

## Complicaciones infecciosas posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos

### Infectious complications after hematopoietic stem cell transplant.

Perla R Colunga-Pedraza,<sup>1</sup> Julia E Colunga-Pedraza,<sup>1</sup> Emmanuel Bugarin-Estrada,<sup>1,2</sup> José Miguel Yáñez-Reyes,<sup>1</sup> César Homero Gutiérrez-Aguirre<sup>1</sup>

#### Resumen

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una opción terapéutica fundamental para pacientes con enfermedades hematológicas. Las infecciones constituyen causa importante de morbilidad en el paciente transplantado, con tasas de mortalidad que varían desde 8% en trasplante autólogo hasta 20% en alogénico. Múltiples factores contribuyen al riesgo elevado de infecciones en el paciente transplantado, como la edad, las comorbilidades, el régimen de acondicionamiento, la compatibilidad HLA, la administración de agentes inmunosupresores y el tipo de trasplante. Debido a la reconstitución hematopoyética e inmunológica que tiene lugar durante el trasplante, los pacientes estarán más propensos a adquirir determinados agentes infecciosos, entre bacterias, virus y organismos micóticos. Por ello, es de gran relevancia para el hematólogo conocer las causas infecciosas más frecuentes en este escenario para efectuar el abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico apropiado.

**PALABRAS CLAVE:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; trasplante autólogo; trasplante alogénico.

#### Abstract

The hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is a therapeutic option for patients with hematologic malignancies and other non-malignant diseases. Infections are a major cause of morbidity in transplant patients, and are associated with high mortality rates, ranging from 8% in autologous HSCT to 20% in allogeneic HSCT. Multiple factors contribute to the increased risk of infectious diseases in patients receiving a transplant, including the age, comorbidities, conditioning scheme, HLA compatibility, the use of immunosuppressive drugs and the type of HSCT. Due to the hematopoietic and immune reconstitution taking place during the transplant, these patients are at an increased risk to acquire certain infectious agents, involving bacteria, virus and fungi. Therefore, it is important for the hematologist to know the most frequent infectious diseases in transplant patients to let proper preventive, diagnostic and therapeutic approaches.

**KEYWORDS:** Hematopoietic stem cell transplant; Autologous transplantation; Allogeneic transplantation.

<sup>1</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** 27 de abril de 2018

**Aceptado:** 8 de mayo de 2018

#### Correspondencia

Perla Rocío Colunga Pedraza  
colunga.perla@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Bugarin-Estrada E, Yáñez-Reyes JM, Gutiérrez-Aguirre CH. Complicaciones infecciosas posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hematol Méx. 2018 octubre-diciembre;19(4):215-230.

## ANTECEDENTES

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) representa actualmente un recurso terapéutico indispensable en la práctica de la hematología. Sin embargo, no está exento de riesgos y complicaciones. Las infecciones representan la causa más importante en frecuencia y gravedad después de un TCPH y son la causa de muerte de aproximadamente 8% de los pacientes que reciben un trasplante autólogo y entre 17 y 20% de los que reciben trasplante alogénico.<sup>1,2</sup>

### Reconstitución inmunitaria y predisposición a infecciones

Los pacientes que reciben un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) experimentan un largo periodo de disfunción inmunológica causado por la administración del esquema de acondicionamiento y la infusión de progenitores hematopoyéticos; la restauración de los mecanismos de defensa humoral y celular es gradual y puede tardar años.<sup>3-5</sup> Por ello, el paciente transplantado estará predisposto a adquirir determinados tipos de agentes infecciosos en diferentes etapas posteriores al TCPH (**Figura 1**).

El proceso de reconstitución inmunológica después del TCPH se inicia con recuperación de la inmunidad innata, seguido de la recuperación del sistema inmunitario adaptativo. La recuperación de granulocitos, monocitos y células dendríticas marca el inicio de la recuperación celular y esto ocurre en las dos a tres semanas posteriores al trasplante según la fuente del mismo y la intensidad del esquema de acondicionamiento prescrito.<sup>6-8</sup> A pesar de la recuperación temprana en la cuenta de neutrófilos, su función es óptima a partir del segundo mes postrasplante.<sup>8</sup>

Las células *natural killers* (NK) se recuperan más lentamente (en promedio dos a seis meses),

seguidas de los linfocitos T CD8+ (alrededor de seis meses). La respuesta celular de los linfocitos T CD4+ tarda más en recuperarse, aproximadamente después de 12 meses del trasplante.<sup>7,8</sup>

