



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Infecciones en trasplante de médula ósea

Angelina Villasís-Keever,\* Juan Luis Mosqueda\*

\* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

El trasplante de células hematopoyéticas se utiliza cada vez con mayor frecuencia como parte del tratamiento de enfermedades hematológicas malignas y no malignas.<sup>1</sup> Desde que se realizó el primer trasplante con éxito, muchos aspectos del procedimiento han cambiado, incluidos el régimen de acondicionamiento, la fuente de células madre y las estrategias generales de manejo. Todos estos avances en el manejo de pacientes con trasplante de médula ósea (TMO) han disminuido la morbilidad y mortalidad del procedimiento. Ahora los pacientes sobreviven con mayor frecuencia al periodo de neutropenia después del régimen de acondicionamiento y en consecuencia la frecuencia de complicaciones tardías se ha incrementado. Por otro lado, el desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido la realización de trasplantes de mayor riesgo, incluidos donadores no relacionados. Estos pacientes requieren tratamiento inmunosupresor intenso y tienen elevadas tasas de enfermedad injerto contra huésped (EIVH) grave y por lo tanto mayor riesgo de infección y mayor tiempo de susceptibilidad a las mismas. De manera concomitante, la epidemiología de las complicaciones infecciosas ha cambiado en presentación y en los patógenos involucrados.<sup>2</sup>

El riesgo de infecciones en receptores de TMO es resultado de una combinación de diferentes factores que se modifican de acuerdo con el tipo de trasplante, al tiempo transcurrido y a la presencia de complicaciones.

## PRIMERA ETAPA (0-30 DÍAS)

Durante los primeros treinta días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales:

1. La neutropenia prolongada.
2. Las mucositis secundarias al uso de agentes quimioterapéuticos utilizados y a la necesidad frecuente de accesos vasculares.

En consecuencia, los gérmenes provenientes de la piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, en donde predominan las infecciones bacterianas y por *Candida sp.*<sup>3</sup>

## SEGUNDA ETAPA (30-100 DÍAS)

El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune es observado tanto en receptores de trasplante autólogo como en alogénico. De manera característica en esta etapa las infecciones bacterianas son menos comunes y citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus sp.* se constituyen como los principales patógenos.<sup>3</sup>

## TERCERA ETAPA (&gt; 100 DÍAS)

Esta última etapa se caracteriza por el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, así como la alteración en el funcionamiento del sistema reticuloendotelial. Este deterioro es más grave en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como CMV, varicela zoster, virus Epstein-Barr, virus respiratorios y organismos encapsulados (*S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), entre los más frecuentes.<sup>3</sup>

Actualmente y como consecuencia del mejor conocimiento de las complicaciones infecciosas del trasplante se utiliza de manera generalizada profilaxis con aciclovir, fluconazol y trimetoprim/sulfametoxazol, con lo cual ha disminuido la frecuencia y

gravedad de infecciones por herpes simple, *Candida* y *P. jirovecii*; por otro lado, el uso de ganciclovir como profilaxis o tratamiento anticipado han tenido un efecto similar en la frecuencia de enfermedad por citomegalovirus en el periodo temprano después del trasplante.<sup>4</sup>

A pesar de todos estos avances en la profilaxis y prevención de las infecciones de los receptores de trasplante de células hematopoyéticas, las complicaciones infecciosas continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. La evaluación y manejo adecuado de estos pacientes requiere del conocimiento de los múltiples factores que influyen en la etiología, manifestaciones y gravedad de los procesos infecciosos; y que se modifican continuamente con el avance en los procedimientos del trasplante.

El objetivo en el régimen de acondicionamiento es suprimir las células T del receptor del trasplante, que podrían mediar el rechazo del injerto. Para esto, los regímenes convencionales han sido altamente mieloablativos con el uso de radiación corporal total y dosis altas de quimioterapia. Como consecuencia, los pacientes presentan neutropenia grave y prolongada además de toxicidad en diferentes órganos, lo cual contribuye a las complicaciones infecciosas que se observan en fases tempranas. Recientemente se han desarrollado diferentes regímenes de acondicionamiento no mieloablativos, con menor toxicidad; estos regímenes se asocian con menor frecuencia de mucositis y menor duración de la neutropenia, con una menor mortalidad temprana relacionada con el trasplante. El éxito de esta estrategia se basa en el potencial terapéutico de los efectos de la enfermedad injerto contra huésped. El uso de regímenes no mieloablativos parecen asociarse con una menor frecuencia de infecciones bacterianas y por *Candida* en la etapa temprana.

