; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

(el 55-80% de los pacientes inmunocomprometidos que se exponen llegarán a infectarse); c) una elevada tasa de neumonía; d) un alto porcentaje de superinfecciones y copatógenos; y e) una mortalidad superior a la de la población inmunocompetente. El riesgo de muerte por neumonía debida a VR oscila entre el 10 al 80%, y parece variar poco entre los diferentes grupos de pacientes con neoplasias hematológicas activas. Sin embargo, la linfopenia grave (con recuento absoluto de linfocitos \leq a 200 células/mL) es uno de los princi-

pales predictores independientes de evolución fatal de la neumonía. Las infecciones por VR comunitarios se asocian frecuentemente con copatógenos bacterianos o fúngicos que contribuyen al desarrollo de superinfecciones respiratorias y al incremento de la morbilidad y mortalidad. Entre un 10 y 25% de los episodios de infecciones por VR asocian la presencia de dos o más de estos virus. En los pacientes con TPH, a diferencia de otros microorganismos y de otras infecciones virales, los VR comunitarios siguen una patocro-

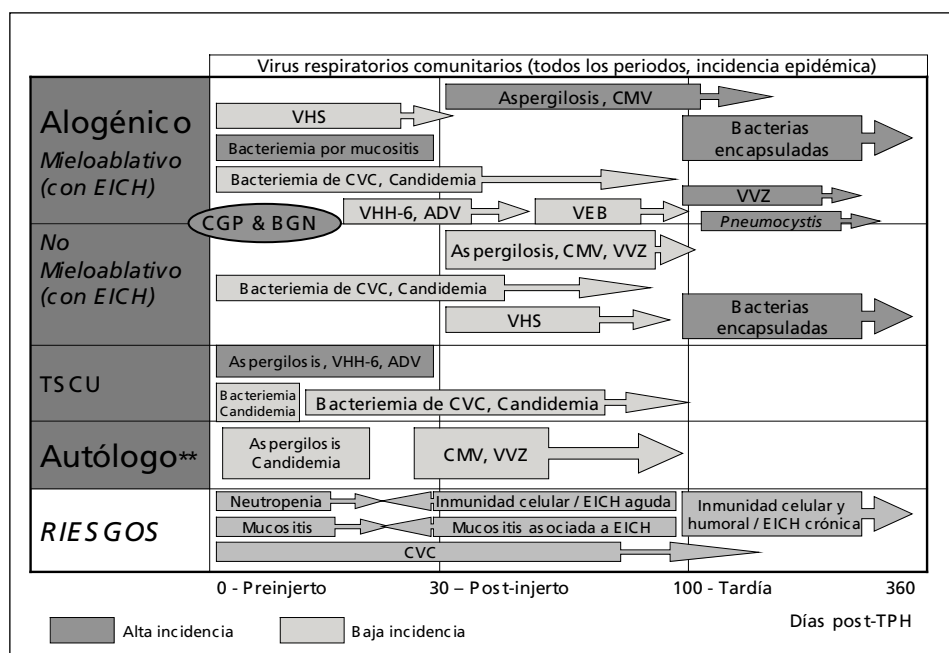


Figura 1. Periodos de riesgo y patocronía de las principales infecciones virales y por otros microorganismos en el TPH.

EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical; CGP: cocos grampositivos; BGN: bacilos gramnegativos; CMV: citomegalovirus; VHS: virus herpes simples; VVZ: virus varicela-zóster; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH-6: virus del herpes humano tipo 6; ADV: adenovirus humano; CVC: catéter vascular central. ** Riesgos incrementados después de la selección CD34.