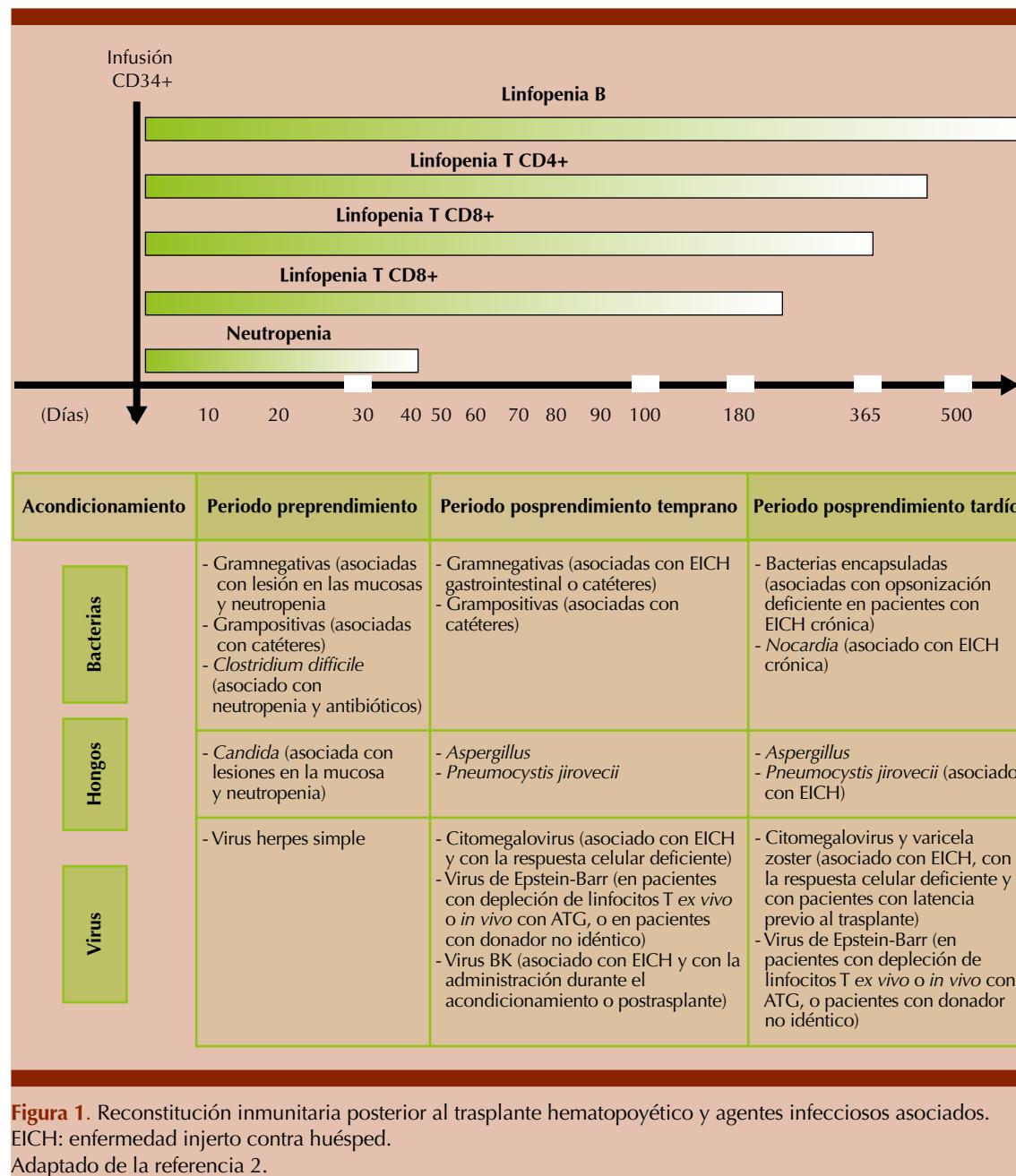
Los linfocitos B se recuperan de forma cuantitativa alrededor de los tres meses y de forma funcional incluso 12 meses después.<sup>7,8</sup> Las células B de memoria son las últimas en reconstituirse. La recuperación de linfocitos B se retrasa en pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica, tratamiento con rituximab y en pacientes con mala función del injerto, por lo que estos pacientes son más susceptibles a contraer infecciones.<sup>2,9</sup>

### Factores que determinan el riesgo de infecciones

Existen elementos propios del paciente y factores externos que determinan el riesgo de adquirir una infección posterior al trasplante. Entre los primeros intervienen factores que alteran el estado inmunológico del paciente, incluida la edad, la existencia de comorbilidades, el diagnóstico de base, así como los esquemas de tratamiento previamente recibidos, como la administración prolongada de esteroides.<sup>10</sup> Otros factores que influyen en la aparición de infecciones son los relacionados con el trasplante en sí, principalmente los que intervienen en la reconstitución inmunitaria. El régimen de acondicionamiento, el tipo de donador, la fuente de progenitores hematopoyéticos, la manipulación de las células hematopoyéticas, la administración de tratamiento inmunosupresor y la existencia de enfermedad injerto contra huésped pueden predisponer a complicaciones infecciosas.<sup>11,12</sup>

Entre los factores de riesgo vinculados con el proceso del trasplante están los siguientes:

- Los pacientes con trasplante alogénico cuyo donador es HLA-no idéntico o no relacionado tienen reconstitución celular



y humoral retardada debido a la administración de terapia inmunosupresora, lo que predispone a mayor riesgo de infecciones, especialmente hongos invasores y herpesvirus.

- El uso de células hematopoyéticas de sangre periférica está relacionado con reconstitución hematológica en un periodo más corto que cuando se utilizan células provenientes de cordón umbilical; sin

embargo, el riesgo de enfermedad injerto contra huésped crónico es mayor, lo que incrementa la posibilidad de infección por la inmunosupresión prolongada.

- Debido a que el trasplante de células hematopoyéticas de cordón se asocia con recuperación de neutrófilos más lenta, estos pacientes están predisponentes a mayor riesgo de infecciones bacterianas inmediatamente después del trasplante.
- La depleción de linfocitos T en la bolsa de células hematopoyéticas incrementa el riesgo de rechazo del injerto y prolonga el tiempo de la reconstitución inmunitaria celular y humoral, predisponiendo a infecciones por hongos invasores, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr o adenovirus. Asimismo, la incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica es menor.
- Los esquemas de acondicionamiento mieloablativos provocan más lesiones en las mucosas y mayor duración de la neutropenia, lo que aumenta el riesgo de infecciones bacterianas, especialmente intestinales.
- El uso de catéteres centrales es otro factor que aumenta la probabilidad de infecciones debido a la ruptura de la integridad de la piel como barrera de defensa.

#### Riesgo de infección según la etapa postrasplante

De forma general se consideran tres períodos consecutivos de riesgo: el periodo temprano (antes del prendimiento del injerto), el intermedio (tres semanas a tres meses) y el tardío (después de 90 días).<sup>12</sup>

En el periodo temprano postrasplante los principales factores de riesgo son la neutropenia y el

daño a las mucosas por el esquema de acondicionamiento. La neutropenia puede durar entre 7 y 30 días según el acondicionamiento y la fuente utilizada. Los agentes infecciosos que se encuentran con más frecuencia son similares a los observados en episodios de neutropenia febril y las bacterias son los patógenos responsables más comunes.

En el periodo posterior al prendimiento del trasplante se observan infecciones secundarias a la inmunosupresión utilizada como profilaxis de enfermedad injerto contra huésped, predominan infecciones por bacterias entéricas, infecciones asociadas con catéter, adenovirus y otros agentes respiratorios, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* spp, *Aspergillus* spp y citomegalovirus.<sup>12</sup>

El periodo tardío dependerá en gran medida del tratamiento inmunosupresor y de la existencia de enfermedad injerto contra huésped crónica. Pueden observarse infecciones vinculadas con la disfunción en la opsonización, como bacterias encapsuladas, así como virus de varicela zoster.

Aunque podría revisarse en forma amplia cada una de las infecciones ocurridas en pacientes a quienes se les efectuó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el motivo de esta revisión es destacar en forma global los aspectos más importantes a recordar respecto a los patógenos más comunes y que generan mayor morbilidad y mortalidad en el periodo postrasplante. Para fines prácticos de la revisión los dividimos según el agente etiológico.

