



Infección por adenovirus en receptores pediátricos de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients

»Javier Alexander Brito Moreno^{1,2}
»Alejandra Calderón Gasca³



¹ Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

² Hospital Militar, Bogotá, Colombia.

³ Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Recibido el 03 de septiembre de 2024 Aceptado 27 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.707>

Resumen

Introducción: la infección por adenovirus se produce entre el 14-16 % de los pacientes en los primeros tres a cuatro meses tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), siendo más frecuente en la población pediátrica que en adultos. Esto se correlaciona con mayor riesgo de desarrollar enfermedades por adenovirus y mortalidad global a los seis meses. La prevención de la enfermedad por adenovirus se basa en la identificación temprana de la replicación vírica en sangre o heces y la intervención. El cidofovir, un análogo del nucleótido monofosfato de citosina, es actualmente el único antiviral recomendado para la infección por adenovirus. **Métodos:** se realizó una revisión sistemática sobre la infección por adenovirus en receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Los estudios seleccionados fueron revisados a texto completo. Se extrajo información clave como tipo de estudio, población, diagnóstico, tratamiento y desenlaces clínicos. Los resultados se presentaron de forma narrativa por la heterogeneidad entre los estudios. **Resultados:** en pacientes pediátricos con trasplante, se recomienda tamizaje fecal antes y después del procedimiento. El tratamiento incluye reducción de inmunosupresión, cidofovir o brincidofovir. La inmunoterapia con linfocitos T específicos es prometedora, aunque limitada por acceso y tiempo de producción. La vigilancia temprana mejora el pronóstico. **Conclusión:** la infección por adenovirus en TPH requiere diagnóstico y tamizaje oportunos, con tratamiento antiviral e inmunoterapia adoptiva. En Colombia estas terapias no están disponibles, por lo que debemos visibilizar su importancia para mejorar el manejo de estos pacientes inmunosuprimidos.

* Autor para correspondencia: Javier Brito. Hematooncólogo Pediatra, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: tinhobrito86@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.707>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras clave: trasplante de médula ósea; adenovirus humanos; cidofovir; células madre hematopoyéticas; morbilidad; terapia de inmunosupresión.

Abstract

Introduction: Adenovirus infection occurs in approximately 14–16% of patients within the first 3–4 months following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), with higher incidence in the pediatric population compared to adults. This is associated with an increased risk of adenovirus disease and overall mortality at 6 months. Prevention of adenovirus disease relies on early detection of viral replication in blood or stool and timely intervention. Cidofovir, a cytosine monophosphate nucleotide analog, is currently the only antiviral agent recommended for adenovirus infection. **Method:** A systematic review was conducted on adenovirus infection in hematopoietic cell transplant recipients. Full-text articles were assessed, and key information was extracted, including study design, population, diagnosis, treatment, and clinical outcomes. Due to heterogeneity among studies, findings were summarized narratively. **Results:** In pediatric transplant recipients, fecal screening is recommended both before and after the procedure. Treatment strategies include immunosuppression reduction, cidofovir or brincidofovir administration. Immunotherapy with virus-specific T cells shows promise, although its use is limited by accessibility and production time. Early monitoring improves prognosis. **Conclusion:** Adenovirus infection in HSCT requires timely diagnosis and screening, along with antiviral treatment and adoptive immunotherapy. In Colombia, these therapies are currently unavailable; therefore, it is essential to raise awareness of their importance to improve care for these immunosuppressed patients.

Keywords: bone marrow transplantation; adenovirus human; cidofovir; hematopoietic stem cells; morbidity; immunosuppression therapy.

Introducción

El adenovirus (AdV) es una amenaza cada vez más reconocida para el éxito de los resultados, tras un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH). La infección o reactivación de este virus es frecuente después de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, debido a las terapias inmuno-supresoras necesarias para el trasplante.^{1,2}

Sin embargo, las infecciones por AdV son menos frecuentes que otras infecciones por virus ADN, como el citomegalovirus y el virus Epstein-Barr. Sin embargo, la infección por AdV puede causar

enfermedades potencialmente mortales que afectan el curso del trasplante (tiempo de recuperación y duración de la hospitalización) y los desenlaces (morbilidad y mortalidad asociadas con el trasplante), así como el aumento de los costos en la atención de estos pacientes.^{3,4}

La infección por AdV se produce hasta en el 16% de los pacientes pediátricos que se someten a un TPH.⁵ En una encuesta realizada en Estados Unidos entre 2015 y 2017, en 15 centros de TPH pediátricos (1.230 pacientes) y 6 centros de TPH para adultos (1815 pacientes), se documentó que en la población pediátrica la incidencia de infección por AdV fue del 23%, la viremia por AdV fue del 16 % y la viremia AdV $\geq 10^3$ copias/mL fue

del 9 % en los seis meses posteriores al primer TPH alogénico, versus la incidencia en adultos que fue del 5 %, 3 % y 2 %, respectivamente.

