

Características clínicas y riesgo de evolución desfavorable en infecciones respiratorias virales agudas en el primer año post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Cohorte de 8 años pre COVID-19

Clinical characteristics and risk of adverse outcome in acute viral respiratory infections in the first year after hematopoietic stem cell transplantation. 8-year pre-COVID-19 cohort

Emilio Felipe Huaier Arriazu¹, Ana Lisa Basquiera^{2,3}, Julieta De Boeck², Emilse Diaz Lobo¹, Noelia Mañez¹ y Diego Hernan Giunta^{4,5,6}.

¹Sección Infectología, Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

²Sección Hematología, Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

³Servicio Oncología y Hematología, Hospital Privado Universitario de Córdoba.

⁴Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

⁵CONICET - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.

⁶Division of Clinical Epidemiology (KEP) Karolinska Institutet, Sweden.

Este trabajo fue la Tesis de la Maestría de Investigación Clínica de la Universidad Hospital Italiano del autor principal. Fue presentado en formato póster en IDWeek 2024.

https://academic.oup.com/ofid/article/12/Supplement_1/ofae631.2413/7989197

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Los gastos relacionados con la realización de este protocolo fueron cubiertos en su totalidad por el Servicio Clínica Médica y el Área de Investigación en Medicina Interna.

Recibido: 19 de noviembre de 2024 / Aceptado: 29 de julio de 2025

Resumen

Introducción: Los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) son especialmente vulnerables a infecciones respiratorias virales agudas (IRVA), que pueden evolucionar desde catarro de vía aérea superior (CVAS) hasta infección respiratoria aguda baja (IRAB) y muerte. **Objetivo:** Identificar factores asociados a evolución desfavorable en adultos con IRVA dentro del año post-TCPH. **Métodos:** Cohorte retrospectiva en el Hospital Italiano de Buenos Aires (2011-2019). Se incluyeron todos los eventos con panel viral positivo por RPC. Los desenlaces fueron estado clínico (escala WHO), progresión de CVAS a IRAB, ingreso a UCI y mortalidad a 30 días. Se aplicaron modelos de regresión logística bivariados y ordinales. **Resultados:** Se confirmaron 144 IRVA en 99 individuos. Al diagnóstico, 57% estaban hospitalizados y 21% ambulatorios con impacto funcional; al día 7, 8,3% permanecían en UCI. El 53,5% se presentó como CVAS, con 16,9% de progresión a IRAB. Un 16% requirió UCI, 11% soporte vital avanzado y la mortalidad a 30 días fue 2,1%. Edad > 65 años, trasplante alogénico, irradiación corporal total, uso de corticosteroides, neutropenia o linfopenia se asociaron con peor estado clínico. La progresión a IRAB fue mayor en mujeres, en eventos tempranos post-TCPH y en hospitalizados. **Conclusión:** La identificación de grupos de riesgo permite optimizar la prevención y el soporte en IRVA post-TCPH.

Palabras clave: virus respiratorios; trasplante de células madre hematopoyéticas; neumonía viral.

Abstract

Background: Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients are particularly vulnerable to acute viral respiratory infections (VRI), which can progress from upper respiratory tract infection (URTI) to acute lower respiratory infection (ALRI) and death. **Aim:** To identify factors associated with an unfavorable evolution in adults with acute VRI within one year after HSCT. **Methods:** A retrospective cohort at the Hospital Italiano de Buenos Aires (2011-2019). All events with positive viral panel by PCR were included. The outcomes were clinical status (WHO scale), progression from URTI to ALRI, admission to the ICU, and 30-day mortality. Bivariate and ordinal logistic regression models were applied. **Results:** 144 acute VRI were confirmed in 99 individuals. At diagnosis, 57% were hospitalized and 21% were outpatients with functional impairment; on day 7, 8.3% remained in the ICU. 53.5% presented as URTI, with 16.9% progression to ALRI. 16% required ICU care and 11% advanced life support. The 30-day mortality rate was 2.1%. Age > 65 years, allogeneic transplantation, total body irradiation, use of corticosteroids, neutropenia, or lymphopenia were associated with a worse clinical status. Progression to ALRI was higher in women, in early post-HSCT events, and in hospitalized patients. **Conclusion:** Identifying risk groups can optimize prevention and support in post-HSCT acute VRI.

Keywords: Respiratory viral infection, Hematopoietic stem cell transplantation, viral pneumonia.

Correspondencia a:

Emilio Felipe Huaier Arriazu

emilio.huaier@hospitalitaliano.org.ar - efelipeh@gmail.com

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un tratamiento cada vez más frecuente. Las indicaciones se han incrementado y en la actualidad forma parte del tratamiento de neoplasias hematológicas, trastornos no neoplásicos de la médula ósea y trastornos hereditarios del metabolismo, entre otros¹⁻³. Los avances en el procedimiento y en el tratamiento para soporte vital, infecciones y complicaciones no infecciosas como la enfermedad injerto contra huésped (EICH), contribuyen al aumento en la cantidad de individuos receptores de un TCPH y la prolongación de su sobrevida. Debido a las complicaciones, tienen mayor morbilidad y mortalidad que la población general⁴.

Los receptores de un TCPH son particularmente vulnerables a infecciones, siendo las respiratorias una de las más frecuentes, y entre ellas, la infección respiratoria viral aguda (IRVA). La susceptibilidad a las infecciones y el pronóstico cambian de acuerdo al tiempo transcurrido desde el trasplante.

Los diferentes virus respiratorios pueden ocasionar un espectro variable de cuadros clínicos en los receptores de TCPH, desde cuadros leves como catarro de vía aérea superior (CVAS) de manejo ambulatorio, hasta progresión a infección respiratoria aguda baja (IRAB) y muerte⁵. El metapneumovirus humano (MPVH) y el virus respiratorio sincicial (VRS) generan una mayor agresividad y morbimortalidad que en la población general⁶, mientras otros como influenza, se reportan con comportamiento similar; no obstante durante el brote 2009 de H1N1 se presentaron más frecuentemente como neumonía⁷. Existen factores de riesgo universalmente descritos para progresión a infección baja y mala evolución como la presentación próxima al trasplante, el trasplante alogénico⁸, EICH, esquema mieloablatoivo y linfopenia⁵.

Algunos factores asociados a infecciones graves son la edad avanzada, el sexo masculino, hipoxemia al diagnóstico, historia de tabaquismo, el esquema de acondicionamiento mieloablatoivo⁸. En cuanto al VRS y virus parainfluenza, la presencia de comorbilidades (elevado *score* de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), el tipo de trasplante (siendo más grave en los alogénicos no relacionados), serología positiva para citomegalovirus, neutropenia, linfopenia especialmente de CD4, demora en el implante de células progenitoras hematopoyéticas), EICH, uso de corticosteroides y la coinfección pulmonar, estarían asociados a mayor mortalidad⁹⁻¹¹. Algunos de los estudios anteriores también mostraron asociación con la probabilidad de que un CVAS por VRS evolucione a IRAB respecto a otros virus respiratorios¹². No obstante, se desconoce si estos factores también impactan en infecciones por otros agentes como MPVH¹³.