#### Infecciones bacterianas

Los agentes bacterianos son la causa más común de infecciones durante la fase temprana postrasplante, en este periodo, la neutropenia, el uso de catéteres y el daño a la mucosa causado por los regímenes de acondicionamiento son factores de riesgo importantes de infecciones.<sup>13</sup>

### Neutropenia febril

Se ha descrito que 75 a 93% de los pacientes que reciben un trasplante autólogo y hasta 86% de los pacientes con trasplante alógénico tienen fiebre durante la fase neutropénica.<sup>14-16</sup> Durante este periodo la fiebre suele ser el primer y único signo clínico sugerente de un proceso infeccioso, aunque otros eventos, como la liberación de citocinas, pueden estar relacionados. De los pacientes con fiebre y neutropenia, sólo 30 a 40% tiene infección microbiológicamente definida.<sup>10</sup> Las bacterias gramnegativas entéricas y las grampositivas localizadas en la piel son los patógenos aislados con más frecuencia antes del prendimiento.<sup>1,12</sup> Las bacteriemias representan 25% de las infecciones documentadas y son una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en pacientes postrasplantados.<sup>17,18</sup> Históricamente se documentó a las bacterias gramnegativas como la principal causa de bacteriemias en pacientes con fiebre y neutropenia; sin embargo, esto ha cambiado tras la implementación profiláctica de fluoroquinolonas.<sup>19</sup> Las bacterias grampositivas se han identificado como la principal causa etiológica de bacteriemias, de este grupo destacan los estafilococos coagulasa negativa.<sup>17,18,20</sup> Hace poco algunos estudios mencionaron un nuevo aumento en la incidencia de infecciones por bacterias gramnegativas, principalmente *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>21,22</sup> El tratamiento inicial recomendado por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) en pacientes con fiebre y neutropenia con alto riesgo de complicaciones requiere la hospitalización y la administración de tratamiento antibiótico empírico con agentes β-lactámicos, como cefepima, meropenem, imipenem-cilastatina o piperacicina-tazobactam.<sup>23</sup> Como profilaxis, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomienda la administración de fluoroquinolonas (levofloxacina 500 mg una vez al día o ciprofloxacina 500 mg dos veces al día) en pacientes en quienes se espera neutropenia profunda y prolongada (re-

cuento de neutrófilos ≤ 100 cél/mm<sup>3</sup> por más de siete días).<sup>23</sup>

### Síndrome diarreico

La diarrea es otra complicación importante en el paciente postrasplantado y entre las causas infecciosas más relevantes durante el primer mes está *Clostridium difficile*.<sup>12,24</sup> Diversos factores de riesgo conocidos presentes en pacientes postrasplantados predisponen a la infección por *C. difficile*, entre ellos están la administración de antibióticos de amplio espectro, la alteración de la mucosa intestinal y la aparición de la enfermedad injerto contra huésped aguda.<sup>25,26</sup> La incidencia de infección por *C. difficile* en pacientes con trasplante alógénico (12.5%) es mayor que en pacientes con trasplante autólogo (6.5%).<sup>27</sup> La relación entre enfermedad injerto contra huésped y la infección por *C. difficile* se ha documentado anteriormente, sobre todo durante el primer año posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alógénico.<sup>28</sup> Las guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América contra infección por *C. difficile* recomiendan la administración de vancomicina 125 mg vía oral cuatro veces al día durante 10 días en episodios iniciales graves o no graves o la administración de metronidazol 500 mg vía oral tres veces al día durante 10 días (si no se dispone de vancomicina) para tratar un episodio inicial no grave.<sup>29</sup>

### Neumonía de origen bacteriano

Otro de los cuadros clínicos importantes relacionados con bacterias es la neumonía. La variedad de agentes etiológicos en pacientes postrasplantados es amplia y puede variar en las distintas etapas. Se ha descrito a las bacterias como la causa de neumonía infecciosa más frecuente (44.4%) respecto de otros patógenos, como hongos o virus y suelen anteceder a las de origen viral o fúngico.<sup>30</sup> Los bacilos gram-

negativos son responsables de incluso 70% de los casos, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* son las que se aíslan con mayor frecuencia. Asimismo, *Streptococcus pneumoniae* constituye hasta 30% de las neumonías causadas por bacterias grampositivas.<sup>30</sup> Asimismo, se ha descrito que la supervivencia global a un año es mayor en pacientes con trasplante alogénico sin episodios de neumonía (82.7%) comparada con los que padecen al menos un episodio (47.4%).<sup>30</sup>

### Bacterias encapsuladas

Durante el periodo de recuperación tardío, los pacientes tienen mayor riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*)<sup>12</sup> y la existencia de enfermedad injerto contra huésped crónica se encuentran como factor de riesgo asociado de manera importante.<sup>31</sup> Estos cuadros pueden ser fatales, con tasa de mortalidad alrededor de 20% en la infección invasiva neumocócica.<sup>32</sup> Como método de profilaxis está la aplicación de la vacuna conjugada heptavalente contra *S. pneumoniae*, que se recomienda para todos los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas; la dosis inicial se administra tres a seis meses después del trasplante, seguida de dos dosis subsecuentes cada dos meses.<sup>2</sup> En pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica y concentraciones bajas de IgG, la administración de tratamiento antibiótico con penicilina está indicado además de la vacunación.<sup>2</sup>

### Infecciones virales

Los agentes virales pueden causar infección en el paciente postrasplantado debido a la adquisición esporádica de los virus o a su reactivación cuando éstos se encuentran de forma latente. Entre los agentes virales más frecuentes posteriores al trasplante se mencionan los siguientes:

### Citomegalovirus

Alrededor de 40 a 80% de las personas sufren alguna infección por citomegalovirus a temprana edad y éste permanece en forma latente durante toda su vida.<sup>1</sup> La reactivación de este agente se ha relacionado con estados de inmunosupresión, por lo que el TCPH constituye un factor de riesgo importante; sin embargo, pocos casos son causados por una exposición primaria al virus.<sup>33</sup> Gran parte de los pacientes que reciben un TPH o sus donadores tienen serología positiva para citomegalovirus, por lo que la reactivación del virus puede ocurrir en 60 a 70% de los casos.<sup>34</sup> Los pacientes que reciben un TCPH alogénico y tienen serología positiva para citomegalovirus tienen mayor riesgo de reactivación viral cuando sus donadores son seronegativos.<sup>35</sup> Esto se debe a que el injerto no cuenta con la respuesta celular apropiada dirigida contra citomegalovirus en caso de que exista una reactivación endógena en el receptor.

