

Impacto de las infecciones por virus respiratorios en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Respiratory viral infections. Impact in hematopoietic stem cell transplantation

Herrera FA

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC)

fabian1961@gmail.com



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° Extraordinario: 15-23
1^{er} Congreso Argentino de Trasplante
de células progenitoras hematopoyéticas
2^{do} Congreso del LABMT

Palabras clave: Virus respiratorios,
Trasplante.

Keywords: Respiratory virus
Transplantation

Las infecciones por virus respiratorios (VR) son altamente frecuentes en pacientes adultos inmunocompetentes, ocasionando cuadros usualmente leves de infección del tracto respiratorio superior (ITRS) como rinitis, sinusitis, bronquitis y laringitis, y en menor proporción infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) de curso generalmente benigno (bronquiolitis en neonatos y neumonía en cualquier grupo etario). En pacientes con trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) estas infecciones son también muy frecuentes; no obstante, en esta población presentan alta incidencia de neumonía y coinfección bacteriana, ocasionando una importante morbimortalidad⁽¹⁻³⁾.

La mayoría de estos virus no tienen tratamiento efectivo, por lo que resulta fundamental implementar estrategias de prevención. Diferentes guías

de consenso de sociedades científicas nacionales e internacionales han publicado recomendaciones en este sentido⁽⁴⁻⁶⁾. Recientemente, dos estudios demostraron que medidas simples pueden tener impacto significativo para prevenir la infección o reducir la mortalidad asociada. El primero, realizado en la Universidad de Duke, EUA, tuvo como objetivo estudiar el impacto en la reducción de la incidencia de infecciones por VR con la implementación del uso de barbijo universal. Se incluyeron 1831 pacientes que recibieron un TCPH autólogo o alogénico en donde se observó un descenso significativo de la incidencia de infecciones por VR entre el período pre uso de barbijo y pos uso de barbijo de 10.3% a 4.4% ($p < 0.001$). Esta disminución continuó siendo significativa luego de ser ajustada por múltiples covariables que incluyeron la época del año. Asi-

mismo, no se observó descenso en la incidencia de infecciones por VR durante el período pos uso de barbijo en la unidad de pacientes oncohematológicos, en donde se implementaron idénticas medidas de control de infecciones que en el área de trasplante, a excepción del no uso de barbijo. Es importante destacar que la adherencia al uso de barbijo en el Personal de Salud y visitas fue del 99%⁽⁷⁾.

El segundo, realizado en el Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle, EUA, evaluó el impacto de la infección por VR detectados en el período preTCPH en términos de mortalidad en el período postTCPH. Se realizó la búsqueda de VR de muestras nasales por PCR desde el preTCPH y luego semanalmente hasta el día + 100 a todos los pacientes con y sin síntomas respiratorios. Se incluyeron 458 pacientes, de los cuales 116 (25 %) tuvieron detección de VR en el preTCPH. Los pacientes con detección de VR tuvieron menor sobrevivencia al día + 100 comparados con pacientes con muestras negativas (cociente de riesgo ajustado [CRA], 2.4; intervalo de confianza 95 % [IC], 1.3–4.5; $p:0.007$); este riesgo se mantuvo aún para rinovirus (CRA para mortalidad, 2.6; IC 95%, 1.2–5.5; $p: 0.01$). Asimismo, los pacientes sintomáticos con detección de VR tuvieron mayor mortalidad global comparados con pacientes con muestras negativas (CR no ajustado, 3.5; IC 95%, 1.0–12.1; $p: 0.05$). En los pacientes asintomáticos la detección de VR no se asoció con un incremento en la mortalidad⁽⁸⁾. Estos datos confirman la importancia del estudio apropiado de VR en pacientes que se encuentren sintomáticos antes del TCPH, y posponer el trasplante si fuera posible, aún con la detección de rinovirus.

La frecuencia y el predominio porcentual que cada VR tiene en pacientes con TCPH queda reflejada en estudios prospectivos de vigilancia, realizados mediante detección por PCR (que es el método diagnóstico patrón oro), que han podido documentar la incidencia acumulativa. Milano F. y col.⁽⁹⁾ estudiaron semanalmente desde el preTCPH hasta el día + 100 a 215 pacientes con TCPH alogénico, de los cuales el 30 % presentó infección por VR. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron: rinovirus (RV) con una incidencia acumulativa de 22,3 %, seguido por coronavirus (CoV) con 11 % y en mucho menor frecuencia virus sincicial respiratorio (VSR), virus parainfluenza (VPI), adenovirus (ADV), virus influenza (VI) y metapneumovirus humano (MVH).