La mortalidad varía según las series pudiendo alcanzar valores cercanos a 25%^{8,14}. Sin embargo, publicaciones de Brasil reportan una menor mortalidad por virus respiratorios con respecto al hemisferio norte¹⁵. No obstante, el impacto va más allá de la mortalidad, ya que aumentan los requerimientos de internación o prolongan internaciones, aumentan los costos en salud y pueden desencadenar retraso en el implante, EICH o bronquiolititis obliterante¹⁶.

El *Immunodeficiency Scoring Index* (ISI)¹⁷ es un índice predictor desarrollado en la institución MD Anderson Cancer Center, para identificar aquellos pacientes con infección por VRS, con riesgo mayor de progresión de CVAS a IRAB y muerte por VRS en receptores de TCPH. Ogimi y cols., realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con la población de receptores de TCPH alogénicos, adultos y pediátricos, del Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle, E.U.A.) para estudiar el *score* ISI y factores de riesgo asociados a mala evolución del SARS-COV-2. Analizando su asociación con la progresión de CVAS a IRAB en todos los virus que componen el panel de detección viral por técnica de reacción polimerasa en cadena (RPC), en un seguimiento a 90 días, los autores encontraron mayor riesgo de progresión en VRS y MPVH y un índice ISI alto¹⁸.

Existen pocos reportes de infecciones virales respiratorias en pacientes receptores de TCPH en Argentina y variabilidad respecto al pronóstico global. En relación a características particulares de cada paciente, se propone este estudio para identificar el comportamiento de los virus respiratorios en la población de TCPH y su pronóstico.

Este estudio pretende como objetivos identificar en los pacientes adultos que recibieron un TCPH dentro del año posterior al trasplante con IRVA, factores asociados a: Estado Clínico, Progresión de CVAS a IRAB, Requerimiento de unidad de cuidados intensivos (UCI) y Mortalidad por cualquier causa a 30 días de iniciada la infección.

Pacientes y Métodos

Diseño

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, del total de pacientes receptores de TCPH en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea de Adultos del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina (HIBA). Se consideró como inicio del período de seguimiento (Tiempo 0 o T0) al día en el que se infunden las células precursoras hematopoyéticas (CPH). Todos los pacientes incluidos se siguieron hasta los 365 días posteriores a la inclusión al estudio, la muerte o el abandono de seguimiento en el HIBA, lo que ocurriera primero. El subgrupo de pacientes que presentaron un evento de IRVA fue seguido desde el diagnóstico de la infección hasta los 30 días.

Se evaluó dentro de la cohorte aquellos con sospecha clínica de IRVA. Se consideró evento sospechoso a todo aquel paciente al que se le realizó un estudio panel para virus respiratorios por RPC. Sobre ellos, se consideró IRVA según la definición de la Conferencia Europea de Infección en Leucemia¹⁹ a todo aquel que cumpliera tres condiciones:

- Tuvo sospecha clínica de IRVA en la historia clínica electrónica (HCE).
- Tuvo una RPC-multiplex de virus respiratorios positiva.
- Cumpliera criterios de CVAS o IRAB. En el caso de aquellos pacientes que presentaron un CVAS y no tuvieron realizado un estudio de imagen dentro de las 48 horas del diagnóstico, pero en el seguimiento hubo datos clínicos para valorar evolución, y el diagnóstico final registrado en la HCE fue claro, se consideró como evento de IRVA.

Se excluyeron los pacientes con trasplante de órgano sólido²⁰ y aquellos con un registro incompleto o datos faltantes.

El diagnóstico viral podía ser mediante muestras de hisopado nasofaríngeo o lavado broncoalveolar. La técnica para realizar el estudio por RPC consistió en electroforesis capilar por fragmentos desarrollada por el laboratorio (metodología *in-house* capaz de detectar los siguientes virus: influenza A, influenza B, influenza C, parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3, parainfluenza 4, MPVH, adenovirus (ADV), VRS, rinovirus humano, coronavirus HKU1 y SARS-CoV-2) aprobada en noviembre de 2011, y una segunda técnica RPC en tiempo real comercial marca Fast Track Diagnostics ("FTD Respiratory Pathogens 21"), que se utilizó entre marzo y diciembre de 2019.

Variables

Diagnóstico de IRVA. Presencia de cuadro respiratorio alto o bajo. Se consideró CVAS o IRAB

Criterios para CVAS: Presente al menos dos o más de los siguientes síntomas: rinorrea, congestión nasal o sinusal, otitis media, faringitis o tos seca (similar a la del resfriado común o síndrome faringitis/laringitis)²¹; y una radiografía o tomografía de tórax normal.

Criterios para IRAB o neumonía nueva: Tos acompañada de alguno de los siguientes síntomas: disnea, roncus, crépitos, sibilancias, taquipnea o hipoxemia; y un nuevo infiltrado pulmonar por radiografía o tomografía de tórax²².

Se estudiaron como eventos de interés las siguientes características:

- *Estado clínico:* Se utilizó *WHO Clinical Progression Scale*, una escala validada para criterios de evaluación de curso clínico y sobrevida en estudios de virus

influenza²³. Contempla todo el espectro de la enfermedad desde asintomáticos hasta el desarrollo de todos los síntomas y muerte²⁴. Se midió al diagnóstico (T0) y al día 7. Se trata de una variable ordinal con seis categorías mutuamente excluyentes para describir el estado clínico durante el seguimiento

- Alta con recuperación completa.
- Alta, pero sin volver a las actividades normales.
- Hospitalizado, pero sin requerimiento de oxígeno.
- Hospitalizado, pero con requerimiento de oxígeno.
- Utilización de UCI.
- Muerte.
- *Progresión de CVAS a IRAB*²⁵: En eventos que cumplieron definición de CVAS al diagnóstico con síntomas compatibles y ausencia de síntomas de infección respiratoria baja y una imagen de tórax normal (radiografía o tomografía), a la aparición dentro de las 48 horas y los 30 días posteriores al diagnóstico del IRVA de síntomas bajos + una imagen de tórax con lesiones no presentes previamente (radiografía o tomografía).
- *Requerimiento de UCI:* Ingreso a Unidad de Cuidados Críticos dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico de la IRVA.
- *Mortalidad a los 30 días* por cualquier causa: muerte posterior al diagnóstico de la IRVA tomando como día 0 el resultado positivo de la RPC para virus respiratorios. Dato censurado compuesto por muerte y tiempo. Fecha de muerte.