### Incidencia y factores de riesgos asociados

Debido a la administración de antivirales profilácticos y de estrategias preventivas, la aparición de infección por citomegalovirus es más frecuente en etapas tardías del trasplante, posterior al prendimiento y pueden condicionar el fracaso del trasplante.<sup>12</sup> Se ha reportado incidencia actual de enfermedad por citomegalovirus posterior al trasplante alogénico de 5-8%.<sup>36</sup> Habitualmente la infección por citomegalovirus se asocia con alteración en la respuesta inmunitaria celular mediada por linfocitos T; sin embargo, la alteración en la respuesta humoral también influye en la existencia de la enfermedad.<sup>8,37</sup> Se han documentado diferentes polimorfismos en receptores de interleucinas o agentes quimiotácticos que contribuyen a la fisiopatología del citomegalovirus.

Además de la serología positiva para citomegalovirus, otros factores de riesgo de adquirir la

infección son el trasplante alogénico, la edad avanzada, la depleción de linfocitos T *in vivo* o *ex vivo*, la administración de radiación corporal total y la existencia de enfermedad injerto contra huésped en tratamiento con esteroides.<sup>1</sup> La depleción de linfocitos T y la existencia de enfermedad injerto contra huésped se asocian con manifestaciones más tardías (posterior a 100 días).

#### *Manifestaciones de infección por citomegalovirus*

La infección por citomegalovirus representa causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben un trasplante alogénico debido a la afección multiorgánica que pueden padecer. La infección por citomegalovirus se define como la existencia del virus, proteínas virales o ácidos nucleicos en cualquier muestra de un paciente, como plasma, suero, orina, líquido cefalorraquídeo o tejidos. Asimismo, la enfermedad por citomegalovirus se define como la existencia del virus en el organismo acompañado de signos o síntomas de los órganos afectados.<sup>38,39</sup> Los métodos diagnósticos más comunes para la detección de citomegalovirus son la identificación de los antígenos de la fosfoproteína 65 (pp65) y la detección de carga de ADN viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>40</sup>

Las manifestaciones de la enfermedad incluyen síntomas gastrointestinales, neumonía, retinitis, hepatitis y meningoencefalitis. Entre los síntomas gastrointestinales están la esofagitis, la gastritis y enterocolitis. La neumonía por citomegalovirus ha disminuido y actualmente la enfermedad gastrointestinal es la forma más común.<sup>38</sup> La vigilancia del virus por PCR o la existencia de antígenos como el pp65 no es efectiva en pacientes con afección gastrointestinal, por lo que es necesario realizar una endoscopia y tomar biopsias para su diagnóstico.<sup>36</sup> La endoscopia revela la existencia de úlceras o zonas de necrosis.

Asimismo, la neumonía por citomegalovirus se relaciona con tasa elevada de mortalidad, que alcanza incluso 90%.<sup>38</sup> Aún con la administración de nuevos antivirales y anticuerpos anti-citomegalovirus específicos, la incidencia de neumonía asociada con citomegalovirus ha disminuido hasta 4%,<sup>41</sup> pero su mortalidad sigue siendo alta.<sup>42</sup> Los pacientes con neumonía por citomegalovirus suelen manifestar fiebre, tos no productiva y disnea.<sup>43</sup> Los estudios de imagen revelan un infiltrado pulmonar con patrón intersticial, que confirma la existencia del virus en muestras de lavado bronquioalveolar mediante el análisis histopatológico, por inmunohistoquímica o FISH.<sup>41</sup> La detección de ADN de citomegalovirus por PCR se recomienda debido a que su sensibilidad puede ser muy elevada.<sup>39</sup>

La aparición de otras manifestaciones menos comunes, como la retinitis o encefalitis, requieren la identificación de citomegalovirus. La afección en el sistema nervioso central posterior al trasplante alogénico suele ser de forma tardía (posterior al día +100) y puede manifestarse como ventrículo-encefalitis de progresión rápida. En términos clínicos, los pacientes muestran alteración mental, disfunción cognitiva, nistagmo o alteración en los pares craneales.<sup>44</sup> El análisis por PCR de líquido cefalorraquídeo es útil para confirmar el diagnóstico. Asimismo, la retinitis se manifiesta como visión borrosa o pérdida central de la visión, escotomas o fosfenos. Las lesiones oculares deben ser valoradas y documentadas apropiadamente por un oftalmólogo.<sup>45</sup>

#### *Prevención de infección por citomegalovirus*

En la actualidad se han adoptado varias medidas para disminuir el riesgo de infección o reactivación de citomegalovirus, como la tipificación de IgG anti-citomegalovirus en donador y receptor de forma rutinaria durante la valoración pretrasplante. La selección de un

donador con serología negativa o la reducción de leucocitos durante la transfusión de componentes sanguíneos se han asociado con menor riesgo de transmisión del virus.<sup>46</sup> En pacientes seropositivos para citomegalovirus, la administración de ganciclovir profiláctico desde el prendimiento hasta el día +100 ha mostrado disminución en el riesgo de enfermedad.<sup>47</sup> La administración profiláctica de otros antivirales, como aciclovir a dosis altas, valganciclovir y foscarnet, también ha demostrado utilidad en pacientes con serología positiva.<sup>48</sup>

La conducta preventiva se refiere a la vigilancia estrecha de la carga viral de citomegalovirus posterior al trasplante y al inicio de la terapia antiviral con ganciclovir o foscarnet cuando se detecte ADN del virus en el receptor.<sup>48</sup>

De forma importante, la administración de ganciclovir se ha asociado con citopenias por supresión medular, mientras que el foscarnet puede causar nefrotoxicidad. El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir que se administra de forma oral y que ha mostrado efectividad similar a la de otros antivirales.<sup>49,50</sup> La vigilancia viral se recomienda habitualmente hasta el día +60; sin embargo, en pacientes seropositivos, con enfermedad injerto contra huésped, o con donador no idéntico se debe continuar hasta el día +180.<sup>1</sup>

#### *Tratamiento de la infección por citomegalovirus*

El esquema terapéutico se basa en la administración de ganciclovir intravenoso, foscarnet o cidofovir. Se recomienda aplicar dosis de inducción durante las primeras dos semanas y posteriormente tres semanas de mantenimiento y continuar hasta el alivio de los síntomas y disminución de la carga viral.<sup>36</sup> En los pacientes con enfermedad con afección orgánica el tratamiento de inducción se prolonga hasta tres a cuatro semanas, seguido de terapia de mantenimiento.