En los pacientes con viremia AdV >1000 copias/ml, la mortalidad se incrementó en los pacientes adultos, siendo el 23 % frente al 17 % en los niños, en comparación con aquellos que no la presentaban, 10 % y 23 %, respectivamente.⁶

En un estudio retrospectivo de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT) realizado en 2018, donde participaron 91 centros de trasplante, la incidencia anual de infección por AdV (entendida como cualquier positividad de viremia por AdV) tuvo una mediana del 7 %, (5.8% y el 9 %), con una incidencia en pacientes pediátricos del 15.9 % comparada con población adulta de 4.1 %.⁷

El estudio ADvace, un estudio retrospectivo multicéntrico que reclutó retrospectivamente a 4.276 pacientes en 50 centros europeos, en el periodo 2013-2015, se enfocó en determinar la prevalencia de cualquier tipo de infección por AdV en los primeros seis meses posterior al TPH, encontrando en la población pediátrica hasta un 32 %, comparado con los adultos cuya prevalencia fue del 6 %. En los pacientes con viremia significativa por AdV ($\geq 10^3$ copias/mL), la prevalencia en niños fue del 14 % y en adultos de 1.5 %, similar a los hallazgos reportados por la EBMT.⁸

Materiales y Métodos

Se planteó una pregunta sobre la epidemiología, diagnóstico, manejo y desenlaces clínicos de la infección por adenovirus en receptores de trasplante de células hematopoyéticas, con énfasis en población pediátrica. Se establecieron criterios de elegibilidad para

seleccionar los estudios relevantes, estudios originales, revisiones, ensayos clínicos, estudios observacionales y reportes multicéntricos sobre infección por adenovirus en el contexto de trasplante hematopoyético (aloinjerto o autoinjerto), incluyendo población pediátrica y adulta, y artículos en inglés o español. Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos biomédicas como PubMed, Scopus, y Google Scholar, utilizando combinaciones de términos MeSH y libres como “Adenovirus”, “Hematopoietic Stem Cell Transplantation”, “Immuno-compromised Host”, “Antiviral Therapy”, “Brincidofovir”, “Cidofovir”, “Viremia”, “Pediatrics”, entre otros.

Los títulos y resúmenes fueron evaluados de manera independiente por dos revisores para identificar estudios potencialmente elegibles. Los artículos seleccionados pasaron a revisión completa del texto para confirmar su inclusión. En caso de discrepancia, esta se resolvió por consenso.

Se utilizó una plantilla estandarizada para extraer información relevante de cada estudio, incluyendo: tipo de estudio y diseño metodológico, número de pacientes incluido, características de la población (edad, tipo de trasplante), incidencia de infección por adenovirus, métodos diagnósticos utilizados, estrategias terapéuticas (profilaxis, tratamiento) y desenlaces clínicos (mortalidad, resolución viral).

Los hallazgos fueron organizados temáticamente y sintetizados de manera narrativa, dada la heterogeneidad entre los estudios incluidos (en términos de diseño, población y desenlaces). Se identificaron patrones comunes en cuanto a incidencia, factores de riesgo, diagnóstico precoz, y tratamientos como cidofovir y brincidofovir, así como terapias celulares emergentes.

Resultados

Patógeno

Los adenovirus humanos (HAdV) son miembros de la familia Adenoviridae. Su nombre se debe al aislamiento inicial del virus en adenoides humanas en 1953 descritos por Rowe.⁹ Los adenovirus son virus de tamaño entre 70 y 100 nm, sin envoltura, que poseen una nucleocápside icosaédrica la cual contiene un genoma de ADN lineal bicanalicular de 34-36 kbp de longitud. La estructura icosaédrica se compone de 240 capsómeros de trímeros de hexones, 12 capsómeros pentaméricos en cada vértice de la estructura. Además, posee 12 fibras que se extienden desde los pentones, las cuales contienen proteínas de adherencia vírica y puede actuar como una hemaglutinina.¹⁰

Los adenovirus se clasifican en siete especies (A a G), cada una de las cuales agrupa diversos serotipos con afinidad por diferentes sitios anatómicos y manifestaciones clínicas características. La especie A, que incluye los serotipos 12, 18, 31 y 61, se asocia principalmente con infección del tracto gastrointestinal. La especie B comprende los serotipos 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34-35, 50, 55 y 66, y se vincula con infecciones del tracto respiratorio y urinario. Por su parte, la especie C (serotipos 1, 2, 5, 6 y 57) se relaciona principalmente con infecciones respiratorias.^{11,12}

La especie D, que presenta la mayor diversidad serotípica (8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 30, 32, 33, 36-39a, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63-67), está implicada en infecciones del tracto gastrointestinal y ocular. La especie E, representada por el serotipo 4, también se asocia con enfermedad del tracto respiratorio. Finalmente, las especies F (serotipos 40 y 41) y G (serotipo 52) están vinculadas a infecciones del tracto gastrointestinal.¹²

Al unirse a través de receptores de la superficie celular, (receptores de coxsackie-adenovirus de tipo A y C, y CD46/DSG-2 de tipo B y D), los AdV se adhieren a las células diana. Los receptores de coxsackie presentan tropismos principalmente respiratorios, oculares y gastrointestinales; por otro lado, los receptores CD46 se van a distribuir en células renales y respiratorias.¹³ Posteriormente, tras la adhesión, la bicapa fosfolipídica de la membrana celular copa hacia el interior las partículas víricas y forma un endosoma. En el momento en que los AdV se unen a los receptores, se expone la proteína lítica VI de la membrana, que convierte la esfingomielina de la membrana en ceramida, lo que provoca la ruptura del endosoma. Los virus parcialmente desintegrados en el endosoma, son transportados al núcleo con la ayuda de los microtúbulos celulares. En el interior del núcleo de la célula huésped, el genoma vírico se duplica y transcribe en ARNm, que se transfiere al citoplasma y, posteriormente, se traduce en proteínas víricas. El ADN y las proteínas víricas recién sintetizadas se ensamblan en el núcleo, produciendo nuevas partículas víricas. Finalmente, la célula entrará en proceso de lisis, favoreciendo la liberación de partículas virales.¹³