Se estudió como potenciales predictores de evolución desfavorable: sexo, edad > 65 años, tipo de TCPH pudiendo ser autólogo o alogénico, tiempo desde el trasplante > 28 y > 100 días, irradiación corporal total (TBI por sus siglas en inglés), esquema de acondicionamiento, uso de corticosteroides, uso de tacrolimus, recaída de la enfermedad de base, segundo trasplante, EICH, evento ocurrido durante la internación, presentación clínica como CVAS o IRAB, síntomas, citopenias²⁶ por la presencia o no de leucopenia, neutropenia, neutropenia profunda, falla renal o hipogamaglobulinemia²⁷ concentraciones séricas de IgG menores a 0,6 g/dL, requerimiento de oxígeno al diagnóstico, uso de antimicrobiano empírico, tratamiento con oseltamivir, ribavirina, inmunoglobulina hiperinmune, filgrastim, y *score* de ISI¹⁷ al diagnóstico que categoriza en bajo riesgo con 0 a 2, moderado riesgo 3 a 6 y alto riesgo 7 a 12, según el recuento de neutrófilos, de linfocitos, un acondicionamiento mieloablativo, el tiempo desde el trasplante, tratamiento con corticosteroides, EICH y la edad > 40 años.

Consideraciones estadísticas

Muestreo y cálculo muestral. Se incluyó la totalidad de pacientes de modo consecutivo. Se incluyeron todos

los eventos de sospecha de infección viral en pacientes adultos que recibieron TCPH dentro de los 365 días post trasplante. En los pacientes que presentaron múltiples episodios se incluyeron todos los episodios.

Análisis estadístico

Se presentan las características basales como mediana e intervalo intercuartil (IIQ) para las variables cuantitativas según distribución observada. Las variables categóricas se presentarán como frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas se describirán mediante la mediana y el IIQ.

Se evaluó la hipótesis nula de asociación con cada factor estudiado y el estado clínico (WHO), progresión de CVAS a IRAB, requerimiento de UCI y muerte a 30 días, con un modelo de regresión logística bivariado. Se presentan los *odds ratio* (OR) crudos con sus intervalos de confianza de 95%.

Se utilizó un modelo de regresión logística ordinal para probabilidades proporcionales para evaluar la asociación de cada factor potencialmente asociado a la escala ordinal de estado clínico (WHO) a 0 y 7 días^{28,29}. Este modelo estima un OR común para la diferencia entre las categorías ordinales de la variable de resultado principal. El supuesto de OR proporcional se evaluó con la prueba de Brant (prueba de supuesto de regresión paralela)^{30,31}. Se estimó, además, el OR de cada característica de interés y el estado clínico al día 7 ajustado por el estado clínico al diagnóstico.

Se consideraron estadísticamente significativas las probabilidades menores a 0,05. El análisis estadístico se realizó con STATA versión 16 MP - Parallel Edition (Copyright 1985-2017 StataCorp LLC - StataCorp. 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845, E.U.A.).

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI). La identidad de los datos personales fue mantenida bajo absoluta confidencialidad, sólo tuvieron acceso a ellos los investigadores involucrados.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés con respecto a los objetivos planteados. No presentaron influencia alguna en la libre decisión de planificación, análisis o reporte de este estudio y sus resultados.

Resultados

En los 441 individuos receptores de un TCPH en el periodo en estudio, hubo 341 eventos de sospecha de IRVA y solicitud de panel viral por RPC en 233 individuos.

Hubo 200 eventos con sospecha y estudio de panel viral por RPC negativo en 134 individuos. Sólo 13% (n: 26)

repitió el estudio, de quienes 65,4% (17/26) fueron positivos en el segundo estudio. El 38% (n: 76) fue en pacientes ambulatorios; de ellos, se internaron 50% (n: 38). De los eventos con resultado negativo en pacientes internados, 76,6% (95/124) fue en la internación del trasplante. El 46% (n: 92) presentaban neutropenia al momento de la realización del panel, 54,5% (n: 109) presentaron fiebre. En cuanto al diagnóstico final, en 11% (n: 22) se desestimó la sospecha de infección y/o evento respiratorio, en 17% (n: 34) hubo un cuadro de vías aéreas superiores sin diagnóstico, 32,5% (n: 65) tuvieron neumonía y en 39,5% (n: 79) hubo un diagnóstico alternativo.

Se confirmaron 144 eventos de IRVA en el año post TCPH, en 99 individuos receptores de un TCPH (Figura 1).

De los eventos respiratorios, 38,2% (n = 55) fueron de sexo femenino. La mediana de edad fue 50 años (IIC 33-62). En la Tabla 1 se describe la distribución de las características estudiadas en los 144 eventos. Otras características exploradas se describen en el material suplementario S1.

El virus más frecuentemente identificado fue rinovirus/

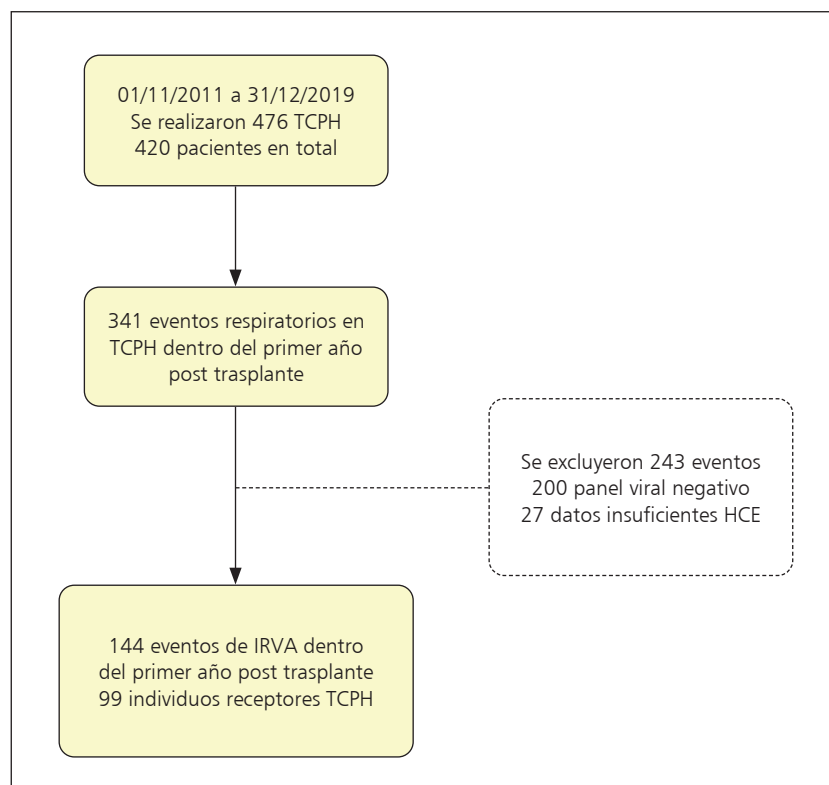


Figura 1. Diagrama de flujo de receptores de TCPH y eventos respiratorios, con diagnóstico de IRVA dentro del año post trasplante. Referencias: TCPH trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; HCE historia clínica electrónica.