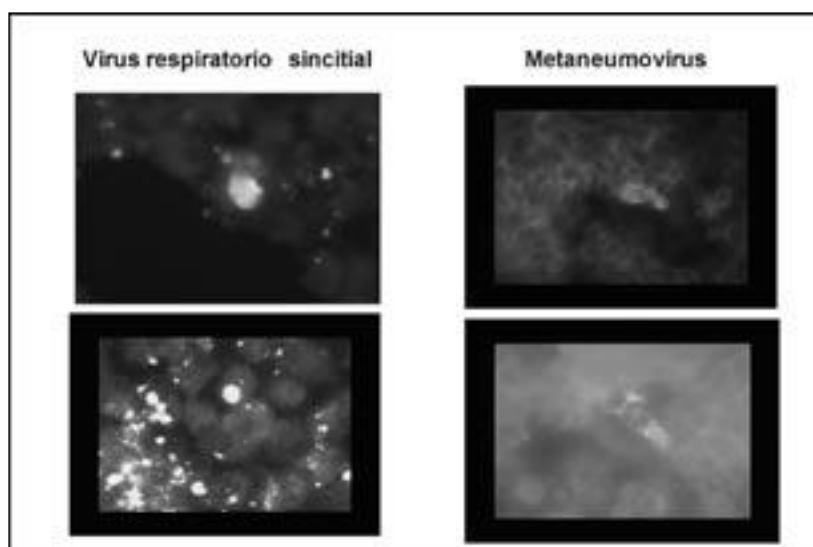


Figura 2. Técnicas de cultivo rápido en shell vial (monocapa de líneas celulares para cultivo de virus) seguida de tinción con pool de anticuerpos monoclonales específicos marcados con fluorescencia.

nia diferente y su aparición cubre todos los periodos de riesgo (Figura 1).

El diagnóstico microbiológico rápido de los VR puede realizarse con la detección de sus antígenos (mediante técnicas de ELISA o de inmunofluorescencia [Figura 2]) o de los ácidos nucleicos mediante técnicas de PCR apropiadas en muestras respiratorias. Las pruebas de transcriptasa reversa-PCR que detectan el RNA de los virus de la gripe A y B, parainfluenza y VRS de especímenes de lavado nasal y exudado nasofaríngeo son muy sensibles y fácilmente disponibles para algunos centros. Sin embargo, una prueba negativa no descarta el diagnóstico de infección por VR y debería repetirse si la sintomatología del enfermo persiste. Los nuevos inhibidores de la neuraminidasa, como oseltamivir

y zanamivir, podrían ser de utilidad e interés tanto para la gripe A como la B, a diferencia de los adamantanos (amantadina y rimantadina), sólo activos frente a las cepas sensibles de gripe A. Sin embargo, en los enfermos con TPH que desarrollan neumonía parece ser necesario un tratamiento más prolongado del habitual. La neumonía por VRS puede tratarse con ribavirina nebulizada en aerosol² (Figura 3), con o sin la concurrencia adyuvante del palivizumab, un anticuerpo monoclonal específico frente al VRS aprobado para prevención de brotes en la población de lactantes, cuya adición en casos refractarios o de emisión persistente ha mostrado ocasionalmente ser de utilidad. El manejo de los pacientes con infecciones por VRS sin neumonía es incierto (Tablas 2 y 3). Algunos autores tratan, de forma