Con el uso de células de sangre periférica en lugar de médula ósea como fuente de células madre se ha logrado disminuir la duración del periodo de neutropenia que se presenta después del régimen condicionante. Con frecuencia las células se manipulan *ex vivo* para disminuir la cantidad de células T, disminuyendo así el riesgo de EIVH o se seleccionan precursores específicos como CD34+ con lo cual se disminuye la incidencia de recaída de la enfermedad neoplásica. Sin embargo, la depleción de células T tiene impacto en la reconstitución inmune e incrementa el riesgo de infección.<sup>5</sup>

El uso de células madre de cordón umbilical se asocia a recuperación tardía de la hematopoyesis que junto con la disfunción de los neutrófilos se traduce en mayor riesgo de infección, principalmente en etapas tempranas.<sup>6</sup>

En estos pacientes se han reportado mayor riesgo de aspergilosis, candidiasis, infecciones por adenovirus y herpes virus humano-6.<sup>7, 8</sup>

Por otro lado, las tasas de EIVH son menores, aun en pacientes que reciben trasplante de cordón de donadores no relacionados, lo cual puede proteger para infección en etapas tardías.<sup>9</sup>

## INFECCIONES VIRALES

La mayor parte de los virus que afectan al hombre pueden causar enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos. La prevención de estas enfermedades incluye la evaluación del riesgo de acuerdo con factores virales y del huésped y con el tiempo de trasplante.

Las infecciones virales endógenas como los herpesvirus se caracterizan por la reactivación del estado de latencia, lo cual ocurre típicamente durante los periodos de máxima supresión de células T, como en receptores de trasplante repletado de células T y durante el tratamiento de EIVH.

Las infecciones por virus comunitarios o episódicos como virus sincicial respiratorio o parainfluenza se determina principalmente por la exposición. El nivel de inmunosupresión determina la gravedad de la enfermedad. Los trasplantes de donadores no relacionados y/o el uso de dosis elevadas de esteroides para tratamiento de EIVH se asocian a mayor frecuencia de enfermedad grave, neumonía, diseminación de la enfermedad asociada a infecciones por virus respiratorios adquiridos en la comunidad y adenovirus.<sup>10</sup>

### Citomegalovirus

Las infecciones por CMV tienen una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes con TMO. Los pacientes de mayor riesgo son quienes son seropositivos antes del trasplante, aproximadamente 70% de ellos tienen reactivación de la infección, y sin tratamiento de 35 a 50% desarrollan enfermedad. Otras características del trasplante influyen en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Los pacientes CMV+ que reciben injerto con depleción de células T o selección de células CD34+, tienen un riesgo particularmente alto de desarrollar enfermedad, la cual puede ocurrir incluso antes de la recuperación hematológica.<sup>11,12</sup>

Por otro lado, en los receptores de trasplante no mieloablativo la incidencia no es diferente, pero en ellos la presentación es tardía.<sup>13</sup>

La manifestación más común de enfermedad por CMV es neumonitis intersticial, la que se presenta de manera característica dentro de los primeros 100

días después al trasplante.<sup>14</sup> Otras manifestaciones menos comunes incluyen enteritis, coriorretinitis, fiebre y hepatitis. Sin tratamiento, la neumonía por CMV alcanza una mortalidad de 80 a 90%, el tratamiento con ganciclovir ha permitido tasas de supervivencia de hasta 45% a 90 días después del evento y de hasta 85% con tratamiento antiviral y dosis altas de inmunoglobulina.<sup>15,16</sup>