Tabla 1. Características evaluadas en los receptores de trasplante de células progenitoras hematológicas que presentaron una infección respiratoria viral aguda dentro del año post-trasplante entre 01/11/2011 y 31/12/2019

Característica	Infección respiratoria viral aguda (N=144)
Sexo - % (no.)	
Masculino	61,8% (89)
Edad categorías - % (n)	
64 años o menos	85,4% (123)
≥ 65 años	14,6% (21)
Score HCT-CI - mediana (IIQ)	1 (0-3)
Score OMS - % (no.)	
0	58,6% (65)
1	35,1% (39)
2	5,4% (6)
3	0,9% (1)
Karnovsky - mediana (IIQ)	100 (90 - 100)
Enfermedad de base - % (n)	
Aplasia medular	2,8% (4)
Mieloma múltiple	27,1% (39)
Leucemia mieloide aguda	19,4% (28)
Leucemia linfoblástica aguda	13,2% (19)
Leucemia de células plasmáticas	2,1% (3)
Linfoma de Hodgkin	10,4% (15)
Linfoma no-Hodgkin	18,8% (27)
Síndrome mielodisplásico	5,6% (8)
Otros	1,4% (2)
Virus - % (no.)	
Influenza A	12% (19)
Influenza B	6,3% (10)
Parainfluenza	18,4% (29)
Virus respiratorio sincicial	19% (30)
Metapneumovirus	8,9% (14)
Coronavirus spp	1,9% (3)
Adenovirus	5,7% (9)
Rinovirus	27,8% (44)
Acondicionamiento - % (n)	
No mieloablato	14,6% (21)
Mieloablato	61,8% (89)
Intensidad reducida	23,6% (34)
Irradiación corporal total - % (n)	28,5% (41)
Timoglobulina - % (n)	16,7% (24)
Eventos post trasplante - % (n)	
Recaída enf.de base	9,7% (14)
EICH agudo	0,7% (1)
EICH crónico	0
Tipo de trasplante - % (n)	
Autólogo	47,2% (68)
Alogénico	52,8% (76)
No relacionado	15,8% (12/76 ^{*1})
Relacionado	84,2% (64/76)
Histoiéntico	29,7% (19/64 ^{*2})
Haploidéntico	70,3% (45/64 ^{*2})
2 ^{do} Trasplante - % (n)	13,2% (19)
Presentación - % (n)	
CVAS	53,5% (77)
IRAB	46,5% (67)
Internado - % (n)	35,4% (51)
Internación correspondiente al TCPH	74,5% (38/51)
Ambulatorio - % (n)	64,6% (93)
Requirió internación	55,9% (52/93)
Laboratorio - % (n)	
Leucopenia	40,3% (58)
Neutropenia profunda	25,7% (37)
Linfopenia	61,8% (89)
ISI - no. (%)	
Riesgo bajo	2,1% (3)
Riesgo moderado	28,5% (41)
Riesgo alto	69,4% (100)

*1 Sobre 76 TCPH alogénicos. *2 Sobre 64 TCPH alogénicos relacionados. Abreviaturas: HCE historia clínica electrónica; EICH enfermedad injerto contra huésped.

enterovirus en 27,8% eventos⁴⁴, seguido de VRS con 19%³⁰, parainfluenza 18,4% (n: 29) e influenza A 12% (n: 19). Hubo 10 eventos con un segundo diagnóstico en el panel respiratorio viral; se resumen en el material suplementario S2.

En cuanto a la presentación clínica, 53,5% (n: 77) de los eventos se presentaron como CVAS. Un 64,6% (n: 93) ocurrieron en individuos ambulatorios, y 55,9% de los mismos requirieron internación. La mediana de días de internación de aquellos que requirieron internación por la IRVA fue cuatro días (ICC 3-9). Por otro lado, 35,4% (n: 51) de las IRVA ocurrieron en individuos internados; en 74% se presentó durante la internación del trasplante.

El síntoma más frecuente fue la tos 76,4% (n: 110), seguido por fiebre 63,8% (n: 92), rinorrea 51,4% (n: 74) y expectoración 36,1% (n: 52).

Presentación imagenológica. En 51,4% (n: 74 individuos) se realizó radiografía de tórax al diagnóstico, no presentando hallazgos sugerentes de infección respiratoria en 81,3% (60/74). Mientras que en 71,5% (n: 103) se realizó tomografía de tórax, habiendo hallazgo patológico en 62,6% (64/103). La presentación imagenológica más frecuente fue vidrio esmerilado 55,8% (n: 36), seguida por vidrio esmerilado + infiltrado micronodulillar 22,1% (n: 14) y consolidación 10,3% (n: 7). El 64,7% (n: 41) tuvo compromiso bilateral.

En cuanto al laboratorio al diagnóstico de la IRVA, del total de individuos 40,3% (n: 58) tenían leucopenia, 20,8% (n: 30) neutropenia y 61,8% (n: 89) linfopenia al momento del diagnóstico. Solo 53,5% (77/144) de los individuos que con evento se realizó determinación de inmunoglobulina, 70,1% (n: 54) tenían hipogammaglobulinemia. Los resultados de laboratorio se resumen en la Tabla S3.

En cuanto al diagnóstico final registrado en la HCE del evento, 46,5% (n: 67) fueron cuadros de vía aérea superior virales, 21,5% (n: 31) neumonías virales, 17,4% (n: 25) neumonías con dudas del diagnóstico etiológico, 3,5% (n: 5), infecciones fúngicas, y 11,1% (n: 16) otro diagnóstico.

Desenlaces de evolución desfavorable de las IRVA

Estado clínico

Al diagnóstico del IRVA 57% (n: 82) de los pacientes/eventos estaban hospitalizados o se hospitalizaron, y 21,1% (n: 30) de los pacientes estaban ambulatorios, pero con impacto en las actividades, mientras que al día 7 del diagnóstico de IRVA, 8,3% (n: 12) estaba en UCI, 35,4% (n: 51) hospitalizado sin requerimiento de oxígeno, y 54,5% (n: 77) ambulatorios/alta sin volver a las actividades. La Figura 2 ilustra el gráfico de las proporciones de la Escala de Progresión Clínica (WHO) al día 0 y 7 del diagnóstico de la IRVA.