La infección por AdV provoca la liberación de citocinas mediada por los macrófagos y las células dendríticas, las cuales presentan receptores FcγR en la superficie citoplasmática, que endocitan la célula, uniéndose al receptor tipo Toll 9 (TLR9) para inducir la liberación de citocinas a través de la vía del factor nuclear kappa-beta o por la vía de la activación de las kinasas MAPK.^{13,14} La activación de estos factores de transcripción conlleva al reclutamiento y la activación de las caspasas, induciendo la activación de la caspasa-1, y a la activación de la interleucina 1β, favoreciendo la aparición de lesiones del endotelio y la microvasculatura a nivel local, así como el daño de la barrera epitelial.^{13,14}

Manifestaciones clínicas

Los AdV pueden causar epidemias de infecciones respiratorias febriles, faringoconjuntivitis, queratoconjuntivitis o infecciones del tracto gastrointestinal. Además, puede producir enfermedad diseminada, infrecuente en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, su frecuencia es más alta en pacientes con alteraciones de la inmunidad (síndrome de inmunodeficiencia congénita o infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos u órganos sólidos etc.) y es infrecuente en pacientes inmunocompetentes.^{15,16}

El AdV es responsable de al menos entre el 5 y el 10 % de las infecciones del tracto respiratorio en niños y del 1 y el 7 % en adultos. Los pacientes inmunocompetentes presentan síntomas respiratorios altos que autoresuelven en dos semanas. Dentro de los síntomas relacionados con la infección están: fiebre, faringitis, amigdalitis, tos y dolor de garganta.^{15,16}

Existen casos mortales descritos por una infección severa de AdV asociada a neumonía en pacientes pediátricos. Los serotipos de AdV más frecuentes asociados a infecciones respiratorias son AdV-3, 4, 7, 14, 55.¹⁵ La queratoconjuntivitis por AdV es una causa significativa de morbilidad ocular y puede provocar pérdida de visión. Las manifestaciones de la infección ocular por AdV incluyen la queratoconjuntivitis, la fiebre faringoconjuntival y la conjuntivitis no específica. Los serotipos comúnmente asociados son AdV-8, 19 y 37.¹⁶

Las manifestaciones gastrointestinales (enteritis y diarrea) se pueden presentar cuando la infección gastrointestinal es local o pueden ser síntomas asociados a una infección de vías respiratorias; los serotipos que más se relacionan con la aparición de diarrea son los

AdV 40 y 41. Se describen complicaciones como la colitis hemorrágica, hepatitis, colecistitis y pancreatitis.¹⁷ Con respecto al compromiso del tracto genitourinario, este es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos; las manifestaciones típicas incluyen disuria, hematuria, cistitis hemorrágica y pérdida del aloinjerto en el contexto de receptor de trasplante renal. La mayoría de las infecciones del tracto urinario por AdV son autolimitadas. Sin embargo, puede producirse nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal y/o uropatía obstructiva. Los serotipos más comunes asociados con la cistitis hemorrágica son AdV-7, 11, 13, 21, 34 y 35.¹⁸

Las infecciones diseminadas por AdV son raras entre los huéspedes inmunocompetentes, pero la diseminación ocurre en el 10 al 30 % de los receptores de TPH con infección por AdV-1, 3, 21, 22, 79, 117 y 119. Existen otras manifestaciones menos frecuentes, las cuales incluyen miocarditis y cardiomiopatía, encefalitis, síndromes similares a la mononucleosis, displasia pulmonar, invaginación intestinal en niños y muerte súbita del lactante.¹⁹

Además de las infecciones clínicas comentadas, en pacientes inmunocomprometidos la infección por AdV aprovecha la deficiencia del sistema inmune para establecer infecciones persistentes y diseminadas.²⁰ Pueden llegar a causar eventos infecciosos con fiebre prolongada y elevación de los marcadores inflamatorios, simulando ciertas enfermedades sistémicas, como la sepsis bacteriana o la enfermedad de Kawasaki.²¹

La infección por AdV ha sido una de las complicaciones más comunes en los receptores de un TPH, debido a factores como la inmunosupresión de estos pacientes y la capacidad de algunos tipos de AdV de permanecer en estado de latencia en los tejidos linfoideos y los riñones de su huésped. Por esto se teoriza que muchas de las enfermedades clínicas en pacientes inmu-

no comprometidos son en realidad infecciones reactivadas por el AdV.²²

Factores de riesgo

Los factores de riesgo clásicos para la infección y la enfermedad por AdV en el TPH alogénico son la edad temprana, y los procedimientos o tratamientos que inducen un compromiso grave de la inmunidad de las células T y/o una linfopenia grave en la fase temprana posterior al TPH ($>0.2 \times 10^9/L$). Estos factores son la depleción de células T del injerto mediante la selección *ex vivo* de CD34+ o el uso *in vivo* de alemtuzumab o inmunoglobulina antitimocítica, el desarrollo de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) de grado III-IV, el uso de dosis altas de corticoides y el tipo de donante (no emparentado, sangre de cordón umbilical, progenitor haploidéntico o con HLA incompatible).^{8,23}