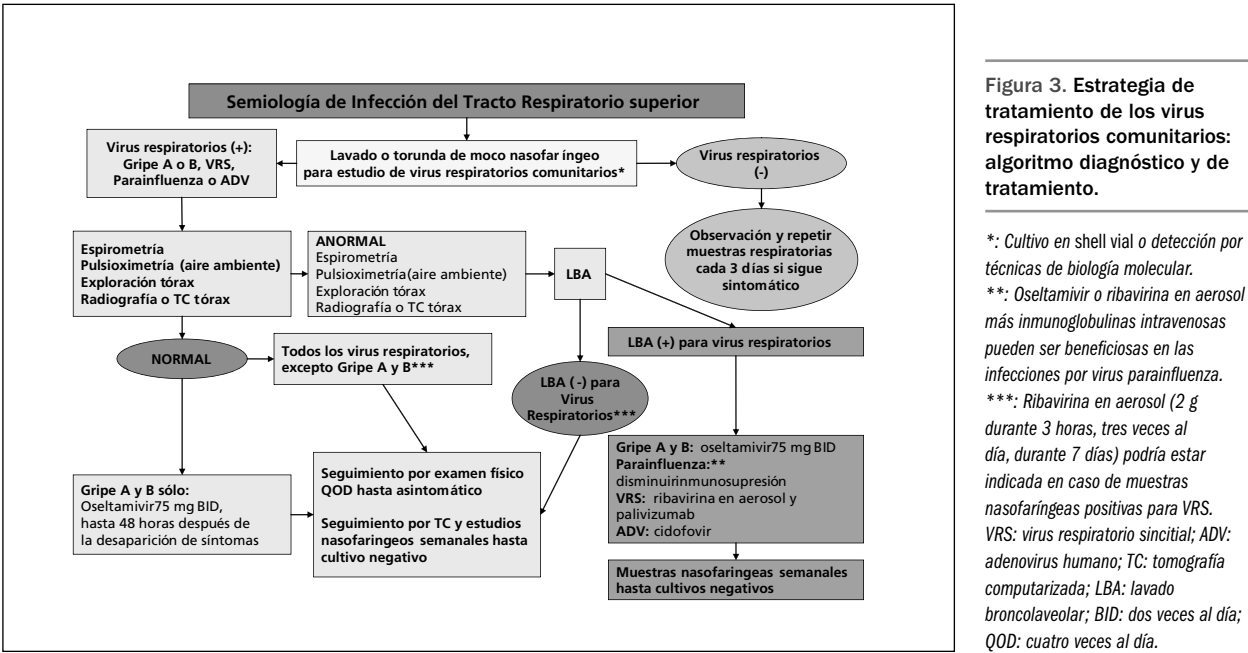


Tabla 2. Aparición de neumonía por virus respiratorios comunitarios en relación con la indicación de tratamiento antiviral en pacientes con neoplasias hematológicas o TPH*

INFECCIÓN	TOTAL	Tratamiento de la ITRS		No tratamiento de la ITRS		Valor de p**
		n	Neumonías (%)	n	Neumonías (%)	
Gripe A y B	112	41	4 (10)	71	30 (42)	< 0,005
Gripe A	72	26	3 (12)	46	22 (48)	< 0,005
Gripe B	40	15	1 (7)	25	8 (32)	0,006
VRS	107	61	12 (20)	46	27 (59)	< 0,005
Parainfluenza	92	7	4 (57)	85	30 (35)	0,22
TOTAL	311	109	20 (18)	202	87 (43)	< 0,005

* Modificada de Chemaly⁴. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; ** Valor de p según prueba de la χ^2 o prueba exacta de Fisher. ITRS: infección del tracto respiratorio superior.

Tabla 3. Evolución de la neumonía por virus respiratorios comunitarios en relación con el tratamiento antiviral en pacientes con neoplasias hematológicas o TPH*

INFECCIÓN	TOTAL	Tratamiento de la neumonía		No tratamiento de la neumonía	
		n	Muertes (%)	n	Muertes (%)
Gripe A y B	34	23	2 (9)	11	3 (27)
Gripe A	25	17	2 (12)	8	1 (13)
Gripe B	9	6	0 (0)	3	2 (67)
VRS	39	36	6 (17)	3	1 (33)
Parainfluenza	34	16	2 (13)	18	2 (11)
TOTAL	107	75	10 (13)	32	6 (19)

* Modificada de Chemaly⁴. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

rutinaria, a los pacientes más gravemente inmunosuprimidos con ciclos de 7-10 días de ribavirina inhalada (tres veces al día). En cuanto a las medidas de prevención, aunque sigue siendo materia de debate la utilidad potencial de la vacuna de la gripe en pacientes hematológicos, algunos grupos vacunan anualmente a todos los enfermos, a sus familiares y contactos domésticos, sin olvidar al personal sanitario.

Metaneumovirus humano

El metaneumovirus humano (MNVh) es un nuevo RNA-paramixovirus respiratorio identificado en el año 2001, que se asocia con infecciones del tracto respiratorio en el 10-25% de la población pediátrica más joven. Este virus aparece principalmente durante los meses de invierno y se ha detectado en procesos respiratorios (superiores e inferiores) en todas las edades, aunque las infecciones del tracto respiratorio inferior ocurren con más frecuencia en las edades más extremas de la vida y en aquellos con enfermedades subyacentes. Los hallazgos clínicos encontrados en la infección por el MNVh son similares a los de la infección por el VRS. De la misma forma, la enfermedad respiratoria grave asociada con MNVh se ha comunicado en pacientes inmunodeprimidos y trasplantados. Los casos de muerte han ocurrido principalmente en adultos con neoplasias hematológicas o con TPH o trasplante de órganos sólidos (TOS). En un estudio retrospectivo de muestras respiratorias de pacientes adultos con neoplasias hematológicas analizadas con técnicas de PCR-transcriptasa reversa para MNVh, el 9% de los episodios (22 de 251) mostraron resultados positivos. El 73% de las infecciones por MNVh ocurrieron en receptores de TPH y 9 pacientes desarrollaron afectación del tracto respiratorio inferior, falleciendo 3 de ellos⁶. Aunque la mayoría de los pacientes infectados por MNVh sólo presentaban infecciones respiratorias altas, la tasa de progresión del 40% hacia complicaciones del tracto respiratorio inferior era comparable a las tasas de progresión en pacientes con VRS y gripe de estudios previos. Algunas de las limitaciones de este interesante estudio eran la heterogeneidad de los diagnósticos, el grado variable de inmunosupresión y las diferentes técnicas o conjunto de ellas para diagnosticar al MNVh y a los otros VR, los cuales se habían evaluado en un estudio prospectivo previo.