Los factores que se asociaron a un peor estado clínico

al diagnóstico del IRVA fueron la indicación de antimicrobiano empírico (OR 7,71 - IC95% 3,7-16,07 ; $p < 0,001$), IRVA posterior a los 28 días post trasplante (OR 6,72 - IC95% 2,75-16,43 ; $p < 0,001$), linfopenia (OR 5,84 - IC95% 2,84-1,98 ; $p < 0,001$), neutropenia profunda (con recuento $< 500/\text{mL}$) (OR 3,78 - IC95% 1,71-8,74 ; $p = 0,001$), indicación de inmunoglobulina (OR 3,07 - IC95% 1,29-7,28 ; $p = 0,011$), edad > 65 años (OR 3,04 - IC95% 1,09-8,48 ; $p = 0,033$), tratamiento con corticosteroides (OR 2,73 - IC95% 1,26-5,92 ; $p = 0,011$), TBI como parte del acondicionamiento en el TCPH (OR 2,23 - IC95% 1,08-4,62 ; $p = 0,031$), y receptores de trasplante alogénico (OR 1,97 - IC95% 1,04-3,75 ; $p = 0,038$). Mientras que aquellos que recibieron un acondicionamiento mieloablativo al TCPH tuvieron un

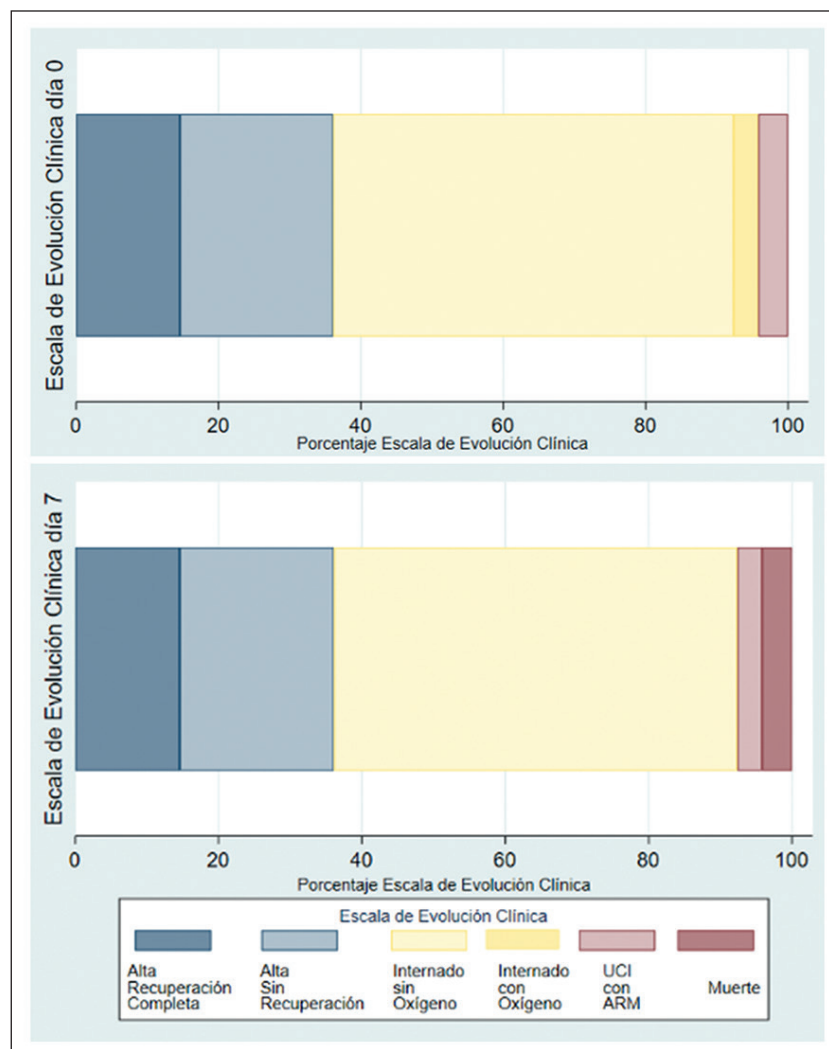


Figura 2. Gráfico comparativo del estado clínico al diagnóstico y día 7 de los eventos de infección viral respiratoria aguda dentro del año post TCPH.

mejor estado clínico al diagnóstico del IRVA (OR 0,23-IC95% 1,1-4,69; $p = 0,026$) que aquellos que recibieron un esquema NO mieloablativo.

Un peor estado clínico al día 0 se relacionó con un peor estado clínico al día 7 (OR 2,96-IC95% 1,93-4,54; $p < 0,001$). Al día 7 solo tuvieron un peor estado clínico aquellos a quienes se les indicó ribavirina (OR 2,27-IC95% 1,1-4,69; $p = 0,026$). Al ajustar el estado clínico al día 7 por el estado clínico basal, tuvieron una peor evolución aquellos individuos que presentaban menos de 28 días desde el TCPH (OR 4,65 - IC95% 1,95-11,08; $p = 0,001$), menos 100 días desde el TCPH (OR 2,11-IC95% 1,02-4,38; $p = 0,045$), neutropenia < 500 /mL (OR 5,63-IC95% 2,43-13,08; $p < 0,001$), y linfopenia (OR 5,53-IC95% 2,2-13,95; $p < 0,001$). La Tabla 2 resume la asociación entre los potenciales predictores y el desenlace estado clínico al día 0 y 7 del diagnóstico del IRVA. La Tabla S4 resume la proporción de pacientes con cada estado clínico al día 7, según su estado clínico al día 0.

Progresión de infección alta a baja

Del total de IRVA, 77 casos (53,5%) se presentaron como CVAS al diagnóstico; y de ellos 13 individuos (16,9%) progresaron a IRAB.

En cuanto a progresión de CVAS a IRAB, el sexo masculino tuvo un OR de 0,20 (IC95% 0,06-0,73; $p < 0,001$) y la ocurrencia del evento más allá de los 28 días desde el trasplante un OR 0,27 (IC95% 0,08-0,95; $p = 0,045$). Los eventos producidos en individuos internados tuvieron un OR de 5,71 (IC95% 1,61-20,24; $p = 0,006$) de progresar de CVAS a IRAB.

Finalmente, respecto al *score* ISI, 2,6% ($n = 2$) tuvieron riesgo bajo, 22,1% ($n = 17$) riesgo moderado y 75,3% ($n = 58$) riesgo alto. No se encontró diferencia en la progresión en un *score* de riesgo alto OR 1,11 (IC95% 0,27-4,55; $p = 0,883$). La totalidad de las características analizadas en relación a la progresión de CVAS a IRAB se resumen en S5.