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por AdV requiere analizar la presencia del virus en muestras biológicas como la sangre periférica, secreciones respiratorias, heces o biopsia de tejido. La detección de ADN-AdV mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR) es el método más utilizado debido a su sensibilidad, la capacidad de la prueba de detectar todos los serotipos de AdV y el tener los resultados en corto tiempo, comparado con métodos basados en la detección de antígenos víricos.²⁴ Una de las grandes ventajas es que se puede hacer monitorización de la carga viral mediante técnica de PCR, con el objetivo de cuantificar la carga viral en la sangre periférica en pacientes con alto riesgo de infección por AdV durante el periodo de riesgo, para así realizar intervenciones tempranas una vez la carga viral exceda el umbral con el que se iniciaría las intervenciones farmacológicas.^{24,25}

Tamizaje previo a trasplante

Los métodos de tamizaje recomendados para niños y adultos que reciben TPH son diferentes.²⁶ El intestino es un reservorio del AdV durante la infancia, por lo que la cuantificación del AdV en las heces es más adecuada para los pacientes pediátricos con TPH.

Por esa razón, el grupo europeo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Europea de Trasplante Médula Ósea, presenta algunas recomendaciones para el diagnóstico de AdV en niños que van a recibir un TPH. La primera es la realización del tamizaje en heces mediante PCR cuantitativa (qPCR), al menos en dos días diferentes previo al inicio del acondicionamiento, lo que justificaría intensificar la monitorización del AdV o aplazar el trasplante.²⁷

Monitorización durante el trasplante

En los niños, el AdV es detectable en las heces antes de la reactivación, diseminación y detección en el torrente sanguíneo. En un estudio de 2019, en una muestra de 300 pacientes pediátricos se correlacionaron los niveles plasmáticos de AdV en sangre, y la relación con los parámetros de diagnóstico y pronóstico en receptores de TPH, encontrando que el umbral crítico de 10^6 copias/g de AdV en heces, coincidía con la aparición de viremia en casi todos los pacientes con infección invasiva.²⁸

Por otro lado, en un estudio retrospectivo desarrollado por Hum en 2018,²⁹ fueron incluidos 341 pacientes con el objetivo de evaluar si la monitorización seriada de la PCR fecal podría predecir el riesgo de viremia, encontrando que la concentración en heces de AdV superior a $5\log^{10}$ copias/g se asociaba a viremia. Se concluyó que la PCR fecal es adecuada para la detección precoz de niños y adultos jóvenes con riesgo de

adenoviremia, y su uso podría ayudar a reducir la mortalidad por no recaída en los receptores de TPH.²⁹

Con base en las anteriores consideraciones, el grupo europeo de expertos recomienda el tamizaje semanal de heces entre los receptores pediátricos de TPH, hasta al menos cien días después del TPH o hasta que las células T CD3 sean superiores a 300/ml.²⁷ El tamizaje seriado en sangre con qPCR se puede iniciar cuando la concentración de AdV en las heces haya superado las 10^6 copias del virus/g de heces.^{27,28} No hay datos suficientes para recomendar el tamizaje en heces en pacientes adultos; en este grupo se puede monitorizar la sangre mediante qPCR hasta que los linfocitos T CD3 superen los 300/ml o se interrumpa el tratamiento inmunosupresor.²⁷ Si se detecta AdV en sangre en menos de 1.000 copias/ml del virus mediante qPCR, la frecuencia de la monitorización puede aumentarse a dos veces por semana. La monitorización con qPCR una o dos veces por semana debe continuar en pacientes con terapia anti-AdV para monitorizar la respuesta al tratamiento.²⁷

En los pacientes con TPH, el riesgo de infección por AdV está relacionado con la inmunosupresión grave y la lenta recuperación de la inmunidad de las células T durante los dos a tres primeros meses tras el trasplante.³ El aislamiento estricto, el lavado de manos y la desinfección ambiental, están dentro de las medidas que se contemplan para evitar la transmisión de la enfermedad de forma horizontal y disminuir el riesgo de un brote nosocomial.³⁰

La mayoría de las infecciones por AdV en este tipo de pacientes, son causadas por una reactivación de un virus latente durante el periodo posterior a la infusión de progenitores hema-

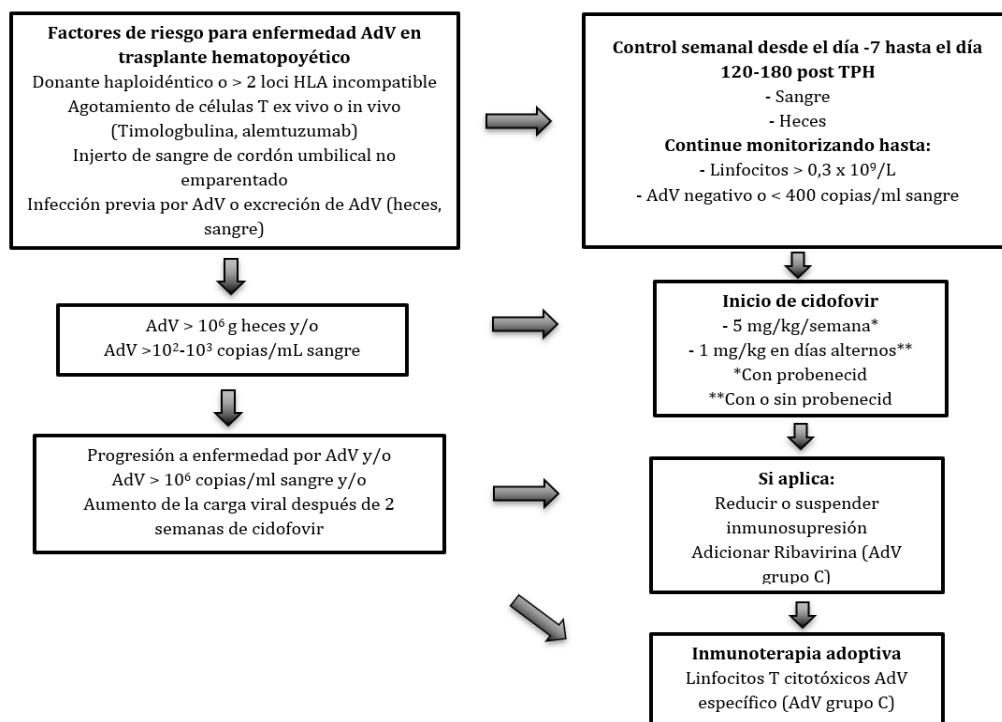
topoyéticos.^{13,31} La identificación mediante qPCR de una carga viral creciente tiene el potencial de seleccionar a los pacientes que merecen un tratamiento preventivo, y reducir el riesgo de progresión a enfermedad por AdV.²⁷