Los resultados de otro reciente estudio retrospectivo sugieren que la infección por MNVh puede ser una causa importante del síndrome de neumonía idiopática después del TPH⁷. Se ha encontrado que 5 pacientes tenían MNVh detectado en muestras archivadas de lavado broncoalveolar entre 200 casos analizados; los 5 tuvieron pródromos clínicos del tracto respiratorio su-

perior que precedieron a la neumonía, y 4 murieron. Las muestras de tejido pulmonar obtenidas en las autopsias de los fallecidos presentaban cambios histológicos compatibles con síndrome de neumonía idiopática.

Los pacientes con TPH infectados por MNVh suelen ser sintomáticos en los primeros 40 días postrasplante, aunque existen casos más tardíos. Los síntomas iniciales de fiebre, tos, congestión nasal y úlceras orofaríngeas pueden derivar en fallo respiratorio fulminante, hemorragia pulmonar y estado de *shock* séptico con cultivos negativos después del TPH en pacientes con infección por MNVh.

Se necesitan, no obstante, estudios prospectivos para esclarecer mejor el papel del MNVh como causa de infección en pacientes hematológicos y con TPH. No se dispone de un tratamiento establecido para las infecciones por MNVh, aunque la ribavirina parece tener cierta actividad antiviral frente al mismo.

Adenovirus

Los adenovirus (ADV) son virus DNA de doble cadena, sin envoltura, capaces de infectar una gran variedad de tejidos humanos. Su tamaño oscila entre 65-80 nm en diámetro y el virión se compone de una cápside proteica, formada por más de 252 capsómeros, y de un cuerpo nucleoproteico que contiene el genoma del DNA viral y las proteínas internas. Existen actualmente más de 50 serotipos de ADV reconocidos que infectan a los seres humanos. Se han establecido 6 subgrupos (A-F), con una subclasificación (Tabla 4) basada en las propiedades de hemaglutinación, el porcentaje de homología y ratios guanósina-citosina en sus DNA, y el potencial oncogénico en roedores⁸. Los ADV se transmiten habitualmente por vía respiratoria, orofecal o conjuntival, con un periodo de incubación variable de entre 2 días y 2 semanas. La duración de la excreción de ADV después de una infección aguda varía entre unos pocos días a 6 o más semanas.

La mayoría de las infecciones ocurren en niños menores de 5 años, y son generalmente procesos autolimitados. Frecuentemente se presentan como un síndrome gastrointestinal leve o moderado, o como síndrome respiratorio, o una combinación de síntomas de ambos. También pueden afectar al tracto urinario. La enfermedad diseminada grave ocurre más frecuentemente en pacientes inmunosuprimidos, especialmente en aquellos con inmunodeficiencias severas o sometidos a TPH. Las infecciones por ADV ocurren en el 5-25% de los pacientes que reciben un TPH, y la enfermedad se desarrolla en el 5-10%. Son los niños receptores de un TPH los que poseen un riesgo particularmente más alto de adenoviriasis diseminada grave con tasas de mortalidad muy altas, superiores al

Tabla 4. Clasificación de los adenovirus humanos y enfermedad clínica relacionada

Subgrupo	Serotipos	Homología del DNA	Focos de infección
A	12, 18, 31	48-69	Enfermedad del tracto respiratorio, urinario, y gastrointestinal; infrecuente en pacientes con TPH
B:1	3, 7, 16, 21, 50	89-94	Enfermedad del tracto respiratorio, urinario, y gastrointestinal; afectación ocular
B:2	11, 14, 34, 35		Enfermedad del tracto respiratorio, gastrointestinal y urinario
C	1, 2, 5, 6	99-100	Enfermedad del tracto respiratorio (superior), urinario, y gastrointestinal; incluyendo hepatitis
D	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51	94-99	Enfermedad del tracto gastrointestinal; afectación ocular; raro en pacientes con TPH
E	4		Enfermedad del tracto respiratorio; afectación ocular; raro en pacientes con TPH
F	40-41	62-69	Enfermedad del tracto gastrointestinal; raro en pacientes con TPH

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; DNA: ácido desoxirribonucleico.