Se han logrado importantes avances en la prevención de esta enfermedad.<sup>17</sup> Las estrategias de prevención incluyen el uso de profilaxis universal que es muy efectiva, pero que conduce al uso innecesario de ganciclovir en hasta 65% de los casos con las consiguientes desventajas de costo y toxicidad principalmente a nivel de médula ósea.<sup>3,18,19</sup> La mayor parte de los centros utilizan actualmente tratamiento anticipado para prevención de enfermedad por CMV en el periodo temprano después del trasplante. Este abordaje consiste en la administración de tratamiento sólo cuando se documenta que existe reactivación de la infección mediante el uso de determinaciones seriadas en muestras de sangre utilizando ensayos con elevada sensibilidad como antígenoemia o PCR para DNA de CMV. El uso de tratamiento anticipado ha disminuido la enfermedad por CMV a menos de 5% en los pacientes con mayor riesgo en los primeros 100 días del trasplante.<sup>20</sup>

Es por ello que actualmente la enfermedad por CMV ocurre con mayor frecuencia después del día 100.<sup>18</sup> Los pacientes con reactivación por CMV antes del día 100 y quienes recibieron esteroides para EIVH son quienes tienen el mayor riesgo de desarrollar enfermedad por CMV (aproximadamente 30%).<sup>21</sup>

El tipo de inmunosupresión que se utilice después del trasplante parece determinar e incluso limitar la eficacia del uso de tratamiento anticipado como terapia preventiva para enfermedad por CMV. Los pacientes que reciben altas dosis de esteroides tienen pobres respuestas virológicas al tratamiento anticipado, manifestado por incremento de la carga viral después del uso de ganciclovir o foscarnet. En pacientes que no han recibido previamente ganciclovir, el incremento de la carga viral en fases tempranas después del trasplante refleja una pobre respuesta virológica, más que resistencia a ganciclovir, por lo que se recomienda el uso de dosis mayores de antivirales y no cambio del mismo (reiniciar o continuar con la dosis de inducción).<sup>22</sup>

Valganciclovir es una pro-droga del ganciclovir, que administrado por VO obtiene niveles plasmáticos semejantes a los que se alcanzan con el uso de ganci-

clovir intravenoso. Se ha utilizado valganciclovir en estudios clínicos que incluyen un número reducido de pacientes con EIVH sin afección intestinal en donde se ha observado una buena respuesta virológica. Sin embargo, debido a que contamos con información limitada acerca de la farmacocinética y la eficacia de la droga en pacientes con TMO, hay grupos que prefieren utilizar ganciclovir intravenoso como tratamiento de inducción en pacientes con reactivación o enfermedad, sobre todo si tienen niveles elevados de inmunosupresión o evidencia de EIVH gastrointestinal.

### Epstein Barr

Es frecuente la reactivación de virus Epstein Barr virus (EBV) en pacientes con TMO alogénico, pero es generalmente asintomático. La principal complicación de la infección por VEB es la presencia de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT). La ELPT asociada al VEB es una enfermedad rara, consecuencia de una proliferación descontrolada de células B por deterioro en la respuesta de linfocitos T que sigue al TMO.<sup>23</sup> La ELPT incluye un amplio espectro de enfermedades que van desde hiperplasia de linfocitos B polimórficos hasta linfomas inmunoblásticos de células B, el cual se asocia con una elevada mortalidad.

Los factores de riesgo incluyen trasplante de donador no relacionado, depleción de células T e infección primaria por VEB.<sup>24</sup>

La incidencia acumulada de ELPT en pacientes con TMO es de 1% en 10 años, es muy rara en pacientes que recibieron autotrasplante, pero se ha reportado hasta en 10% de niños que reciben trasplantes autólogos con selección de CD34+ y mayor a 20% entre pacientes que reciben trasplante autólogo con médula ósea depletada de células T.<sup>23,25</sup>

Hasta el momento no existe una estrategia de prevención<sup>3,23</sup> ni tratamiento específico. En los pacientes con riesgo elevado se recomienda tener un seguimiento estrecho mediante el uso de PCR para DNA VEB y considerar el uso de tratamiento anticipado con rituximab. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, humanizado se une al antígeno CD20+ de las células B ocasionando citotoxicidad dependiente de anticuerpos y complemento. Rituximab puede disminuir la carga viral de VEB a través de depleción de células B.<sup>26</sup>