El objetivo de la monitorización semanal, o dos veces por semana de la carga de AdV, es iniciar rápidamente la terapia médica antivírica o la inmunoterapia y detener o reducir la replicación vírica, ya que la progresión de la viremia por AdV a la enfermedad puede ser rápida.²⁷

Tratamiento

Con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad por AdV, es importante intervenir tempranamente con el objetivo de impedir o al menos reducir la replicación del AdV y así prevenir la diseminación de la enfermedad o el compromiso de órganos. Entre las estrategias de tratamiento se encuentran la disminución progresiva de la inmunosupresión, el uso de antivirales y la mejora de la recuperación inmunitaria mediante inmunoterapia adoptiva.^{32,33} La disminución gradual de la inmunosupresión para ayudar a restaurar la inmunidad específica de las células T es útil en el TPH con injerto no manipulado, el cual requerirá de administración de inmunosupresión postrasplante. Sin embargo, a los pacientes que reciben progenitores con depleción de células T ex vivo,²⁴ no es aplicable dado que estos no van a requerir inmunosupresión tras el trasplante. Una de las recomendaciones establecidas por los diferentes grupos es la reducción progresiva de la inmunosupresión en los pacientes con linfopenia o recuento de CD3+ $<0.2 \times 10^9$ /L con niveles séricos de AdV $\geq 10^3$ copias/mL, o con una concentración de virus en las heces superior al umbral crítico de 10^6 copias/g.^{24,27,28} Ver Figura 1.

Figura 1. Esquema de seguimiento y tratamiento de pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad por AdV. AdV: adenovirus, HLA: antígeno leucocitario humano, ATG: globulina antitimocítica; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos.



Cidofovir. Es un nucleótido monofosfato cuyo metabolito activo inhibe la ADN polimerasa viral, reduciendo así la replicación del AdV. Inicialmente fue aprobado por la agencia europea y norteamericana para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus en pacientes VIH positivos. Dentro de los efectos adversos relacionados con el uso de cidofovir se encuentran: náusea, vómito, diarrea, astenia, fiebre, erupción cutánea, cefalea y neutropenia; sin embargo, el efecto adverso que limita la dosis del cidofovir es la nefrotoxicidad, que puede ocurrir como consecuencia de su eliminación renal.³⁵ El fármaco penetra desde la sangre en las células renales a través de transportadores de aniones orgánicos presentes en la membrana basolateral de las células tubulares, alcanzando concentración elevada y tóxica, induciendo la muerte celular. Para prevenir la nefrotoxicidad se recomienda la hiperhidratación, que diluye la concentración intracelular del cidofovir. Se

aconseja el uso de probenecid, una molécula de ácido orgánico que inhibe competitivamente la captación de cidofovir en las células tubulares renales a través del transportador de aniones orgánicos del riñón.^{36,37}

Varios estudios demostraron que el cidofovir es eficaz cuando se utiliza tempranamente, como tratamiento preventivo, en combinación con la disminución de la inmunosupresión; sin embargo, cuando se utiliza en fases avanzadas, viremia $>10^4$ copias /L de AdV o enfermedad por AdV su eficacia es limitada.³⁷⁻³⁹ Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha establecido la dosis óptima de cidofovir para esta indicación. Hiwarkar et al.²⁷ recomiendan iniciar el cidofovir intravenoso a una dosis de 5 mg/kg por semana durante dos a tres semanas, seguido de 5 mg/kg cada una a dos semanas con probenecid oral e hidratación.