Los pacientes con enfermedad pulmonar son tratados con terapia de inducción que incluya foscarnet o ganciclovir durante dos a tres semanas más la administración de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 0.2 a 0.5 mg/kg. En casos de enfermedad gastrointestinal se recomienda iniciar con foscarnet o ganciclovir durante dos a tres semanas y después continuar con un esquema de mantenimiento. La encefalitis es tratada con los mismos antivirales durante 15 días, mientras que la retinitis amerita tratamiento sistémico administrado durante seis a ocho semanas.

#### *Adenovirus*

La existencia de enfermedad injerto contra huésped y la recuperación tardía de la respuesta de linfocitos T son factores de riesgo de enfermedad diseminada por adenovirus. La infección puede ser *de novo* o por reactivación.<sup>2</sup> La reactivación del virus puede ser común posterior al trasplante; sin embargo, es poco frecuente que cause enfermedad grave.<sup>51</sup> Su incidencia puede alcanzar hasta 21% posterior al trasplante.<sup>52</sup>

La infección por adenovirus puede ser asintomática o causar manifestaciones como fiebre, diarrea, neumonitis, cistitis hemorrágica, nefritis, hepatitis y exantema cutáneo.<sup>51,53,54</sup> La afección pulmonar y hepática del virus puede ser de elevada mortalidad, mientras que la cistitis o enteritis suelen tener un pronóstico más favorable.<sup>55</sup> La encefalitis y la enfermedad diseminada por adenovirus son poco frecuentes después del trasplante; sin embargo, la mortalidad de esta última es elevada.<sup>56</sup>

La administración de antivirales profilácticos no ha mostrado efectividad. Sin embargo, la implementación de estrategias que mejoren la actividad de linfocitos T específicos contra adenovirus, como la disminución temprana de la terapia inmunosupresora ha demostrado utilidad para prevenir la progresión de infecciones.<sup>57</sup>

***Herpes virus***

La reactivación postrasplante del virus de herpes simple 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) ocurre principalmente de forma temprana antes del prendimiento, el VHS-1 es el más comúnmente implicado en la aparición de enfermedad.<sup>12,58</sup> Al igual que sucede con otros virus, la disminución de la respuesta inmunitaria celular predispone a la aparición de cuadros infecciosos.<sup>59</sup> La administración profiláctica de aciclovir ha disminuido la prevalencia de infecciones por VHS, con riesgo de infección de 0 a 4% a dos años; sin embargo, recientemente se describió resistencia a este medicamento.<sup>60</sup> De igual forma, se ha reportado que más de la mitad de los pacientes seropositivos para VHS sin tratamiento profiláctico muestran reactivación del virus.

Los pacientes con VHS muestran comúnmente lesiones con úlceras o vesículas en la piel y las mucosas, principalmente en sujetos con acondicionamiento mieloablativo; también puede afectarse el esófago. La diseminación a otros sitios, como el cerebro, el hígado y el pulmón, es menos frecuente.<sup>12</sup> El diagnóstico puede realizarse por medio de PCR, cultivos o inmunofluorescencia. El tratamiento en pacientes infectados consiste en aciclovir intravenoso en los casos más graves y aciclovir oral o valaciclovir en las presentaciones leves.<sup>58</sup>

La profilaxis con aciclovir o valaciclovir está indicada en los pacientes con trasplante alogénico seropositivos para VHS. Ésta se inicia junto con el acondicionamiento y se continúa hasta el prendimiento o cuando se alivia la mucositis.<sup>61,62</sup> La profilaxis de rutina en pacientes con serología negativa para VHS no está indicada y su administración en estos casos puede generar resistencia.<sup>60</sup>

***Virus de varicela zoster***

La reactivación del virus de varicela zoster (VVZ) ocurre en 20 a 40% en pacientes con trasplante alogénico o autólogo.<sup>63</sup> Por lo general se manifiesta de forma tardía, posterior al día 100.<sup>1</sup> Sin embargo, existen casos de aparición temprana, que pueden manifestar datos de encefalitis. Los principales factores de riesgo son la seropositividad para VVZ, infección por VVZ antes del trasplante, inmunosupresión intensiva o enfermedad injerto contra huésped crónico y extenso que requiera tratamiento intensivo.<sup>64</sup>

El virus de varicela zoster ocasiona de forma típica lesiones vesiculares que se distribuyen a lo largo de los dermatomas. Estas lesiones suelen durar por más tiempo en pacientes postrasplantados que en pacientes inmunocompetentes y sanan lentamente, por lo general hasta un mes después.<sup>52</sup> Los pacientes que no reciben profilaxis con aciclovir pueden padecer daño hepatocelular grave por virus de varicela zoster, obstrucción o perforación intestinal y dolor abdominal grave.<sup>65</sup> La diseminación del virus de varicela zoster puede afectar los pulmones, el hígado y el sistema nervioso central, además de provocar lesiones dérmicas generalizadas. El tratamiento inicial debe ser con aciclovir intravenoso y posteriormente puede continuarse de forma oral.<sup>58</sup> Hace poco se observó que la administración prolongada de aciclovir profilático hasta un año puede reducir la morbilidad relacionada con el virus de varicela zoster.<sup>66</sup>

***Virus de Epstein-Barr***

La mayoría de las personas adquiere una infección por virus de Epstein-Barr (VEB) en etapas tempranas de la vida; sin embargo, su reactivación puede estar asociada con la disminución de los linfocitos T y puede ocurrir tres a seis

meses después del trasplante.<sup>10</sup> Habitualmente la reactivación del virus de Epstein-Barr posterior al trasplante cursa de forma subclínica y puede no requerir tratamiento.<sup>58</sup> Asimismo, la existencia del virus de Epstein-Barr puede predisponer a la aparición de neoplasias subsecuentes, especialmente enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT).<sup>67</sup>

El riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante es mayor en pacientes con depleción de linfocitos T, enfermedad injerto contra huésped, administración de globulina antitímico o donador no relacionado.<sup>69</sup> La vigilancia de las concentraciones de ADN por PCR en pacientes con riesgo alto puede recomendarse para determinar el riesgo de adquirir una enfermedad linfoproliferativa postrasplante.<sup>69</sup> La carga de ADN viral aumenta algunas semanas antes de la aparición de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, por lo que su detección puede permitir la implementación de estrategias preventivas, como la disminución en la terapia inmunosupresora.<sup>58,67</sup> La administración preventiva de rituximab o la infusión de linfocitos T con actividad específica contra el virus de Epstein-Barr también ha mostrado efectividad en caso de no alcanzar respuesta con la reducción del tratamiento inmunosupresor.<sup>67,70</sup> No se ha encontrado evidencia que apoye la profilaxis con agentes antivirales.<sup>58</sup>

### Polyomavirus

Gran porcentaje de la población adulta tiene el virus BK de forma latente en el epitelio urotelial, por lo que el valor de su diagnóstico y prevención no está bien establecido en el ámbito del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>71</sup> Se ha reconocido a los polyomavirus (BK y JC) como agentes causales de cistitis hemorrágica, además del adenovirus, y citomegalovirus, entre otros.<sup>72</sup> La existencia de enfermedad injerto contra huésped representa un factor de riesgo de

la aparición de cistitis relacionada con virus BK, así como el daño al epitelio urotelial durante el acondicionamiento como predisponente para la replicación viral.<sup>73</sup>

La cistitis hemorrágica puede ocasionar sangrado importante que favorece la formación de coágulos y predispone a la obstrucción urinaria. Entre los antivirales administrados para su tratamiento está el cidofovir a dosis bajas o intravesicular. Estos pacientes deben referirse a la consulta urológica para su valoración.<sup>74</sup>

### Infecciones por hongos

La incidencia de infección fúngica invasora en el paciente postrasplantado ocurre entre 10 y 20% y tiene mortalidad de incluso 75%.<sup>75-78</sup> Los factores relacionados significativamente con la aparición de infección fúngica invasora incluyen: inmunosupresión prolongada, la administración de antibióticos de amplio espectro, el uso de accesos vasculares durante períodos largos, la administración de nutrición parenteral total, la desnutrición y la existencia de enfermedad injerto contra huésped crónica. En el periodo temprano postrasplante, la neutropenia representa el principal factor de riesgo, mientras que en el resto de los períodos se encuentra comúnmente en relación con la existencia de enfermedad injerto contra huésped crónica.<sup>75-77</sup> La administración extendida de azoles como profilaxis ha producido en todo el mundo aumento importante en la prevalencia de hongos filamentosos. Esta revisión se centrará en los hongos aislados con más frecuencia: *Aspergillus* spp y *Candida* spp.

### *Aspergillus* spp

La aspergilosis se caracteriza por afecciones que se definen clásicamente como invasivas, saprofíticas o alérgicas. Entre las enfermedades invasivas causadas por el género *Aspergillus* están las infecciones de las vías respiratorias bajas,

senos paranasales y piel como sitios de acceso. El sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y otros tejidos pueden resultar contagiados por diseminación hemática o extensión directa de los focos de infección contiguos. El daño saprofítico incluye la otomicosis por *Aspergillus* y el aspergiloma pulmonar. Las afecciones alérgicas abarcan la sinusitis alérgica por *Aspergillus* y la aspergilosis broncopulmonar alérgica.<sup>79</sup>

La aspergilosis afecta a 5-15% de los pacientes trasplantados y es la causa más común de infección fúngica invasora en el periodo tardío postrasplante (70-78%).<sup>80</sup> Esta infección sigue distribución bimodal con un primer pico durante la fase de neutropenia y un segundo pico en los pacientes con enfermedad injerto contra huésped que recibieron tratamiento inmunosupresor. Aparece con mayor frecuencia cerca de los 90 días postrasplante.<sup>81</sup>

La mayor parte de las infecciones son producidas por *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*. La aspergilosis invasora con afectación pulmonar es la más frecuente e incluso 25% de los pacientes pueden encontrarse asintomáticos en el momento del diagnóstico.<sup>80</sup> Los síntomas iniciales son inespecíficos y difíciles de distinguir por datos clínicos, pero se manifiestan con fiebre que no responde a antibióticos de amplio espectro, dolor torácico, tos y expectoración hemoptoica ocasional. La afectación sinusal se objetiva en 15% de los casos.

La definición de aspergilosis comprobada requiere la comprobación histopatológica de la infección y un resultado positivo de cultivo de una muestra tomada de un sitio normalmente estéril. La definición de aspergilosis probable requiere el cumplimiento de criterios en tres categorías: factores relacionados con el huésped, manifestaciones clínicas (síntomas, signos y hallazgos radiológicos) y datos microbiológicos.<sup>79</sup>

El tratamiento inicial recomendado por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América es voriconazol vía intravenosa 6 mg/kg cada 12 horas el primer día, seguido por una dosis de 4 mg/kg cada 12 horas.<sup>79</sup>

### ***Candida albicans***

*Candida albicans* es el agente patógeno fúngico aislado con más frecuencia en el periodo previo al prendimiento del trasplante. Su incidencia reportada comprende de 3 a 5%, con disminución importante respecto a la incidencia observada en el decenio de 1990 (10 a 15%), cuando la mayor parte de los esquemas no incluían profilaxis con fluconazol.<sup>82</sup>

Los factores de riesgo relacionados con más frecuencia con candidiasis sistémica son: administración de tratamiento antibiótico de amplio espectro, uso de accesos venosos centrales, pérdida de continuidad en epitelios (como consecuencia de mucositis por la quimioterapia de acondicionamiento o enfermedad injerto contra huésped) y neutropenia prolongada. La administración universal de azoles en la profilaxis ha incrementado la prevalencia de especies de *Candida* no *albicans*, como *C. krusei* y *C. glabrata*, generalmente resistente a los mismos.<sup>82,83</sup>

Las medianas de días postrasplante para su manifestación es de 18 a 53 días.<sup>83</sup> La candidiasis invasiva en el paciente que recibe un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas puede afectar cualquier órgano y tiene amplia variedad de manifestaciones clínicas. Se distinguen dos formas de manifestación, la infección sistémica y la infección focal invasiva que puede cursar con endoftalmitis, infección osteoarticular, meningitis, endocarditis, peritonitis, lesiones hepáticas, esplénicas o ambas y neumonía, entre otras.<sup>84</sup> La detección de la candidiasis invasiva puede ser directa, mediante aislamiento en hemocultivo

o de tejidos, o indirecta, mediante PCR. La sensibilidad de los hemocultivos es de 21 a 71%, según estudios de autopsias.<sup>84</sup>