En presencia de ELPT se debe considerar disminuir la inmunosupresión. En casos de enfermedad localizada se puede curar la enfermedad con tratamiento quirúrgico o con disminución de la inmunosupresión cuando es posible. El uso de quimioterapia, radioterapia,

interferón  $\alpha$ , inmunoglobulina intravenosa y terapia antiviral han sólo mostrado resultados limitados en sobrecarga, lo que ha impulsado el interés en el papel de la inmunoterapia.<sup>23</sup>

Se han utilizado anticuerpos monoclonales anticélulas B (rituximab) en el manejo de estos procesos linfoproliferativos de células B que expresan antígeno CD20+ con diversos reportes de tratamiento seguro y eficaz en casos de ELPT grave.<sup>27-29</sup>

La interleucina 6 (IL-6) es un factor de crecimiento para proliferación de células B inducida por VEB.<sup>23,30</sup> Haddad, *et. al.*<sup>31</sup> publicaron los resultados de un estudio para el manejo de ELPT con anticuerpo monoclonal anti-IL-6 observando remisión completa en cinco, parcial en tres, enfermedad estable en uno y progresión de la enfermedad en tres pacientes.

Se ha mostrado regresión de la ELPT con el uso de infusión de linfocitos T citotóxicos específicos (inmunoterapia adoptiva).<sup>32,33</sup> Su uso como tratamiento anticipado guiado por carga viral puede no detectar casos de enfermedad localizada,<sup>34</sup> por esta razón se ha sugerido el uso de "profilaxis dirigida" con la infusión de linfocitos T en pacientes de alto riesgo como son los receptores de trasplantes depletados de células T.<sup>35</sup>

### Adenovirus

En receptores de TMO la infección por adenovirus se puede manifestar como infecciones de tracto respiratorio superior, gastroenteritis, cistitis hemorrágica, hepatitis grave, meningoencefalitis o neumonía. La incidencia de infecciones graves puede aumentar por el uso de anticuerpos anti-CD52 y fludarabina. Los factores de riesgo para infecciones graves incluyen edad joven, trasplante alogénico, el uso de radiación corporal total como parte del régimen condicionante y aislamiento de adenovirus de más de un sitio anatómico como heces, orina o secreciones respiratorias. Es difícil el diagnóstico de infección por adenovirus, el aislamiento en cultivo es lento; mediante la determinación de antígenos se logra un resultado rápido, pero el valor predictivo negativo para enfermedad invasiva es bajo. El uso de PCR en suero está en desarrollo y puede servir en un futuro para guiar el uso de tratamiento anticipado en pacientes con riesgo elevado.<sup>36,37</sup>

No existen estudios controlados para el tratamiento de infecciones por adenovirus. La disminución en la inmunosupresión parece ser efectiva en algunos casos y debe considerarse siempre que sea posible.<sup>38</sup>

Existen reportes de casos y series de casos con el uso de ribavirina, cidofovir e inmunoterapia con células T.

Cidofovir parece ser el que tiene mejor actividad, pero su uso se limita por la toxicidad renal y a médula ósea.

### INFECCIONES INVASIVAS POR HONGOS

Las infecciones invasivas por hongos constituyen la principal causa de mortalidad por infección posterior al TMO. El principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones invasivas por hongos es la neutropenia, la gravedad y la duración de la misma. Otros factores incluyen la alteración de las barreras mucosas y el uso de antibióticos de amplio espectro.<sup>39,40</sup> Las especies de *Candida* son los microorganismos que con mayor frecuencia causan enfermedad invasiva en etapas tempranas después del trasplante.