En caso de no contar con el probenecid, se puede usar una dosis de cidofovir intravenoso a dosis de 1 mg/kg, tres veces por semana e hidratación intravenosa. El cidofovir se debe iniciar cuando la viremia por AdV es mayor a las 1.000 copias/ml o más de 10^6 copias/g de heces y está aumentando rápidamente. La estrategia de dosificación tres veces por semana se ha asociado con una menor nefrotoxicidad y una eficacia similar en comparación con la dosificación semanal.³⁹⁻⁴¹ El tratamiento continúa hasta que se produce la reconstitución inmunitaria: el umbral recomendado es: viremia del AdV <400 copias/mL, recuento de CD3+ > 0.3×10^9 /L.^{27,42}

Brincidofovir. Es un conjugado lipídico del cidofovir que se transforma a nivel intracelular en el metabolito activo; está disponible para administración oral o intravenosa. Su ventaja son sus propiedades farmacocinéticas (buena absorción intestinal, mayores concentraciones intracelulares de fármaco activo, concentraciones plasmáticas más bajas) que aumentan su potencia antivírica frente a varios virus de ADN de doble cadena.⁴³

Brincidofovir no presenta nefrotoxicidad ni mielotoxicidad significativas, aunque el efecto adverso más común es la toxicidad intestinal y la presencia de diarrea, que en pacientes con TPH hace que esta no se pueda distinguir fácilmente de una enfermedad de injerto contra huésped intestinal.^{43,44} Aunque faltan datos definitivos sobre la dosis óptima de brincidofovir, Hiwarkar *et al.*²⁷ recomendaron 2 mg/kg dos veces por semana, con una dosis máxima de 100 mg dos veces por semana.

Otros Fármacos. La ribavirina es un nucleósido análogo de la guanosina que tiene actividad *in vitro* contra los virus de ADN y ARN, al inhibir la actividad de la polimerasa viral. Se ha evidenciado que tiene actividad *in vitro* contra el serotipo C de AdV, pero *in vivo* la eficacia es muy discutida.⁴⁵ A pesar de ello, teniendo en cuenta

la baja nefrotoxicidad, las guías de manejo recomiendan su uso en conjunto con cidofovir en pacientes en los que se sospeche refractariedad de la respuesta por una infección por un serotipo C.²⁷ Otros antivirales, como el ganciclovir o el foscarnet, no se utilizan contra las infecciones por AdV porque su efecto es cuestionable o nulo. Por lo tanto, no se encuentran recomendados.²⁷

Inmunoterapia. Teniendo en cuenta que la actividad de los linfocitos T citotóxicos es uno de los pilares del control de la infección por AdV, potenciar este tipo de inmunidad de las células T específicas del virus en los primeros meses posterior al TPH representa una opción innovadora de intervención.⁴⁶ La terapia celular se ha utilizado principalmente en pacientes con enfermedad ADV refractaria.

La transferencia de la inmunidad frente al AdV se realizó inicialmente mediante la infusión de linfocitos de donantes no seleccionados (DLI). No obstante, este tipo de terapia tiene dos desventajas principales: la primera, es la baja frecuencia de linfocitos T específicos de AdV en el donante y, la segunda, es el alto contenido de linfocitos T aloreactivos no específicos del patógeno, lo que conlleva a aumentar el riesgo de provocar una EICR aguda.⁴⁷ Los protocolos actuales de inmunoterapia adoptiva se basan en la obtención de células T específicas de AdV, a partir de la sangre periférica del donante del trasplante o de un tercer donante mediante procedimientos de selección y expansión de células T específicas de virus *ex vivo*.⁴⁸ Los principales inconvenientes de la preparación de células T específicas de AdV a partir de un donante para trasplante, son el tiempo necesario para el procesamiento celular y la necesidad de un donante seropositivo para AdV, lo que implica en primer lugar un posible retraso en caso de requerir tratamiento urgente en pacientes que presenten enfermedad por AdV refractaria o en progresión y, en segundo lugar, no siempre tener disponible un labora-

torio autorizado para terapia celular.^{46,47} Por esto, en los últimos años se han desarrollado protocolos basados en la creación de bancos de células T específico, obtenidas de terceros donantes seropositivos, las cuales están con disponibilidad inmediata.⁴⁹

Para superar las barreras de acceso a este tipo de terapia, especialmente tiempo de producción y costos, se ha planteado una estrategia de obtención de productos celulares específicos enfocada en la estimulación de los linfocitos del donante. Estos se obtienen por aféresis del donante del trasplante o de un tercer donante, con antígenos víricos y la posterior separación magnética de las células T específicas del virus reaccionantes marcadas por la expresión de interferón-gamma, permitiendo la disponibilidad del productor celular en un plazo mucho menor.⁵⁰

Dado lo anterior, la inmunoterapia adoptiva tiene el potencial de reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por AdV posterior a un TPH y de prevenir la toxicidad asociada al uso prolongado de antivirales. Sin embargo, es una terapia en la cual aún faltan estudios aleatorizados con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad, fuera de contextos experimentales y académicos.

Conclusiones

La infección por adenovirus representa una amenaza significativa para los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, especialmente en población pediátrica, donde la reactivación viral es más frecuente. La detección temprana del virus mediante técnicas sensibles como la PCR cuantitativa en heces y sangre, permite una intervención oportuna que puede reducir la morbimortalidad asociada. La implementación de estrategias de tamizaje y monitorización

seriada, junto con criterios claros para el inicio de tratamiento, son fundamentales para prevenir la progresión hacia enfermedad invasiva. Cidofovir continúa siendo el antiviral más utilizado, aunque su efectividad depende del inicio temprano del tratamiento y requiere medidas para mitigar su nefrotoxicidad. La reducción de la inmunosupresión y el monitoreo inmunológico son pilares complementarios en el manejo. La estandarización de protocolos y la individualización del abordaje según el tipo de injerto y el estado inmunológico del paciente son necesarios para mejorar los desenlaces clínicos en esta población de alto riesgo.