#### **Pneumocystis jirovecii**

La infección por *Pneumocystis jirovecii* ocurre generalmente en la fase tardía y muy tardía después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, después de seis meses del prendimiento, o en pacientes con enfermedad injerto contra huésped en terapia inmunosupresora por más de tres meses.<sup>85</sup> La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes post-trasplantados sin virus de inmunodeficiencia humana es un cuadro grave y difícil de diagnosticar que requiere alto índice de sospecha para su tratamiento correcto. Se manifiesta como insuficiencia respiratoria aguda, con infiltrados bilaterales y evolución fatal a corto plazo.<sup>85,86</sup>

En las series de casos de pacientes VIH negativos con neoplasias hematológicas se describe que el cuadro clínico es más severo, con mayor afección en la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ), saturación de oxígeno y coeficiente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  o índice de Kirby. Del mismo modo, el requerimiento de ventilación mecánica en este grupo de pacientes es más alto y alcanza 30.8%.<sup>86</sup>

Puede manifestarse con dos patrones radiográficos: infiltrados perihiliares bilaterales o infiltrados nodulares generalizados. El patrón más frecuente en tomografía de alta resolución es de vidrio despolido difuso bilateral. No existe una combinación de signos clínicos, radiológicos y de laboratorio que sea patognomónica; por tanto, para el diagnóstico es necesaria la identificación de *Pneumocystis jirovecii* en una muestra respiratoria.<sup>86,87</sup> Debe iniciarse tratamiento empírico temprano, debido a su alta tasa de mortalidad de 30 a 50%.<sup>88</sup>

#### **Profilaxis contra infecciones fúngicas**

Las recomendaciones internacionales para los pacientes en riesgo alto (trasplante haploidéntico o de donador no relacionado, neutropenia menor a 100 por más de tres semanas o 500 por cinco semanas, enfermedad injerto contra huésped, administración de esteroide a más de 1 mg/kg) son: administración de pozaconazol y trimetoprima/sulfametoxazol tres veces a la semana en primera línea y voriconazol e itraconazol en segunda línea.<sup>89,90</sup> El costo beneficio de la profilaxis antifúngica en países con recursos económicos limitados como el nuestro es un aspecto interesante. El número de pacientes necesario por tratar mediante profilaxis con voriconazol para beneficiar a un paciente es de 20.<sup>90</sup> Es importante que cada centro cuente con estudios de la epidemiología local y sensibilidad a los distintos antifúngicos y con base en ello tomar la determinación de profilaxis.

#### **CONCLUSIONES**

Después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ocurre un periodo prolongado de inmunosupresión caracterizado por disfunción humoral y celular. Es importante considerar que, aunque la inmunocompetencia mejora a través del tiempo, muchos pacientes, especialmente los que padecieron enfermedad injerto contra huésped crónica continúan con mayor susceptibilidad a infecciones.

Es indiscutible la necesidad de mayor conocimiento de la reconstitución inmunitaria en el postrasplante porque desafortunadamente, no se cuenta con marcadores subrogados predictores que cuantifiquen de forma acertada el riesgo de cada paciente. La vigilancia continua y la sospecha diagnóstica que permitan otorgar profilaxis y tratamiento de forma temprana son indispensables.

## REFERENCIAS

1. Sahin U, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother* 2016 Aug;22(8):505-14.
2. Tomblyn M, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 Oct;15(10):1143-238.
3. Atkinson K. Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990 Apr;5(4):209-26.
4. Avigan D, et al. Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001 Mar;7(3):171-83.
5. Ochs L, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplants: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995 Nov 15;86(10):3979-86.
6. Storck J, et al. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Semin Immunopathol* 2008 Dec 24;30(4):425-37.
7. Ogonek J, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2016;7(Nov):1-15.
8. Bosch M, et al. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2012;19(4):324-55.
9. Ljungman P, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005 Apr 7;35(8):737-46.
10. Cho S, et al. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. *Korean J Intern Med* 2018 Mar;33(2):256-276.
11. Wingard JR, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: An overview of infection risks and epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(1):101-16.
12. Bachanova V, et al. Fewer infections and lower infection-related mortality following non-myeloablative versus myeloablative conditioning for allotransplantation of patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009 Feb 22;43(3):237-44.
13. Rapoport BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. *Semin Oncol* 2011 Jun;38(3):424-30.
14. Ali N, et al. Bloodstream and central line isolates from hematopoietic stem cell transplant recipients: data from a developing country. *Transpl Infect Dis* 2014 Feb;16(1):98-105.
15. Zhang W-X, et al. Febrile neutropenic infection occurred in cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2015 Mar;47(2):523-7.
16. Çelebi H, et al. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000 Jul;26(2):211-4.
17. Blennow O, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Transpl Infect Dis* 2014 Feb;16(1):106-14.
18. Piñana JL, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol* 2014 Feb;93(2):299-307.
19. Winston DJ, et al. Norfloxacin *versus* vancomycin/polymyxin for prevention of infections in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1986 May;80(5):884-90.
20. Gudiol C, et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2014 Jun;49(6):824-30.
21. Mikulska M, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014 Apr;68(4):321-31.
22. Cattaneo C, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008 Feb;61(3):721-8.
23. Freifeld AG, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011 Feb;52(4):e56-93.
24. Willems L, et al. *Clostridium difficile* infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 Aug;18(8):1295-301.
25. Lavallée C, et al. Risk factors for the development of *Clostridium difficile* infection in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A single-center study in Québec, Canada. *Transpl Infect Dis* 2017 Feb;19(1):e12648.
26. Gerding DN, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995 Aug;16(8):459-77.
27. Alonso CD, et al. Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile* infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2012 Apr;54(8):1053-63.
28. Alonso CD, et al. *Clostridium difficile* infection after adult autologous stem cell transplantation: A multicenter study of epidemiology and risk factors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 Oct;19(10):1502-8.
29. McDonald LC, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66(7):987-94.