El uso generalizado de fluconazol en pacientes que reciben trasplante alogénico de MO ha disminuido la incidencia de candidemia y la mortalidad asociada a infecciones por *Candida* en las fases tempranas después del trasplante.<sup>41</sup>

Existe una menor incidencia de candidiasis temprana por especies susceptibles a azoles (*C. albicans* y *C. tropicalis*) y un incremento en las infecciones por *Candida sp.* resistente a fluconazol, como *C. glabrata* y *C. krusei*, así como en la frecuencia de infecciones por hongos filamentosos. Actualmente las infecciones más frecuentes por hongos son causadas por *Aspergillus fumigatus*. Se ha descrito una incidencia acumulada en un año de aspergilosis invasiva documentada mayor a 10% en receptores de trasplante alogénico.<sup>7</sup>

Además, la presentación de esta infección ha cambiado, la mayor parte de las infecciones invasivas ocurren ahora en periodos tardíos cuando existen otros factores de riesgo incluyendo la presencia de EIVH, el uso de esteroides para tratarla y la presencia de otras infecciones virales como CMV. El uso de regímenes no mieloablativos que se asocian a una menor incidencia y duración de neutropenia, pero con mayor frecuencia de EIVH, tienen tasas similares de aspergilosis invasiva.

Por otro lado, se han incrementado las infecciones invasivas causadas por zigomicetos y *Fusarium sp.*, particularmente en pacientes que reciben trasplantes de un donador no relacionado o con incompatibilidad HLA y los pacientes con EIVH grave.<sup>4,42</sup>

El tratamiento para infecciones invasivas por hongos es aún controversial. La disponibilidad de voriconazol y de intraconazol intravenoso ha ampliado las opciones terapéuticas, aun cuando estos medicamentos tienen el mismo blanco, ergosterol en la membrana plasmática. Voriconazol ha mostrado ser más

efectivo que anfotericina B para manejo de aspergilosis invasiva, sin embargo, la respuesta a voriconazol en pacientes con TMO es menor que en pacientes con una neoplasia hematológica (32 vs. 63%).<sup>43</sup>

Las equinocandinas tienen un nuevo mecanismo de acción, la beta-1,3 glucano sintetasa, enzima que produce un componente importante en la pared celular del hongo. Es por ello que actualmente se ha considerado el uso de tratamiento antifúngico combinado. La combinación de anfotericina B y caspofungina o voriconazol y caspofungina tienen actividad aditiva o sinergista *in vitro* vs. *Aspergillus sp.* En modelos animales de aspergilosis invasiva el uso de voriconazol y caspofungina se asoció a tasas mayores de esterilización de tejido en comparación con cualquiera de los agentes solos o con anfotericina B. Por otro lado, los resultados de estudios clínicos no controlados y con un número reducido de pacientes sugieren que el tratamiento combinado puede ser superior a la monoterapia para el tratamiento de aspergilosis invasiva.<sup>44</sup>

#### REFERENCIAS

- Hunter AE, Haynes AP, Russell NH. Bone marrow transplantation: current situation, complications and prevention. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 119-33.
- Storek J, Wells D, Dawson MA, Storer B, Maloney DG. Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2001; 98(2): 489-91.
- Center for disease control and prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 659-713.
- Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, Chauncey T, McSweeney PA, Storb R. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(9): 512-20.
- Crippa F, Holmberg L, Carter RA, Hooper H, Marr KA, Bensinger W, Chauncey T, Corey L, Boeckh M. Infectious complications after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(5): 281-9.
- Wagner JE, Barrer JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002; 100: 1611-8.
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100: 4358-66.
- Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, Amo K, Miyagawa H, Hosoi G, Taniguchi T, Fukui T, Kasuga N, Aono T, Sako M, Hara J, Yamanishi K, Okada S. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood* 2002; 100: 2005-11.
- Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, Gluckman E. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000; 342: 1846-54.
- Nichols WG, Gooley T, Boeckh M. Community-acquired respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(Suppl.): 11S-15S.
- Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood* 2002; 99: 4357-63.
- Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H, et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1999; 94: 4029-35.
- Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002; 99: 1978-85.
- Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, Rolston K, Raad I, Jacobson K, Ippoliti C, Hecht D, Tarrand J, Luna M, Whimbey E. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 618-23.
- Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 2: 483-519.
- Verdonck LF, de Gast GC, Dekker AW, de Weger RA, Schuurman HJ, Rozenberg-Arska M. Treatment of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation with cytomegalovirus immunoglobulin combined with ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 187-9.
- Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, Carlens S, Larsson K, Lonnqvist B, Mattsson J, Sparrelid E, Winiarski J, Ringden O. Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 1330-4.
- Zaia JA. Prevention and management of CMV-related problems after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 633-8.
- Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 647-57.
- Boeckh M, Bowden RA, Gooley T, Myerson D, Corey L. Successful modification of a pp65 antigenemia-based early treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease in allogeneic marrow transplant recipients. *Blood* 1999; 93: 1781-2.
- Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, 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.
- Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* 2001; 97: 867-74.
- Razonable RR, Paya CV. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes* 2003; 10: 60-5.
- Peres EM, Madgie A, Abella E, Dansey R. EBV-associated lymphoproliferative disorder developing after conditioning with rabbit ATG. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 106. (Abstract) 139.
- Grupp S, Powell J, Griffin G, et al. High incidence of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after CD34-selected au-