En Colombia, aunque algunas instituciones han comenzado a implementar en contextos de investigación métodos diagnósticos avanzados como la PCR cuantitativa para la detección y seguimiento del AdV, actualmente no se cuenta con disponibilidad de estos estudios, así como tampoco se cuenta con terapias antivíricas específicas como el cidofovir. Esta limitación impide aplicar de manera integral las estrategias recomendadas por guías internacionales y subraya la necesidad urgente de fortalecer la infraestructura diagnóstica y terapéutica en el país, con el fin de ofrecer a los pacientes inmunocomprometidos alternativas efectivas y oportunas para el manejo de esta infección potencialmente letal.

Conflictos de Interés

Los autores declaran que no tienen relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Ambos autores colaboraron desde la concepción y diseño del estudio, hasta la escritura del manuscrito y su revisión de contenido.

Biografía de autores

Javier Alexander Brito Moreno. Médico, Hematooncólogo Pediatra.

Alejandra Calderón. Médica, Especialista en Pediatría, Especialista en Hemato oncología pediátrica, Maestría en Trasplante de Progenitores Hematopoyético e Inmunoterapia, Maestría en Oncología Neurológica.

Referencias

1. Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot A, Grier D, Cornish J, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2000;26(12):1333-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702716>
2. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* [Internet]. 2002;100(5):1619-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0377>
3. Hill JA, Mayer BT, Xie H, Leisenring WM, Huang ML, Stevens-Ayers T, et al. The cumulative burden of double-stranded DNA virus detection after allogeneic HCT is associated with increased mortality. *Blood* [Internet]. 2017;129(16):2316-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-748426>
4. Hill JA, Moon SH, Chandak A, Zhang Z, Boeckh M, Maziarz RT. Clinical and Economic Burden of Multiple Double-Stranded DNA Viral Infections after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2022;28(9):619.e1-619.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2022.06.016>
5. Cesaro S, Porta F. Adenovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: A Challenge Still Open for Survival. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(16):4827. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11164827>
6. Papanicolaou GA, Dvorak CC, Dadwal S, Maron G, Prasad VK, Giller R, et al. Practice patterns and incidence of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Multicenter survey of transplant centers in the United States. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2020;22(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.13283>
7. Cesaro S, Berger M, Tridello G, Mikulska M, Ward KN, Ljungman P, et al. A survey on incidence and management of adenovirus infection after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2019;54(8):1275-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0421-0>
8. Sedláček P, Petterson T, Robin M, Sivaprakasam P, Vainorius E, Brundage T, et al. Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdVance Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2019;25(4):810-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.753>
9. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. *Exp Biol Med* [Internet]. 1953;84(3):570-3. Disponible en: <https://doi.org/10.3181/00379727-84-20714>
10. Shieh WJ. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinicopathologic correlation. *Biomed J* [Internet].

- 2022;45(1):38-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.009>
11. Cruz Jiménez AE, Quintanar Vera L, Lujan-Montelongo JA. An Overview of Antivirals for Treating Lower Respiratory Tract Infections. *J Mex Chem Soc* [Internet]. 2021;66(1). Disponible en: <https://doi.org/10.29356/jmcs.v66i1.1657>
 12. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang YW, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016;4(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015>
 13. Chen RF, Lee CY. Adenoviruses Types, Cell Receptors and Local Innate Cytokines in Adenovirus Infection. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2014;33(1):45-53. Disponible en: <http://doi.org/10.3109/08830185.2013.823420>
 14. Greber UF, Flatt JW. Adenovirus Entry: From Infection to Immunity. *Annu Rev Virol* [Internet]. 2019;6(1):177-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015550>
 15. Zhang J, Zhu Y, Zhou Y, Gao F, Qiu X, Li J, et al. Pediatric adenovirus pneumonia: clinical practice and current treatment. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1207568>
 16. Garcia-Zalisnak D, Rapuano C, Sheppard JD, Davis AR. Adenovirus Ocular Infections: Prevalence, Pathology, Pitfalls, and Practical Pointers. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice* [Internet]. 2018;44(1):S1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ICL.oooooooooooo0000226>
 17. Mayindou G, Ngokana B, Sidibé A, Moundélé V, Koukouikila-Koussouna F, Christevy Vouyoungui J, et al. Molecular epidemiology and surveillance of circulating rotavirus and adenovirus in Congolese children with gastroenteritis. *J Med Virol* [Internet]. 2016;88(4):596-605. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1207568>
 18. Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function. *Nephrology* [Internet]. 2018;23(S2):31-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nep.13285>
 19. Lynch J, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011;32(04):494-511. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283287>
 20. Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus Infection in the Immunocompromised Host. In: Finn A, Curtis N, Pollard AJ, editors. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children VI* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 153-74. Disponible en: http://doi.org/10.1007/978-1-4419-0981-7_13
 21. Jaggi P, Kajon AE, Mejias A, Ramilo O, Leber A. Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander? *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2013;56(1):58-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cis807>
 22. Kojaoghlianian T, Flomenberg P, Horwitz MS. The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev Med Virol* [Internet]. 2003;13(3):155-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.386>
 23. Thomas SJ, Young RT, Steinbach WJ, Lugo DJ. Risks and outcomes of adenovirus disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients-Comparison of current antiviral treatment options. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2021;23(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.13505>
 24. Cesaro S, Porta F. Adenovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: A Challenge Still Open for Survival. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(16):4827. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11164827>
 25. Cesaro S. Adenovirus infection in allogeneic