Wolfrohm A. y col.⁽¹⁰⁾ realizaron vigilancia con PCR multiplex en 378 pacientes con TCPH alogénico, encontrando una incidencia acumulativa a 3 años del 40%. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron nuevamente: RV y CoV, seguidos por VSR, VPI, VI, MVH, y muy por debajo, ADV.

La epidemiología puede diferir según el agente etiológico en relación con la época del año. El VI circula predominantemente en invierno y en menor medida en otoño y primavera. El VPI tiene franco predominio durante la primavera, aunque también circula durante el resto del año. El VSR circula mayormente entre otoño e invierno, y en menor proporción en primavera y verano. En tanto que el RV circula durante todo el año.

Si bien son virus típicamente adquiridos en la comunidad, en pacientes trasplantados resulta frecuente la transmisión nosocomial, pudiendo ocasionar brotes en unidades de TCPH⁽¹¹⁾. Los factores más importantes para que esto último ocurra son: la posibilidad de transmisión desde 24 horas antes del inicio de los síntomas, la alta tasa de infección asintomática y la excreción viral prolongada que estos virus presentan en pacientes con TCPH. Peck A. y col.⁽¹²⁾, en un estudio realizado en 122 pacientes con TCPH alogénico, documentaron que el 35 % de las infecciones por VPI fueron asintomáticas.

Diferentes estudios cuantificaron la duración de la excreción viral por PCR en pacientes con TCPH. Richardson L. y col.⁽¹³⁾ determinaron la mediana de excreción y el rango en días para VI, VPI, VSR y MVP, siendo respectivamente para cada uno de ellos: 14 (5-58), 17 (5-45), 16 (5-50) y 14 (4-42). Milano F. y col.⁽⁹⁾ documentaron que 13 % de pacientes con infecciones por RV tuvieron una excreción mayor a 12 semanas. Finalmente, Lehnert N. y col.⁽¹⁴⁾ demostraron que la excreción del VSR es frecuentemente muy prolongada (en 29% de los casos mayor de 30 días y en el 18 % con una mediana de 80 días).

La presentación clínica de estas infecciones puede ser semejante a la de personas inmunológicamente competentes, aunque también es usual que se presenten en forma atípica (sin síntomas del tracto respiratorio superior o sin fiebre). En un estudio sobre 126 pacientes trasplantados, Claus J. y col.⁽¹⁵⁾ aplicaron los criterios clínicos de enfermedad tipo influenza (fiebre asociada a tos y/o odinofagia) correlacionándolo con el diagnóstico virológico de VI

por PCR, encontrando que los hallazgos clínicos tienen una sensibilidad de tan sólo el 40 %.

Además de la neumonía, otra de las complicaciones que algunos VR pueden ocasionar en esta población de pacientes, es una disminución del flujo aéreo por tiempo prolongado. En un estudio sobre 132 pacientes con TCPH alogénico e infección por VR durante los primeros 100 días pos trasplante, 38 % desarrollaron disminución del flujo aéreo dentro del año. Particularmente, la ITRI por VPI y VSR se asociaron con riesgo incrementado de disminución del flujo aéreo⁽¹⁶⁾.

Si bien existe un gran número de agentes etiológicos, por cuestiones de extensión y de trascendencia, a continuación mencionaremos aspectos particulares de las infecciones por RV, que es el agente etiológico más frecuente, y de los VI y VSR, los cuales son los únicos en los que se cuenta en la actualidad con tratamiento antiviral efectivo. Los RV han cobrado trascendencia en la última década, debido a la disponibilidad de las técnicas moleculares de diagnóstico, que han permitido demostrar la alta frecuencia que estos virus tienen como agentes etiológicos de infecciones del tracto respiratorio, tanto en personas inmunocompetentes como inmunocomprometidas. Recientemente, un estudio prospectivo realizado en 5 centros de EUA, sobre 2320 pacientes (30 % estaban inmunocomprometidos) con neumonía que requirieron internación, demostró que en los casos en donde se pudo confirmar el diagnóstico microbiológico, los agentes etiológicos más frecuentes fueron los RV⁽¹⁷⁾.