30. Aguilar-Guisado M, et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study. *Clin Transplant* 2011 Nov;25(6):E629-38.
31. Powles R, et al. Identification of patients who may benefit from prophylactic immunotherapy after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia on the basis of lymphocyte recovery early after transplantation. *Blood* 1998 May;91(9):3481-6.
32. Engelhard D, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002 May;117(2):444-50.
33. Arnaout K, et al. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest* 2014;32(7):349-62.
34. Boeckh M, et al. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009;113(23):5711-9.
35. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2014;21(6):466-9.
36. Einsele H, et al. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus 2013. *Curr Opin Hematol* 2014;21(6):470-5.
37. Gabanti E, et al. Reconstitution of human cytomegalovirus-specific CD4+ T cells is critical for control of virus reactivation in hematopoietic stem cell transplant recipients but does not prevent organ infection. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.08.002>
38. Mori T, et al. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2010;91(4):588-95.
39. Ljungman P, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 15;34(8):1094-7.
40. Pollack M, et al. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transpl* 2011;17(5):664-73.
41. Travi G, et al. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. *J Intensive Care Med* 2014;29(4):200-12.
42. Boeckh M, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants : importance of viral load and T-cell immunity. *Transplantation* 2003;101(2):407-14.
43. Vigil KJ, et al. Analytic review: Viral pneumonias in immunocompromised adult hosts. *J Intensive Care Med* 2010;25(6):307-26.
44. Reddy SM, et al. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: An increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant* 2010 Jun;45(6):979-84.
45. Eid AJ, et al. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis* 2008 Feb;10(1):13-8.
46. Dumont LJ, et al. The effect of leukocyte-reduction method on the amount of human cytomegalovirus in blood products: A comparison of apheresis and filtration methods. *Blood* 2001;97(11):3640-7.
47. Schmidt GM, et al. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med* 1991;324(15):1005-11.
48. Zaia J, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009 Oct;44(8):471-82.
49. Ayala E, et al. Valganciclovir is safe and effective as preemptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(9):851-6.
50. Reusser P, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99(4):1159-64.
51. Lindemans CA, et al. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood* 2010 Dec 16;116(25):5476-85.
52. Ramaprasad C, et al. Infectious complications of stem cell transplantation. In: *Cancer treatment and research*. 2014;351-70.
53. Taniguchi K, et al. Incidence and treatment strategy for disseminated adenovirus disease after haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2012 Aug 3;91(8):1305-12.
54. La Rosa AM, et al. Adenovirus Infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001 Mar 15;32(6):871-6.
55. Symeonidis N, et al. Invasive adenoviral infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. *Transpl Infect Dis* 2007 Jun;9(2):108-13.
56. Schmidt-Hieber M, et al. Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2011 Jan;96(1):142-9.
57. van Tol MJD, et al. Adenovirus infection in paediatric stem cell transplant recipients: increased risk in young children with a delayed immune recovery. *Bone Marrow Transplant* 2005 Jul 23;36(1):39-50.
58. Styczynski J, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group; 2009 May 1;43(10):757-70.
59. Pranab Sharma Acharya SK. Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2013;s3(1). Available from: <https://www.omicsonline.org/infectious-complications-of-he>

- matopoietic-stem-cell-transplantation-2157-7633.S3-002.php?aid=14005
60. Erard V, et al. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: Impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* 2007 Jul 15;196(2):266-70.
  61. Gluckman E, et al. Prophylaxis of herpes infections after bone-marrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet* (London, England). 1983 Sep 24;2(8352):706-8.
  62. Wade JC, et al. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1984 Jun;100(6):823-8.
  63. Blennow O, et al. Varicella-zoster reactivation after allogeneic stem cell transplantation without routine prophylaxis—The incidence remains high. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 Oct 1;20(10):1646-9.
  64. Steer C, et al. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000 Mar 13;25(6):657-64.
  65. Peritz DC, et al. Visceral varicella zoster virus (VZV) after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) in pediatric patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *J Pediatr Hematol Oncol* 2008 Dec;30(12):931-4.
  66. Boeckh M, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006 Mar 1;107(5):1800-5.
  67. Gustafsson A, et al. Epstein-Barr virus (EBV) load in bone marrow transplant recipients at risk to develop posttransplant lymphoproliferative disease: prophylactic infusion of EBV-specific cytotoxic T cells. *Blood* 2000 Feb 1;95(3):807-14.
  68. Uhlin M, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation 2014 Feb;99(2):346-52.
  69. Aalto SM, et al. Epstein-Barr Viral Load and Disease Prediction in a Large Cohort of Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2007 Nov 15;45(10):1305-9.
  70. Meerbach A, et al. Monitoring of Epstein-Barr virus load after hematopoietic stem cell transplantation for early intervention in post-transplant lymphoproliferative disease. *J Med Virol* 2008 Mar;80(3):441-54.
  71. Erard V, et al. BK Virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 15;39(12):1861-5.
  72. Dropulic LK, et al. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008 Jan;41(1):11-8.
  73. Leung AY, et al. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* 2001 Sep 15;98(6):1971-8.
  74. Savona MR, et al. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007 Jun 16;39(12):783-7.
  75. Hovi L, et al. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone Marrow Transplant* 2000 Nov 20;26(9):999-1004.
  76. Goodrich JM, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991 Oct;164(4):731-40.
  77. Martino R, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002 Feb;116(2):475-82.
  78. Fleming S, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J* 2014;44(12):1283-97.
  79. Walsh TJ, et al. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). *Clin Infect Dis* 2008 Feb 1;46(3):T1-36.
  80. Marr KA, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002 Dec 15;100(13):4358-66.
  81. Upton A, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: Outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 15;44(4):531-40.
  82. Jantunen E, et al. Candidaemia in allogeneic stem cell transplant recipients: low risk without fluconazole prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 2004 Nov 2;34(10):891-5.
  83. Marr KA. Invasive *Candida* infections: the changing epidemiology. *Oncology* (Williston Park) 2004 Dec;18(14 Suppl 13):9-14.
  84. Dadar M, et al. *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. *Microb Pathog* 2018 Apr;117:128-38.
  85. Cordonnier C, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients—authors' response. *J Antimicrob Chemother* 2017 Jan 25;72(4):dkw580.
  86. Monnet X, et al. Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis* pneumonia in patients with and without HIV infection. *Crit Care* 2008;12(1):R28.
  87. Nüesch R, et al. *Pneumocystis carinii* Pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)—Positive and HIV-negative immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1999 Dec 1;29(6):1519-23.
  88. Alanio A, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016 Sep;71(9):2386-96.

89. Stern A, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. In: Stern A, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
90. Wingard JR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2010 Dec 9;116(24):5111-8.