- neic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2023;25(S1). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.14173>
26. González-Vicent M, Verna M, Pochon C, Chandak A, Vainorius E, Brundage T, et al. Current practices in the management of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Europe: The AdVance study. *Eur J Haematol* [Internet]. 2019;102(3):210-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.13194>
27. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, Mikulska M, Styczynski J, Wynn R, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach. *Rev Med Virol* [Internet]. 2018;28(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.1980>
28. Kosulin K, Pichler H, Lawitschka A, Geyeregger R, Lion T. Diagnostic Parameters of Adenoviremia in Pediatric Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10(Feb). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00414>
29. Hum RM, Deambrosis D, Lum SH, Davies E, Bonney D, Guiver M, et al. Molecular monitoring of adenovirus reactivation in faeces after haematopoietic stem-cell transplantation to predict systemic infection: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2018;5(9):e422-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30130-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30130-3)
30. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of recommendation (2011). *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2012;14(6):555-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.12022>
31. Dailey Garnes NJM, Ragoonanan D, Aboulhosn A. Adenovirus infection and disease in recipients of hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2019;32(6):591-600. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000605>
32. Lee YJ, Chung D, Xiao K, Papadopoulos EB, Barker JN, Small TN, et al. Adenovirus Viremia and Disease: Comparison of T Cell-Depleted and Conventional Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients from a Single Institution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2013;19(3):387-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.10.014>
33. Feghoul L, Chevret S, Cuinet A, Dalle JH, Ouachée M, Yacouben K, et al. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: Clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clinical Microbiology and Infection*. [Internet]. 2015;21(7):701-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.011>
34. Kosulin K, Pichler H, Lawitschka A, Geyeregger R, Lion T. Diagnostic parameters of adenoviremia in pediatric stem cell transplant recipients. *Front Microbiol*. [Internet]. 2019;10:414. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00414>
35. Lea AP, Bryson HM. Cidofovir. *Drugs* [Internet]. 1996;52(2):225-30. Disponible en: <http://doi.org/10.2165/00003495-199652020-00006>
36. Lacy SA, Hitchcock MJM, Lee WA, Tellier P, Cundy KC. Effect of oral probenecid coadministration on the chronic toxicity and pharmacokinetics of intravenous cidofovir in cynomolgus monkeys. *Toxicological Sciences* [Internet]. 1998;44(2):97-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/toxsci/44.2.97>

37. Lash LH, Lee CA, Wilker C, Shah V. Transporter-dependent cytotoxicity of antiviral drugs in primary cultures of human proximal tubular cells. *Toxicology* [Internet]. 2018;404-405:10-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.05.002>
38. Thomas SJ, Young RT, Steinbach WJ, Lugo DJ. Risks and outcomes of adenovirus disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients-Comparison of current antiviral treatment options. *Transplant Infectious Disease*. 2021;23(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.13505>
39. Chandorkar A, Anderson AD, Morris MI, Natori Y, Jimenez A, Komanduri K V., et al. Viral kinetics and outcomes of adenovirus viremia following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2021;35(12):e14481. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ctr.14481>
40. Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, Jaffe D, Pamer E, Sepkowitz K, et al. Invasive adenoviral infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2007;9(2):108-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2006.00184.x>
41. Perruccio K, Menconi M, Galaverna F, Pagliara D, Carraro F, Fagioli F, et al. Safety and efficacy of brincidofovir for Adenovirus infection in children receiving allogeneic stem cell transplantation: an AIEOP retrospective analyses. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2021;56(12):3104-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01285-y>
42. Lindemans CA, Leen AM, Boelens JJ. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood* [Internet]. 2010;116(25):5476-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-259291>
43. Alvarez-Cardona JJ, Whited LK, Chemaly RF. Brincidofovir: Understanding its unique profile and potential role against adenovirus and other viral infections. *future microbiol* [Internet]. 2020;15(6):389-400. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0288>
44. Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, Kurtzberg J, Chittick G, Brundage TM, et al. Brincidofovir for asymptomatic adenovirus viremia in pediatric and adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: A randomized placebo-controlled phase ii trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2017;23(3):512-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.12.621>
45. Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2014;27(3):441-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00116-13>
46. Motta CM, Keller MD, Bollard CM. Applications of virus-specific T cell therapies post-BMT. *Semin Hematol* [Internet]. 2023;60(1):10-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2022.12.002>
47. Heinz AT, Calkoen FGJ, Derbich A, Miltner L, Seitz C, Doering M, et al. Automated production of specific T cells for treatment of refractory viral infections after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* [Internet]. 2023;108(8):2080-90. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281996>
48. Feucht J, Opherk K, Lang P, Kayser S, Hartl L, Bethge W, et al. Adoptive T-cell therapy with hexon-specific Th1 cells as a treatment of refractory adenovirus infection after HSCT. *Blood* [Internet]. 2015;125(12):1986-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-573725>
49. Withers B, Clancy L, Burgess J, Simms R, Brown R, Micklithwaite K, et al. Establishment and Operation of a Third-Party Virus-Specific T Cell Bank within an Allogeneic Stem Cell Transplant Program.

- Biology of Blood and Marrow Transplantation [Internet]. 2018;24(12):2433-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.08.024>
50. Kállay K, Kassa C, Réti M, Karászi É, Sinkó J, Goda V, et al. Early Experience With Clinical iMACS Prodigy CCS (IFN-gamma) System in Selection of Virus-specific T Cells From Third-party Donors for Pediatric Patients With Severe Viral Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Journal of Immunotherapy [Internet]. 2018;41(3):158-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CJI.oooooooooooo0000197>