Durante mucho tiempo se ha cuestionado la capacidad de los RV de causar enfermedad severa. Choi SH. y col.⁽¹⁸⁾, en un estudio prospectivo de pacientes admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por neumonía severa y diagnóstico etiológico confirmado por lavado broncoalveolar, compararon las características clínicas y la evolución de 27 pacientes con RV con 51 pacientes con VI. Los pacientes con RV estaban más frecuentemente inmunocomprometidos (81.5 % contra 33.3 %; $p < 0,001$). Sin embargo, las manifestaciones clínicas, la presencia de coinfección bacteriana, el patrón de imágenes, la necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y el tiempo de estadía en UCI fue semejante en ambos grupos. También lo fue la mortalidad a 28 días (29,6 % contra 35,3 %; $p: 0.61$).

En pacientes con TCPH, las infecciones por RV pue-

den progresar a neumonía, con una morbimortalidad sustancial. No obstante, dado que en este escenario es muy frecuente la coinfección viral, bacteriana y fúngica, la mortalidad atribuible a la infección por RV muchas veces resulta difícil de determinar. Jacobs S. y col.⁽⁹⁾ estudiaron 63 pacientes con TCPH alogénico e infección por RV, de los cuales 43 % presentó neumonía y 60 % tuvo infecciones por copatógenos. En el análisis multivariado, los factores de riesgo independiente asociados a neumonía fueron la hipoalbuminemia y la presencia de copatógenos.

Recientemente, nuestro grupo describió las características clínicas, epidemiológicas y la evolución de las infecciones por RV en una cohorte de pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH⁽²⁰⁾. Se estudiaron en forma prospectiva 25 pacientes con infección por RV, de los cuales 36 % recibieron un TCPH. Del total de la cohorte, el 80 % de las infecciones fue de adquisición comunitaria y 20% nosocomial. El 52 % se presentó como neumonía (58 % con infiltrados pulmonares bilaterales). Se diagnosticó coinfección bacteriana y viral en 22,7 % y 16 % de los casos respectivamente. El 85 % requirió internación (10 % en UCI), con una mediana de 10 días. Veinte por ciento de los pacientes requirió oxígeno suplementario y 4 % ARM. En el seguimiento a 30 días, 2 pacientes fallecieron (1 relacionado a la infección por RV). Estos datos confirman que la infección por RV en esta población presenta una importante morbilidad.

La infección por VI característicamente ha tenido siempre alto impacto clínico y probablemente ha sido la más estudiada en pacientes con TCPH. Ha cobrado mayor trascendencia aún en el año 2009, con la pandemia de infección por VI A H1N1. Ljungman P. y col.⁽²¹⁾ describieron la presentación clínica en 286 pacientes con TCPH e infección por VI A H1N1. Los hallazgos más frecuentes fueron fiebre y tos, en 81 % y 85 % respectivamente. En tanto que la presencia de mialgias y odinofagia, muy usuales en cuadros de infecciones por VI estacional, fueron poco frecuentes, en 28,7 % y 22,7% respectivamente. Por el contrario, los síntomas gastrointestinales, raramente observados en infecciones por VI estacional, se presentaron en el 11,5 % de los pacientes con VI A H1N1. Choi SM. y col.⁽²²⁾ compararon las características clínicas y la evolución de infecciones por VI A y B estacionales con VI A H1 N1 en

161 pacientes con TCPH. En tanto que la presencia de neumonía y la hipoxemia fueron más frecuentes en infecciones por VI a H1N1, el requerimiento de ARM y la mortalidad al día 42 fueron semejantes.

En nuestro país, un estudio multicéntrico en donde se incluyeron 65 pacientes con cáncer o TCPH e infección por VI A H1N1 mostró que 66 % presentaron neumonía, 78 % requirieron internación (26 % en UCI), 18 % requirió ARM, y la mortalidad global al día 30 fue del 18 %. En el análisis multivariado, la saturación de oxígeno basal menor de 96% se asoció con requerimiento de ARM y muerte (OR 19.5; IC 95 % 2.28-165.9; p: 0.007)⁽²³⁾.