Requerimiento de unidad de cuidados intensivos y soporte vital

Sólo 16% ($n = 23$) de los individuos requirieron ingreso a UCI, mientras que 11,1% ($n = 16$) necesitaron soporte vital avanzado. La mediana de días en UCI fue de 9 (IIQ 4-28). El 15,3% de los individuos ($n = 22$) requirieron oxigenoterapia, y 6,3% ($n = 9$) asistencia ventilatoria mecánica. De los 23 individuos que requirieron UCI, cuatro se presentaron como CVAS y progresaron a IRAB.

Respecto al requerimiento de ICU posterior al diagnóstico del evento de IRVA, se encontró asociación entre edad > 65 años, evento ocurrido antes de los 28 días post TCPH, acondicionamiento mieloablativo, uso de corticosteroides al momento del evento, ocurrencia estando inter-

nado, presentación como IRAB, síntomas al diagnóstico rinorrea, fiebre, escalofríos, crépitos, taquipnea, disnea e hipoxemia, requerimiento de oxígeno al diagnóstico, uso de antimicrobiano empírico y uso de filgrastim. La asociación entre la totalidad de características analizadas como potenciales exposiciones y el requerimiento de ICU se encuentran resumidas en S6.

Mortalidad a los 30 días por cualquier causa

La mortalidad fue 2,1% (IC 95% 0,67-6,32) dentro de los 30 días del inicio de la infección. Los tres individuos fallecidos presentaron el evento viral respiratorio en la internación para recibir el trasplante, antes de los 30 días post trasplante, todos rescataron rinovirus en el hisopado nasofaríngeo, dos recibieron un trasplante alogénico por leucemia y el tercero un autólogo por mieloma. La causa de muerte fue neumonía en dos casos y síndrome de liberación de citoquinas en un caso. No se estudió la asociación entre las características de interés y la mortalidad por el bajo número de eventos.

Discusión

Al diagnóstico del IRVA, 57% de los pacientes estaban hospitalizados o se hospitalizaron, y 21,1% de los pacientes estaban ambulatorios, pero con impacto en las actividades, mientras que al día 7 del diagnóstico, 8,3% estaban en UCI, 35,4% hospitalizados sin requerimiento de oxígeno, y 54,5% ambulatorios/alta sin volver a las actividades. Del total de IRVA, 53,5% casos se presentaron como CVAS al diagnóstico; y de ellos 16,9% progresaron a IRAB. Solo 16% requirieron ingreso a UCI, mientras que 11,1% ($n = 16$) necesitaron soporte vital avanzado. La mortalidad fue 2,1% (IC 95% 0,67-6,32) dentro de los 30 días desde el inicio de la infección.

El sexo femenino, un período precoz post trasplante y la presentación de la infección en el contexto de hospitalización se asociaron a progresión de CVAS a IRAB. Los individuos de mayor edad, con diagnóstico precoz post trasplante, el uso de corticosteroides, la internación al momento de la IRVA, la linfopenia, neutropenia, falla renal, y el uso de antimicrobianos empíricos se asociaron a mayor riesgo de requerir UCI.

En la presente serie se encontró asociación entre una edad > 65 años y requerimiento de UCI, a diferencia de un estudio multicéntrico realizado en Francia²⁵. No se encontró asociación entre las características estudiadas durante el desarrollo del *score* ISI ni el *score* en sí mismo¹⁷ con los diferentes desenlaces de interés, probablemente debido a que la muestra no tuvo poder suficiente. Tampoco aquellas características clínicas evaluadas en la cohorte de Seattle¹⁸, con los desenlaces desfavorables. Esto podría deberse a que se evaluaron para todas las etiologías virales

Tabla 2. Asociación entre características y estado clínico al día 0 y 7 desde el diagnóstico de infección respiratoria viral aguda por regresión logística ordinal

Característica (N = 144)	Estado clínico al día 0		Estado clínico al día 7			
	OR proporcional (IC 95%)	p	OR proporcional (IC 95%)	p	OR ajustado estado al día 0	p
Sexo masculino	0,92 (0,48-1,76)	0,807	1,12 (0,61-2,05)	0,720	0,44 (0,21-0,93)	0,030
> 65 años	3,04 (1,09-8,48)	0,033	1,74 (0,71-4,23)	0,224	1,24 (0,44-3,45)	0,682
Enf. de base						
Leucemia	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Linfoma	,640,8 (0,37-1,75)	0,576	0,92 (0,43-1,94)	0,832	0,35 (0,03-3,98)	0,397
Mieloma múltiple	0,73 (0,32-3,08)	0,448	2,05 (0,94-4,47)	0,071	0,3 (0,03-3,3)	0,324
Síndrome mielodisplásico	0,82 (0,17-3,78)	0,796	1,91 (0,45-8,16)	0,382	0,36 (0,02-5,59)	0,466
Otras	1,33 (0,24-7,26)	0,745	1,17 (0,2-6,77)	0,864	3,62 (0,05-283)	0,563
TCPH alogénico	1,97 (1,04-3,75)	0,038	0,83 (0,45-1,5)	0,531	0,78 (0,39-1,56)	0,483
Acondicionamiento						
No mieloablato	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Mieloablato	0,23 (0,09-0,6)	0,003	0,83 (0,36-1,92)	0,667	0,99 (0,37-2,65)	0,978
Intensidad reducida	0,65 (0,21-1,95)	0,439	1,31 (0,49-3,47)	0,584	1 (0,32-3,13)	0,995
TBI	2,23 (1,08-4,62)	0,031	1,09 (0,56-2,1)	0,803	1 (0,47-2,12)	0,996
Timoglobulina	1,22 (0,48-2,63)	0,790	1,69 (0,77-3,73)	0,191	1 (0,41-2,46)	0,997
> 1 virus	0,8 (0,26-2,44)	0,699	2,56 (0,95-6,91)	0,064	0,75 (0,24-2,34)	0,614
Menos 28 días del TCPH	6,72 (2,75-16,43)	< 0,001	1,26 (0,65-2,42)	0,495	4,65 (1,95-11,08)	0,001
Menos 100 días del TCPH	3,21 (1,65-6,25)	0,001	1,06 (0,58-1,92)	0,860	2,11 (1,02-4,38)	0,045
Corticoesteroides	2,73 (1,26-5,92)	0,011	1,45 (0,71-2,96)	0,305	0,88 (0,39-2,01)	0,761
Recaída enfermedad de base	1,15 (0,41-3,19)	0,791	1,22 (0,45-3,25)	0,698	1,58 (0,51-4,86)	0,427
Segundo TCPH	0,88 (0,35-2,25)	0,792	1,79 (0,75-4,26)	0,186	1,3 (0,48-3,54)	0,609
EICH agudo	0,67 (0,24-1,86)	0,441	0,64 (0,22-1,87)	0,414	0,49 (0,13-1,77)	0,274
Neutropenia < 500 /mL	3,78 (1,71-8,74)	0,001	0,95 (0,5-1,82)	0,885	5,63 (2,43-13,08)	< 0,001
Linfopenia	5,84 (1,98-2,84)	< 0,001	1,9 (0,98-3,68)	0,058	5,53 (2,2-13,95)	< 0,001
Hipogammaglobulinemia	2,02 (0,8-5,08)	0,137	1,42 (0,59-3,43)	0,438	0,98 (0,35-2,73)	0,996
Oseltamivir	0,98 (0,52-1,89)	0,951	1,02 (0,55-1,86)	0,961	1 (0,5-2,03)	0,982
Ribavirina	1,62 (0,69-3,78)	0,264	2,27 (1,1-4,69)	0,026	0,9 (0,38-2,1)	0,803
Inmunoglobulina	3,07 (1,29-7,28)	0,011	1,49 (0,72-3,11)	0,283	1,03 (0,45-2,38)	0,943
Score ISI						
Bajo riesgo	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Moderado riesgo	1,32 (0,19-8,96)	0,776	0,38 (0,03-4,31)	0,435	3,86 (0,13-116,92)	0,438
Alto riesgo	2,3 (0,35-14,92)	0,382	0,41 (0,04-4,46)	0,467	13,47 (0,45-402,12)	0,142
Estado clínico al día 0						
Alta con recuperación completa			1 (ref)	0,055		
Alta pero sin volver a las actividades normales			5,9 (0,97-36,01)			
Hospitalizado sin O ₂			32,33 (5,73-182,5)	< 0,001		
Hospitalizado con O ₂			1,48 (0,09-25,16)	0,787		
UCI			425 (43-4202,8)	< 0,001		
Muerte			-			