Tabla 5. Manifestaciones sindrómicas principales de la enfermedad por adenovirus en pacientes inmunodeprimidos

Entidad nosológica	TPH	TR	THO	VIH/sida	Cáncer
Cistitis hemorrágica, nefritis	Grupo B 11*, 35, 34	Grupo B 11*, 35, 34			
Colitis, diarrea	Serotipos de los grupos B* y C*			Serotipos del grupo D	
Hepatitis	Grupo C* 1, 2, 5, 6		Grupo C* 1, 2, 5	Grupo C* 1, 2, 5 (VIH pediátrico)	
Neumonía	Grupo C* 1, 2, 5, 6 Grupo A 31				Grupo C* 1, 2, 5, 6
Persistencia en: · Heces · Orina				Grupo D 23, 26, 43-49, 51 Grupo B 35, 34	

*Representa a los serogrupos y serotipos de adenovirus que causan también enfermedad aguda en pacientes inmunocompetentes en la comunidad.

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TR: trasplante renal; THO: trasplante hepático ortotópico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificada de Chakrabarti et al.

50%. Las respuestas inmunitarias frente a la infección por ADV no se conocen de forma completa, pero son las respuestas de las células T las que parecen ser más importantes para alcanzar la recuperación. La respuesta a los tratamientos antivirales (ribavirina, cidofovir) en pacientes inmunocomprometidos es generalmente insatisfactoria y uno de los factores más influyentes es la precocidad en el inicio de la terapia, aparte del propio estado neto de inmunodepresión y las posibilidades de inmunomodulación. Los métodos de diagnóstico estándar incluyen el cultivo celular, las pruebas de *shell vial* y la detección directa de antígeno. Una serie de nuevas técnicas microbiológicas y de diagnóstico molecular con cuantificación de la carga viral han permitido que las infecciones por ADV puedan ser detec-

tadas más precozmente, a veces incluso antes de que se desarrollen los síntomas completos¹⁰. De esta forma, los clínicos pueden ahora realizar un cribado de la infección por ADV con el fin de iniciar el tratamiento lo antes posible e intentar reducir los altos porcentajes de mortalidad. Algunos grupos optan así por realizar una estrategia de “cribado anticipado” para poder reducir o retirar la terapia inmunosupresora si se detectan ADV. Los factores de riesgo para infección y enfermedad por ADV incluyen el TPH de donante no emparentado, la EICH, la depleción de células T, la edad temprana del enfermo, la irradiación corporal total y la viremia (cuantificada por PCR)¹¹.

En receptores de TPH se describen cuatro síndromes clínicos principales (Tabla 5)¹². La enfermedad gastroin-

testinal se manifiesta frecuentemente como colitis que produce una diarrea de gravedad variable, la cual en muchas ocasiones es el origen de confusión diagnóstica con muchas otras causas de diarrea, especialmente con la EICH intestinal. La colitis hemorrágica es la forma más grave de afectación intestinal causada por los ADV. Los serotipos detectados con más frecuencia en pacientes trasplantados con diarrea pertenecen a los subgrupos B y C, en vez de los tipos 40 y 41 (subgrupo F) más frecuentes en niños inmunocompetentes.

Las infecciones por ADV pueden afectar tanto al tracto respiratorio superior como al inferior. Aunque las infecciones altas no suelen ser graves, la neumonía puede ser fatal en más del 50% de los casos en pacientes trasplantados. La muerte puede ser el resultado de la afectación pulmonar aislada o como consecuencia de la implicación multisistémica en la enfermedad diseminada. Los ADV 1, 2, 5 (subgrupo C), 34, 35 (subgrupo B) y 31 (subgrupo A) se han aislado en pacientes con TPH y enfermedad respiratoria.

La afectación del tracto nefrourológico se manifiesta habitualmente como cistitis hemorrágica. El serotipo más frecuentemente implicado es el ADV 11 (subgrupo B), pero también se han aislado otros virus de este subgrupo, como el 34 y 35. La cistitis hemorrágica puede ser grave pero no necesariamente fatal. La forma más severa de afectación renal por ADV es el fallo renal agudo debido a nefritis tubulointersticial necrotizante y la uropatía obstructiva, las cuales sí pueden conllevar mortalidad.