Diversos estudios han identificado factores de riesgo para el desarrollo de ITRI: linfopenia menor de 100 a 300/mm³, ausencia de tratamiento antiviral temprano, prednisona en dosis mayores o iguales a 20 mg/día, edad avanzada, infección temprana pos TCPH y donante HLA dispar^(21,22,24-26). Los factores de riesgo para mortalidad son los mismos con el agregado de presencia de neutropenia⁽²¹⁾.

El tratamiento antiviral ha demostrado tener un impacto significativo en la evolución. El inicio temprano (dentro de las 48 horas desde el inicio de los síntomas), reduce en forma significativa el desarrollo de hipoxemia e ITRI (OR 0.04, IC 95 %, 0.0-0.2; p: < 0.01 y OR 0.14, IC 95 %, 0.0-0.4; p: < 0.01) respectivamente. Más importante aún, reduce significativamente la mortalidad global a 6 semanas (CR 0.21, IC 95 5, 0.0-1.0; p: 0.049). Asimismo, el tratamiento tardío (más allá de las 48 horas desde el inicio de los síntomas), reduce significativamente el desarrollo de ITRI⁽²²⁾.

Shah D. y col.⁽²⁷⁾ desarrollaron un índice de riesgo de inmunodeficiencia para predecir mala evolución de infecciones por VSR en pacientes con TCPH alogénico. Dicho índice se compone de 7 variables: PMN menores a 500/mm³, linfocitos menores a 200/mm³, edad mayor a 40 años, acondicionamiento mieloablativo, enfermedad injerto contra huésped aguda o crónica, uso de corticoides en los 30 días previos al trasplante e infección en los períodos *preengraftment* o en los primeros 30 días posTCPH. El riesgo se estratificó en bajo: 0-2, moderado: 3-6 y alto 7-12, presentando buena correlación con la evolución. Dos años más tarde, el mismo grupo aplicó el índice a una cohorte de 146 pacientes con TCPH alogénico e infección por VI, según hayan recibido tratamiento antiviral temprano o tardío. Los pacientes con índice alto,

moderado y bajo con tratamiento tardío presentaron una mortalidad de 29 %, 5% y 4 % respectivamente; en tanto que no hubo mortalidad en pacientes que recibieron tratamiento temprano en ninguno de los grupos de riesgo⁽²⁸⁾.

Dentro de los antivirales disponibles, las diferentes guías y consensos de expertos, recomiendan como primera elección, oseltamivir en dosis de 75 mg cada 12 horas durante al menos 10 días⁽²⁹⁻³¹⁾, y eventualmente en pacientes que persistan sintomáticos realizar monitoreo de excreción viral por PCR y continuar el tratamiento hasta obtener un resultado negativo⁽²⁹⁾. Algunos expertos también sugieren utilizar dosis de 150 mg cada 12 horas en casos severos^(29,30). Sin embargo, varios estudios que compararon dosis estándar contra dosis altas en pacientes hospitalizados por cuadros de influenza severa, no mostraron beneficios virológicos ni clínicos de la dosis de 150 mg sobre la dosis estándar⁽³²⁻³⁴⁾. Como alternativa, se recomienda zanamivir inhalado y para pacientes con alteración de la absorción intestinal, zanamivir o peramivir intravenosos. Ninguno de estos fármacos se encuentra disponible en nuestro país.

Finalmente, resulta fundamental como estrategia de prevención la implementación de vacunación antigripal anual al paciente y a sus contactos convivientes, pudiendo iniciarse entre los 4 a 6 meses pos trasplante⁽³⁵⁾.

La infección por VSR representa un serio problema en pacientes con TCPH. Como fuera mencionado al comienzo, la excreción viral suele ser prolongada y la progresión de ITRS a ITRI ocurre en aproximadamente el 40 % de los pacientes con leucemia y TCPH⁽³⁶⁻³⁸⁾. Los factores de riesgo para que esto ocurra son: linfopenia menor a 200/mm³, neutropenia menor a 500/mm³, edad mayor a 65 años, TCPH alogénico menor a 1 mes, TCPH no relacionado o con disparidad HLA, ausencia de tratamiento con ribavirina inhalada, historia de tabaquismo y altas dosis de irradiación corporal total^(39,18). La presencia de linfocitos mayores a 1000/ mm³ ha demostrado ser un factor protector⁽⁴⁰⁾.