- tologous peripheral blood stem cell transplant in children with neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 66. (Abstract) 11.
26. Van Esser J, Niesters H, Van Der Holt B, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 4364-9.
  27. Verschuuren EA, Stevens SJ, van Imhoff GW, Middeldorp JM, de Boer C, Koeter G, The TH, van Der Bij W. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with rituximab: the remission, the relapse, and the complication. *Transplantation* 2002; 73: 100-4.
  28. Jenkins D, DiFrancesco L, Chaudhry A, Morris D, Gluck S, Jones A, Woodman R, Brown CB, Russell J, Stewart DA. Successful treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in autologous blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 321-6.
  29. Faye A, Quartier P, Reguerre Y, Lutz P, Carret AS, Dehee A, Röhrlich P, Peuchmaur M, Matthieu-Boue A, Fischer A, Vilmer E. Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-8.
  30. Durandy A, Emilie D, Peuchmaur M, Forveille M, Clement C, Wijdenes J, Fischer A. Role of IL-6 in promoting growth of human EBV induced B-cell tumors in severe combined immunodeficient mice. *J Immunol* 1994; 152: 5361-7.
  31. Haddad E, Paczesny S, Leblond V, Seigneurin JM, Stern M, Achkar A, Bauwens M, Delwail V, Debray D, Duvoux C, Hubert P, Hurault de Ligny B, Wijdenes J, Durandy A, Fischer A. Treatment of B lymphoproliferative disorder with a monoclonal antiinterleukin-6 antibody in 12 patients: a multicenter phase 1-2 clinical trial. *Blood* 2001; 97: 1590-7.
  32. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, Amlot PL, Murad P, Iley A, Dombagoda D, Britton KM, Swerdlow AJ, Crawford DH. Treatment of Epstein-Barr virus-positive posttransplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 2002; 360: 436-42.
  33. Comoli P, Labirio M, Basso S, Baldanti F, Grossi P, Furione M, Vigano M, Fiocchi R, Rossi G, Ginevri F, Gridelli B, Moretta A, Montagna D, Locatelli F, Gerna G, Maccario R. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 2002; 99: 2592-8.
  34. Terasawa T, Ohashi H, Tsushita K, Utsumi M, Mukai E, Nakamura S, Shimoyama M. Failure to detect Epstein-Barr virus (EBV) DNA in plasma by realtime PCR in a case of EBV-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder confined to the central nervous system. *Int J Hematol* 2002; 75: 416-20.
  35. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, Loftin SK, Sixbey JW, Gan Y, Srivastava DK, Bowman LC, Krance RA, Brenner MK, Heslop HE. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998; 92: 1549-55.
  36. Lankester AC, van Tol MJ, Claas EC, Vossen JM, Kroes AC. Quantification of adenovirus DNA in plasma for management of infection in stem cell graft recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 864-7.
  37. Echavarria M, Forman M, van Tol MJ, et al. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. *Lancet* 2001; 358: 384-5.
  38. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002; 100: 1619-27.
  39. De la Rosa GR, Champlin RE, Kontoyannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 3-9.
  40. Wingard JR. Fungal infections after bone marrow transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 55-68.
  41. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055-61.
  42. Marr K, Carter R, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17.
  43. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
  44. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802.

*Reimpresos:*

**Dra. Angelina Villasís-Keever**

Departamento de Infectología  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
 Salvador Zubirán  
 Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan  
 14000, México, D.F.  
 Correo electrónico: avkeever@prodigy.net.mx