La hepatitis es otra de las manifestaciones graves, y a veces terminal, de las infecciones por ADV. Se han descrito hepatitis fulminantes por ADV en algunos pocos pacientes, pero en ocasiones puede no reconocerse si no se realizan estudios de autopsia. Los ADV 1, 2, y 5 (subgrupo C) son los más implicados como causa de enfermedad hepática grave. También la enfermedad diseminada puede manifestarse como hepatitis o como fracaso multiorgánico asociado con una alta mortalidad.

En los últimos años se ha constatado un incremento significativo en la incidencia de infección y enfermedad por ADV en receptores de TPH. Probablemente este hecho es atribuible al desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular más sensibles, a la utilización de injertos no emparentados o no idénticos (sobre todo en población infantil o en adultos jóvenes), en combinación con una reducción en la mortalidad directamente atribuible a CMV o VEB. Las infecciones por ADV varían según la modalidad del TPH, siendo proporcionales a la extensión en la manipulación del injerto y al retraso en la recuperación de los linfocitos. Son los pacientes linfopénicos en los que no se puede reducir la inmunosupresión los que derivan a un mayor riesgo de enfermedad diseminada. Ésta suele venir precedida de un periodo de viremia asintomática, detectable por métodos de PCR unas 2-3 semanas antes, lo cual podría suponer la oportu-

nidad para abordar una intervención anticipada con agentes antivirales apropiados¹³. El conocimiento disponible sobre la interacción virus-huésped en el contexto post-TPH sugiere que las respuestas inmunológicas de células T específicas de ADV podrían tener un papel terapéutico potencial. Actualmente, esta estrategia es ejemplificada por la infusión de linfocitos del donante¹⁴ en las infecciones por ADV en el postrasplantado, aunque su uso tiene aún varias limitaciones.

Poliomavirus (virus JC y BK)

Los virus del polio humano, o poliomavirus, son virus DNA de doble cadena de la familia *Papovaviridae*, pequeños, sin envoltura, muy ubicuos, de los cuales al menos dos especies se han descrito con potencial poder patogénico para el ser humano: el virus BK (BKV) y el virus JC (JCV). El primero ha sido implicado como causa de nefritis grave y pérdida del injerto en receptores de trasplante renal, pudiendo afectar al 1-10% de los mismos, así como en algunos casos de estenosis ureteral y de cistitis hemorrágica, esta última preferentemente en el TPH, y también puede causar neumonía. El papel del BKV en receptores de otros tipos de trasplante de órgano sólido no ha sido determinado aún, aunque se ha establecido una prevalencia de viruria en trasplante cardíaco y hepático del 25 y 8%, respectivamente, respecto a un 26% en trasplantados renales, y una prevalencia de viremia del 7 y 0% para los mismos tipos de trasplante, respecto a un 12% en trasplantados de riñón, utilizando técnicas de biología molecular del tipo de PCR anidada. Es posible que el incremento de las cifras medias de creatinina sérica y de afectación de la función renal estén relacionadas con la replicación activa del BKV. Se desconoce qué implicaciones puede tener el BKV en otros pacientes inmunosuprimidos, como en el caso de los pacientes sometidos a TPH y de los enfermos receptores de nuevas terapias biológicas y anticuerpos monoclonales, y si debe realizarse algún tipo de vigilancia o monitorización. No obstante, cada vez disponemos de más evidencias de que el BKV tiene un importante papel en algunos casos de cistitis hemorrágica y de afectación renal en enfermos con neoplasias hematológicas, aunque la invasión tisular por el virus no se había demostrado hasta hace poco tiempo¹⁵. La viruria por BKV ocurre en hasta un 95% de los pacientes con TPH, estableciéndose el inicio de la diseminación viral aproximadamente en una media de 40 días después del trasplante. Esta viruria por BKV puede ser prolongada, a veces grave y algunos pacientes persisten sintomáticos durante más de 1 mes.