La mortalidad reportada para ITRI ha variado a lo largo de los años, siendo del 30 % al 80% en las últimas dos décadas, y entre 10 % y 18 % en los últimos años^(36,41-44). Los factores de riesgo identificados para mortalidad son: ocurrencia durante el período *preengraftment*, TCPH menor a 1 mes, inmunosupresión

severa, edad mayor a 65 años, linfopenia menor a $200/\text{mm}^3$, requerimiento de oxígeno suplementario mayor a 2 litros por minuto o ARM y detección de ARN de VSR en plasma^(39,45-47).

El índice de riesgo de inmunodeficiencia para ITRI y mortalidad en pacientes con TCPH alogénico puede tener utilidad para discriminar los pacientes que más se beneficiarían con el tratamiento antiviral⁽²⁷⁾. La ribavirina es el único antiviral disponible para el tratamiento de las infecciones por VSR. La formulación inhalatoria ha demostrado eficacia para reducir la progresión a ITRI y para la reducción de la mortalidad. Sin embargo, la evidencia proviene de estudios de cohorte retrospectivos^(43,45,48). El único estudio randomizado de tratamiento con ribavirina inhalatoria en TCPH controlado con tratamiento de soporte no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. No obstante, incluyó un bajo número de pacientes⁽⁴⁹⁾.

La ribavirina oral posee una biodisponibilidad del 30 % al 74 % y ha sido utilizada en diferentes estudios no controlados con y sin la adición de gammaglobulina intravenosa^(36,37,50-54). En pacientes con cáncer, trasplantes de pulmón y TCPH con inmunosupresión moderada a severa, algunos estudios reportan evolución favorable sin mortalidad⁽³⁷⁾. Revisiones de expertos y las recientes guías del ECIL y de la Sociedad Británica de Hematología y TCPH, recomiendan el uso de ribavirina oral como alternativa cuando no se dispone de formulación inhalatoria^(39,5,31).

Un estudio multicéntrico realizado en 4 centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires evaluó la utilidad del tratamiento con ribavirina oral en pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH e infección por VSR⁽⁵⁵⁾. Se incluyeron 52 pacientes. La enfermedad de base más frecuente fue leucemia aguda en 34.6% y 53.8% de los pacientes recibió un TCPH, siendo la mitad alogénicos. Los factores de riesgo para ITRI y mortalidad fueron: neutropenia menor a $500/\text{mm}^3$: 46.2%, linfopenia menor a $200/\text{mm}^3$: 34.6%, edad mayor de 65 años: 29.3%, *preengraftment*: 11.5%, irradiación corporal total: 5.8%, TCPH alogénico menor de 1 mes: 9.6%, inmunosupresión severa: 48.1%, requerimiento de oxígeno suplementario: 34.6%, ARM: 5.8%. La mediana de índice de riesgo en TCPH alogénico fue 5. La presentación clínica fue como ITRS en el 40.4 % y como ITRI en el 59.6% (74.3 % con infiltrados pul-

monares bilaterales). En 20 pacientes se diagnosticó alguna coinfección, siendo 80% de etiología viral. Todos los pacientes recibieron ribavirina oral desde la obtención del diagnóstico virológico, con una mediana de 10 días y 14 recibieron además gammaglobulina. Presentaron efectos adversos 8 pacientes y sólo 1 debió suspender la ribavirina por hemólisis. Evolucionaron con requerimiento de internación el 80.5% (90 % en sala general y 10% en UCI), con una mediana de 10 días. Ninguno de los pacientes con ITRS progresó a ITRI y 2 pacientes fallecieron (3.8%), pero sólo 1 relacionado a la infección por VSR.

En coincidencia con otros estudios publicados, estos hallazgos sustentan el uso de ribavirina oral en pacientes con TCPH en infección por VSR.

En conclusión, las infecciones por VR representan un problema serio y frecuente en pacientes que reciben un TCPH. Debemos sospecharlas en todos los pacientes que presenten uno más síntomas o signos respiratorios y diagnosticarlas tempranamente empleando métodos moleculares. Dentro de las estrategias de prevención, la utilización del barbijo ha demostrado utilidad para reducir la incidencia, y posponer el trasplante en los pacientes sintomáticos con diagnóstico virológico confirmado, aún con RV, puede reducir la mortalidad. En el caso del VI resulta importante la vacunación anual al paciente y a sus contactos convivientes e iniciar tratamiento antiviral temprano ante la sospecha clínica, ya que reducirá el desarrollo de neumonía y la mortalidad. Finalmente, en el caso de VSR, la administración de ribavirina oral parecería ser una opción segura y eficaz.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kim Y, Boeckh M, Englund J. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Apr; 28(2): 222-42.

2. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2008 Nov; 143(4): 455-67.
3. Weigt S, Gregson A, Deng J, Lynch J, Belperio J. Respiratory viral infections in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Aug; 32(4): 471-93.
4. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H y col. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1143-1238.
5. Dignan F, Clark A, Aitken C y col. BCSH/BSB-MT/UK clinical virology network guideline: diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2016 May; 173(3):380-93.
6. Jordán R. Prevención de infecciones por virus respiratorios. Prevención de Infecciones en Pacientes Receptores de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas. Guías de Consenso SADI-SAH 2011. *Hematología Argentina* 2011; 15 (3): 180-183.
7. Sung A, Sung J, Thomas S y col. Universal Mask Usage for Reduction of Respiratory Viral Infections After Stem Cell Transplant: A Prospective Trial. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):999-1006.
8. Campbell A, Guthrie K, Englund J y col. Clinical Outcomes Associated With Respiratory Virus Detection Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;61(2):192–202.
9. Milano F, Campbell A, Guthrie K y col. Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood.* 2010 Mar 11;115(10):2088-94.
10. Wolfrohm A, Porcher R, Legoff J y col. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term incidence and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Aug;20(8):1238-41.
11. Harrington R, Hooton T, Hackman R y col. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis.* 1992 Jun;165(6):987-93.
12. Peck A, Englund J, Kuypers J y col. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood.* 2007 Sep 1;110(5):1681-8.
13. Richardson L, Brite J, Del Castillo M y col. Comparison of respiratory virus shedding by conventional and molecular testing methods in patients with haematological malignancy. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Apr;22(4):380.e1-7.
14. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C y col. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS One.* 2016 Feb 11;11(2):e0148258.
15. Claus J, Hodowanec A, Singh K. Poor positive predictive value of influenza-like illness criteria in adult transplant patients: a case for multiplex respiratory virus PCR testing. *Clin Transplant.* 2015 Oct;29(10):938-43.
16. Erard V, Chien J, Kim H y col. Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses. *J Infect Dis.* 2006 Jun 15;193(12):1619-25.
17. Jain S, Self W, Wunderink R y col. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015 Jul 30;373(5):415-27.
18. Choi SH, Huh JW, Hong SB y col. Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: comparison with severe influenza virus-associated pneumonia. *J Clin Virol.* 2015 Jan;62:41-7.
19. Jacobs S, Soave R, Shore T y col. Human rhinovirus infections of the lower respiratory tract in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013 Oct;15(5):474-86.