Sin embargo, se conoce bastante más del JCV, el agente causal de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), un proceso desmielinizante grave del

sistema nervioso central de evolución fatal. Éste es un virus muy extendido, de forma que la seropositividad alcanza una prevalencia del 80-90% antes de los 20 años de edad. No existe un síndrome asociado a la primoinfección viral ni se ha identificado un modo de transmisión concreto. Una vez contraído parece quedar en estado latente en médula ósea y tejidos linfoides. Cualquier manifestación clínica del JCV es muy rara, salvo que el enfermo desarrolle un estado grave de inmunosupresión o de enfermedad granulomatosa capaz en cualquier momento de favorecer la aparición de la LMP. Esta enfermedad, causada por la reactivación del JCV latente, es una infección oportunista del sistema nervioso central de evolución progresiva y mortal, que está relacionada con la disfunción inmunitaria celular de linfocitos T y frente a la cual no existe tratamiento específico. Este virus infecta y destruye los oligodendrocitos produciendo áreas de desmielinización múltiples que dan lugar a las diferentes alteraciones neurológicas. Esta entidad alcanzó un incremento de su frecuencia muy importante en relación con la infección por el VIH y los casos de sida más avanzados hasta que se produjo la llegada del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA), todo lo cual prueba su estrecha relación con los estados de inmunodepresión más severa.

Las pruebas de diagnóstico y detección de estos virus han mejorado en la última década y ahora disponemos de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa, muy sensible, capaz de detectar el BKV en sangre y orina, y el JCV en líquido cefalorraquídeo. En un estudio de casos y controles de cistitis hemorrágica, los niveles de BKV en plasma superiores a 10.000 copias/mL se asociaron llamativamente con la cistitis hemorrágica post-prendimiento causada por BKV en los pacientes con TPH¹⁶. El tratamiento de la cistitis hemorrágica es fundamentalmente de soporte, y debe conseguirse una hiperhidratación y un aporte suplementario de plaquetas en los pacientes trombocitopénicos. La cistitis hemorrágica refractaria es rara pero puede ser muy discapacitante e incluso catastrófica. El tratamiento antiviral del BKV, y también del JCV, sigue siendo inapropiado. El cidofovir posee actividad *in vitro* frente a estos poliomavirus, y aunque algún trabajo ha comunicado cierta influencia clínica en los pacientes con trasplante renal, no se ha confirmado un beneficio sólido de este fármaco en esta entidad ni en otros síndromes causados por BKV o JCV (como en el caso de la LMP). La leflunomida, un agente inmunosupresor utilizado como fármaco modificador de la enfermedad en el tratamiento de la artritis reumatoide, posee también actividad frente al BKV. En algunos casos de cistitis hemorrágica refractaria en pacientes con alo-TPH se ha sugerido un beneficio potencial de las instilaciones vesicales con cidofovir.

Como posible actuación preventiva frente a la cistitis hemorrágica por poliomavirus, recientemente se

ha demostrado el valor de la identificación de la evidencia serológica de BKV antes del TPH, dado que sería uno de los factores de riesgo de viruria. Por ello, parece aconsejable incluir las pruebas serológicas como parte integral de la evaluación pretrasplante. El desarrollo de una técnica de ELISA de cribado serológico para el BKV permitiría disponer de una prueba conveniente para validar las últimas observaciones en las que el pico de carga viral de BKV en orina (incremento \geq a 3 log) cuantificado por PCR, al igual que la EICH, constituyen factores de riesgo estadísticamente significativos de cistitis hemorrágica, relacionándose con el nivel de inmunoglobulinas de tipo IgG anti-BKV pre-TPH determinadas por inmunofluorescencia indirecta¹⁷.

Zoonosis virales

Las infecciones virales zoonóticas son numerosas y frecuentes entre las zoonosis emergentes, pero la mayoría, afortunadamente, no se describen en pacientes trasplantados. Sin embargo, en estos enfermos, las zoonosis virales pueden desarrollarse tanto en el paciente ya trasplantado por su forma de adquisición habitual, como a través del propio órgano o injerto trasplantado, o incluso por la infusión de hemoderivados, en el periodo peritraplante. La infección por el virus del Nilo oeste (WNV: *West Nile virus*) es una de las zoonosis virales más frecuentemente comunicadas en receptores de trasplante. Puede derivar desde el donante, o proceder de una transfusión relacionada, o adquirida por la vía normal, y suele producir una alta morbilidad y mortalidad. El riesgo de meningoencefalitis en un receptor de trasplante infectado con WNV se estima mayor al 40%, mucho más alto que en huéspedes normales. Al menos un caso reciente de infección por WNV fue confirmado en 3 o 4 enfermos receptores de órganos trasplantados de un único donante; 2 de los receptores padecieron enfermedad neuroinvasiva posteriormente y 1 desarrolló infección asintomática¹⁸. Varias comunicaciones posteriores adicionales muestran la existencia de transmisión de WNV tras el TOS y el TPH.