20. Zerboni, S, Chevel Mejía J, Carena A y col. Clinical impact of Rhinovirus infection in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant. (Abst # A-75) In: program and abstracts of VI International Clinical Virology Symposium and Advances in Vaccines. Buenos Aires, Argentina, 2016.
21. Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L y col. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*. 2011 Aug;96(8):1231-5.
22. Choi S, Boudreault A, Xie H, Englund J, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5050-6.
23. Dignani M, Costantini P, Salgueira C y col. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients; a multicenter observational study. *F1000Res*. 2014 Sep 12 [revised 2015 Aug 25];3:221.
24. Nichols W, Guthrie K, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1300-6.
25. Chemaly R, Ghosh S, Bodey G y col. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Sep;85(5):278-87.
26. Espinosa-Aguilar L, Green J, Forrest G y col. Novel H1N1 influenza in hematopoietic stem cell transplantation recipients: two centers' experiences. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Apr;17(4):566-73.
27. Shah D, Ghantaji S, Ariza-Heredia E y col. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood*. 2014 May 22; 123(21): 3263-8.
28. Kmeid J, Vanichanan J, Shah D y col. Outcomes of Influenza Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Application of an Immunodeficiency Scoring Index. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar;22(3):542-8.
29. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis*. 2013 Jun;15(3):219-32.
30. Casper C, Englund J, Boeckh M. How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2010 Feb 18;115(7):1331-42.
31. Waghmare A, Englund J, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22):2682-92.
32. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013 May 30;346:f3039.
33. Flannery A, Thompson Bastin M. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. *Ann Pharmacother*. 2014 Aug;48(8):1011-1018.
34. Ariano RE, Sitar D, Zelenitsky S y col. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010 Mar 9;182(4):357-63.
35. Rubin L, Levin M, Ljungman P y col. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18.
36. Khanna N, Widmer AF, Decker M et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1; 46(3): 402-12.
37. Marcelin J, Wilson J, Razonable R. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immu-

- nocompromised patients. *Transpl Infect Dis.* 2014 Apr; 16(2): 242-50.
38. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C y col. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS One.* 2016 Feb 11; 11(2): e0148258.
 39. Hirsch H, Martino R, Ward K, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, Metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan; 56(2): 258-66.
 40. Kim YJ, Guthrie KA, Waghmare A y col. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. *J Infect Dis.* 2014 Apr 15; 209(8): 1195-204.
 41. Lee I, Barton TD. Viral respiratory tract infections in transplant patients: epidemiology, recognition and management. *Drugs.* 2007; 67(10): 1411-27.
 42. Whimbey E, Couch R, Englund J y col. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis.* 1995 Aug; 21(2): 376-9.
 43. Shah D, Ghantaji S, Shah J y col. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Aug; 68(8): 1872-80.
 44. Torres H, Aguilera E, Mattiuzzi G y col. Characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection in patients with leukemia. *Haematologica.* 2007 Sep; 92(9): 1216-23.
 45. Seo S, Campbell A, Xie H y col. Outcome of respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease in hematopoietic cell transplant recipients receiving aerosolized ribavirin: significance of stem cell source and oxygen requirement. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Apr; 19(4): 589-96.
 46. Campbell A, Chien J, Kuypers J y col. Respiratory virus pneumonia after hematopoietic cell transplantation (HCT): associations between viral load in bronchoalveolar lavage samples, viral RNA detection in serum samples, and clinical outcomes of HCT. *J Infect Dis.* 2010 May 1; 201(9): 1404-13
 47. Waghmare A, Campbell A, Xie H y col. Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: viral RNA detection in blood, antiviral treatment, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 2013 Dec; 57(12): 1731-41.
 48. Shah J, Chemaly R. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011 Mar 10; 117(10): 2755-63.
 49. Boeckh M, Englund J, Li Y y col. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 15; 44(2): 245-9.
 50. Preston S, Drusano G, Glue P, Nash J, Gupta S, McNamara P. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ribavirin in healthy volunteers as determined by stable-isotope methodology. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 2451-6.
 51. Gross A, Bryson M. Oral Ribavirin for the Treatment of Noninfluenza Respiratory Viral Infections: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 2015 Oct; 49(10): 1125-35.
 52. Casey J, Morris K, Narayana M, Nakagaki M, Kennedy G. Oral ribavirin for treatment of respiratory syncytial virus and Parainfluenza 3 virus infections post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Nov; 48(12): 1558-61.
 53. Gueller S, Duenzinger U, Wolf T y col. Successful systemic high-dose ribavirin treatment of respiratory syncytial virus-induced infections occurring pre-engraftment in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013 Aug; 15(4): 435-40.

54. Avetisyan G, Mattsson J, Sparrelid E, Ljungman P. Respiratory syncytial virus infection in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a retrospective study of the incidence, clinical features, and outcome. *Transplantation*. 2009 Nov 27;88(10):1222-6.
55. Herrera F, Salgueira C, Carena A y col. Respiratory syncytial virus infection in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant treated with oral Ribavirin. (Abst # A-73) In: Program and abstracts of VI International Clinical Virology Symposium and Advances in Vaccines. Buenos Aires, Argentina, 2016.