Un reciente trabajo ha documentado la diseminación del virus de la coriomeningitis linfocitaria a partir de los órganos de dos donantes asintomáticos a 8 receptores de TOS, 7 de los cuales fallecieron¹⁹. El coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) ha causado importantes casos de enfermedad en pacientes sometidos a TPH y receptores de TOS renal y hepático. La infección por un parapoxvirus, agente causal de los nódulos de Orf (ectima contagioso) y del ordeñador, se ha observado también después del TPH²⁰ (en estos casos, la infección fue transmitida por las vacas) y del TOS.

La fiebre amarilla plantea un riesgo a los receptores de trasplante que se encuentran de viaje o cuyos donantes procedían de áreas de endemidad para esta enfermedad, aunque no han sido documentados casos de infección por esta vía. El uso de vacunas vivas atenuadas del virus debería evitarse en los huéspedes inmunodeprimidos. A pesar de que unos pocos viajeros inmunosuprimidos han tolerado la vacuna (infectados por el VIH en estadios precoces, o pacientes con historia lejana de neoplasia hematológica), se han referido complicaciones, incluida la muerte.

Por último, la rabia ha sido observada después del TOS. Se han consignado casos de rabia letal con desarrollo de síntomas neurológicos transmitidos desde un solo donante. La vacuna del virus de la rabia vivo, de uso en el mundo animal, ha producido enfermedad humana y plantea un riesgo potencial para los pacientes trasplantados que están en contacto directo con animales, salvajes o domésticos.

Conclusiones

Esta revisión reúne los últimos datos sobre algunos de los virus emergentes más destacables en individuos con neoplasias hematológicas o sometidos a TPH. El reconocimiento creciente de estas infecciones virales se debe al incremento en su vigilancia, a una cada vez más profunda inmunosupresión de los huéspedes y a la mejora en los métodos de diagnóstico virológico y de detección molecular. Pese a toda la información existente, y en parte recopilada, siguen siendo necesarios nuevos y mejores estudios que, de forma prospectiva, examinen la epidemiología, factores de riesgo, enfermedades asociadas, pronóstico y estrategias de tratamiento más óptimas y eficaces.

Bibliografía

1. Martino R, Porras RP, Rabella N, Williams JV, Ramila E, Margall N, et al. Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplants for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 781-96.
2. Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernández H, et al; NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 245-9.
3. 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: 932-40.
4. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 278-87.
5. Martino R, Ramila E, Rabella N, Muñoz JM, Peyret M, Portos JM, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1-8.
6. Williams JV, Martino R, Rabella N, Otegui M, Parody R, Heck JM, et al. A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J Infect Dis* 2005; 192: 1061-5.
7. Englund J, Boeckh M, Kuypers J, Nichols G, Hackman RC, Morrow RA, et al. Brief communication: fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006; 144: 374-75.
8. Walls T, Shankar AG, Shingadia D. Adenovirus: an increasingly important pathogen in paediatric bone marrow transplant patients. *Lancet Inf Dis* 2003; 3: 79-86.
9. Ljungman P, Ribaud P, Eyrych M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, et al.; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 481-6.
10. Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, Matthes-Martin S, Suda M, Preuner S, et al. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003; 102: 1114-20.
11. La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, Gajewski J, Giral S, Rolston KV, et al. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 871-6.
12. Chakrabarti S, Milligan DW, Moss PAH, Mautner V. Adenovirus infections in stem cell transplant recipients: recent developments in understanding of pathogenesis, diagnosis and management. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45: 873-85.
13. Ison MG. Adenovirus infection in transplant patients. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: 331-9.
14. Bordigoni P, Carret AS, Vebard V, Witz F, Le Faour A. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1290-7.
15. Erard V, Storer B, Corey L, Nollkamper J, Huang ML, Limaye A, et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1861-5.
16. Erard V, Kim HW, Corey L, Limaye A, Huang ML, Myerson D, et al. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2005; 106: 1130-2.
17. Wong ASY, Chan KH, Cheng VCC, Yuen KY, Kwong YL, Leung AYH. Relationship of pretransplantation polyoma BK virus serologic findings and BK viral reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 44.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus infections in organ transplant recipients—New York and Pennsylvania, August–September, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 1021-3.
19. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2235-49.
20. Slattery WR, Juckett M, Agger WA, Radi CA, Mitchell T, Striker R. Milkers' nodules complicated by erythema multiforme and graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Infect Dis* 2005; 40:e63-6.