Abreviaturas: Enf. enfermedad; TBI Irradiación corporal total, Rec recuperación, TCPH: trasplante de células precursoras hematopoyéticas O₂ oxígeno, UCI unidad de cuidados intensivos.

en su conjunto y el tamaño muestral no fue suficiente. Podría ser de interés desarrollar un estudio multicéntrico en población de América del Sur.

Una edad mayor de 65 años, receptores de TCPH alogénicos, los que recibieron TBI, los que recibían corticosteroides, la presencia de neutropenia profunda o linfopenia, y la indicación de inmunoglobulina tuvieron un peor estado clínico al diagnóstico. El mal pronóstico en aquellos pacientes que presentan el IRVA antes de los 28 o antes de los 100 días post trasplante es similar a lo encontrado en reportes previos^{8,32}. Lo mismo ocurre con aquellos pacientes que se presentan con neutropenia profunda o linfopenia, y el peor estado clínico al día 7, similar a la cohorte francesa de pacientes publicada por Anne-Laure Houist y cols.²⁵. No se evaluó el estado clínico al día 30 debido a una falta de datos del estado clínico en casi 40% de los individuos, habiendo información de evolución favorable posterior. Al analizar el día 30 asumiendo que los pacientes sin datos no tenían modificaciones respecto al día 7, no hubo diferencias por lo que se jerarquiza el análisis al día 7.

Por otro lado, solo la indicación de ribavirina tuvo diferencia significativa al día 7, lo que probablemente se deba al sesgo de indicación, ya que, por tratarse de un estudio retrospectivo, refleja aquellos diagnósticos de peor pronóstico como VRS³⁷. El mejor estado clínico al día 0 de aquellos que recibieron un esquema mieloablatoivo puede deberse a que los individuos que reciben este esquema tienen menos comorbilidades y menor edad que aquellos que reciben esquemas de menor intensidad (no mieloablativos).

Respecto a la progresión de CVAS a IRAB, el sexo femenino y la ocurrencia del evento durante la internación, se presentaron como factores de riesgo, a diferencia de lo encontrado en otros estudios, donde la depleción de células B, un mayor *score* ISI o el uso de ribavirina se asociaron a mayor riesgo de progresión de CVAS a IRAB. Tampoco hubo asociación entre el tiempo desde el trasplante y el riesgo de progresión, como reportan series de MPVH y VRS³³.

No se encontró asociación entre los diferentes virus y mortalidad, requerimiento de UCI, requerimiento de soporte vital ni progresión de CVAS a IRAB, diferente de lo que refiere la bibliografía especialmente con VRS²⁵, MPVH³⁴, parainfluenza³⁵ y ADV³⁶.

La mortalidad encontrada en la presente cohorte es muy inferior a la reportada en la bibliografía del hemisferio norte³⁷, no pudiendo relacionarse la mortalidad con factores de riesgo dada la baja mortalidad a los 30 días de inicio de la infección respiratoria^{4,38}; no obstante, se asemejan a los descritos en Brasil¹⁵. La mortalidad fue baja, probablemente debido a un intenso cuidado de soporte (antivirales, inmunoglobulina, etc.); sin embargo, la peor evolución en aquellos que presentan el evento

estando internados, nos permite jerarquizar las medidas preventivas y control de infecciones hospitalarias.

La naturaleza retrospectiva del estudio y el hecho de que los individuos continúan su seguimiento fuera del hospital, trae como consecuencia pérdida en el seguimiento sobre todo individuos con TCPH autólogos; no obstante, no superó el 5%. En contrapartida, la calidad del registro es alta y la sistemática de detección y revisión de los registros aportó datos de alta calidad.

Otra limitación fue que no se estudió otros desenlaces como síntomas persistentes o calidad de vida; tampoco hubo registro de paciente alguno con bronquiolititis obliterante, complicación habitualmente descrita, ni se estudió la aparición de la EICH posterior a la infección viral o retraso en el implante como eventos de evolución desfavorable¹⁶. Esto impidió, además, encontrar diferencias respecto a evolución desfavorable a 30 días, por ejemplo.

Hay pocos datos de infección por diferentes virus en receptores de TCPH adultos en Argentina, y existe poca bibliografía de América Latina, por lo que esta cohorte aporta datos novedosos al conocimiento epidemiológico de la población adulta. Sería interesante valorar el impacto de estos virus durante la pandemia de COVID-19 y con posterioridad a ella, y continuar la valoración de manera multicéntrica.

Conclusión

La mitad de estos episodios se presentaron como CVAS y 17% progresaron a IRAB, siendo mayor esta progresión en individuos internados. El requerimiento de cuidados críticos fue mayor en los eventos ocurridos en los primeros 28 días del trasplante y en individuos de 65 años o mayores.

Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del diagnóstico oportuno de las infecciones virales respiratorias en receptores de trasplantes, y la identificación de grupos de mayor riesgo para accionar sobre la prevención y el soporte.

El requerimiento de cuidados críticos se mostró incrementado en los eventos ocurridos durante los primeros 28 días posteriores al trasplante, así como en pacientes de 65 años o más. La mortalidad observada fue baja, probablemente atribuible a un exhaustivo cuidado de soporte, que incluyó tratamientos como antivirales e inmunoglobulina. Sin embargo, la evolución más desfavorable en aquellos individuos que presentaron el evento en un contexto de hospitalización subraya la necesidad de priorizar las medidas preventivas y el control de infecciones intra-hospitalarias.

Estos hallazgos resaltan la importancia del diagnóstico oportuno de las infecciones virales respiratorias en receptores de TCPH, así como la identificación de grupos de

mayor riesgo, con el fin de implementar acciones efectivas en prevención y soporte médico.

Agradecimientos: El equipo agradece a Martín Rolan y Mariangeles Visus por su ayuda desde el laboratorio de biología molecular y bacteriología respectivamente, al Dr. Jorge Arbelbide por su generoso aporte con datos de la

sección de Hematología del Hospital Italiano de Buenos Aires, a Micaela Sánchez del Cid y Federico Sberna por colaborar en la generación del listado TCPH, a Javier Pollán por su apoyo en la realización de la Maestría en Investigación Clínica, a Nora Scarpiglione por la lectura crítica y sugerencias, a Marisa Sánchez y equipo de sección de Infectología por siempre colaborar.

Ámbito del estudio

El HIBA es una red de atención integrada, compuesto por dos hospitales, sede central y Hospital Italiano de San Justo "Agustín Rocca" (HISJ); cuenta con una Sección de Hematología Adultos que administra dos Unidades de Trasplante de Médula Ósea de Adultos¹. Ambas unidades utilizan los mismos protocolos clínicos². Desde el 03/07/2003 hasta el 30/03/2019 se realizaron 651 TCPH, siendo 72% TCPH autólogos.

El HIBA es un hospital universitario de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Cuenta con 789 camas, 246 destinadas a cuidados críticos; aproximadamente 2,5 millones de consultas ambulatorias anuales, 41 mil egresos y realiza aproximadamente 45 mil procedimientos quirúrgicos en sus 57 quirófanos³.

S1. Otras características exploradas en los individuos receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas que presentaron una IRVA dentro del año post-trasplante entre 01/11/2011 a 31/12/2019

Característica	Infección respiratoria viral aguda (N=144)
Comorbilidades al momento del TCPH	
Información completa - % (no.)	77,1% (111)
Arritmia	12,6% (14)
Enfermedad cardiovascular	12,6% (14)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	8,1% (9)
Diabetes mellitus	13,5% (15)
Enfermedad cerebrovascular	8,1% (9)
Desorden psiquiátrico	19,8% (22)
Afección hepática leve	10,8% (12)
Obesidad	13,5% (15)
Infección	18% (20)
Enfermedad reumatológica	9% (10)
Enfermedad úlcero-péptica	8,1% (9)
Afección renal	1,8% (2)
Afección pulmonar moderada	27% (30)
Enfermedad maligna previa	16,2% (18)
Valvulopatía	8,1% (9)
Afección pulmonar grave	13,5% (15)
Afección hepática moderado	8,1% (9)
Muestra - % (no.)	
Hisopado nasofaríngeo	97,2% (140)
Lavado broncoalveolar	2,8% (4)
Mes de la infección - % (no.)	
enero	4,2% (6)
febrero	2,1% (3)
marzo	2,1% (3)
abril	6,9% (10)
mayo	16,7% (24)
junio	12,5% (18)
julio	18,1% (26)
agosto	15,3% (22)
septiembre	6,9% (10)
octubre	6,9% (10)
noviembre	3,5% (5)
diciembre	4,9% (7)

Más de 1 virus diagnosticado - % (no.)	9,7% (14)
Inmunosupresor - % (no.)	
Corticosteroides total	24,3% (35/144)
Corticosteroides autólogo	11,8% (8/68)
Corticosteroides alogénico	35,5% (27/76)
Tacrolimus	65,8% (50/76*)
Micoferolato	13,2% (10/76)
Sirolimus	2,6% (2 /76)
Colonización KPC - % (no.)	9,5% (13)
Síntomas presentación - % (no.)	
Fiebre	63,8% (92)
Febrícula	9% (13)
Escalofríos	11,1% (16)
Tos	76,4% (110)
Expectoración	36,1% (52)
Cefalea	4,9% (7)
Rinorrea	51,4% (74)
Odinofagia	16% (23)
Eritema faríngeo	4,9% (7)
Disnea	11,8% (17)
Roncus / sibilancias	6,3% (9)
Crépitos	11,1% (16)
Hipoxemia	10,4% (15)
Taquipnea	9,7% (14)
Hipotensión arterial	7,6% (11)
Deterioro de conciencia	2,8% (4)
Laboratorio - % (no.)	
Leucopenia	40,3% (58)
Neutropenia leve	8,3% (12)
Neutropenia moderada	6,3% (9)
Neutropenia profunda	4,9% (7)
Agranulocitosis	20,8% (30)
Linfopenia	61,8% (89)
Hipogammaglobulinemia	70,1% (54/77*)
ISI - no. (%)	
Riesgo bajo	2,1% (3)
Riesgo moderado	28,5% (41)
Riesgo alto	69,4% (100)
Imágenes - % (no.)	
Radiografía	51,4% (74)
Lesión NO	81,3% (60)
Lesión SI	18,7% (14)
Tomografía	71,5% (103)
Lesión NO	37,4% (39)
Lesión SI	62,6% (64)
Tipo de lesión - no. (%)	
Vidrio esmerilado	55,8% (36)
Vidrio esmerilado + infiltrado micronodular	22,1% (14)
Consolidación	10,3% (7)
Derrame pleural	1,5% (1)
Vidrio esmerilado + efusión pleural	1,5% (1)
Consolidación + efusión pleural	5,9% (4)
Nódulo único	1,5% (1)
Nódulos	1,5% (1)
Unilateral - % (no.)	35,3% (23)
Bilateral	64,7% (41)

Tratamiento - % (no.)	27,8% (40)
Antimicrobiano empírico	69,4% (100)
Ribavirina	20,8% (30)
Inmunoglobulina	19,4% (28)
Filgrastim	22,2% (32)
Oseltamivir	41,7% (60)
Desenlaces	
Estado clínico al diagnóstico - % (no.)	
1- Ambulatorio sin repercusión en actividades	14,3% (21)
2- Ambulatorio sin desarrollar sus actividades	21,1% (30)
3- Hospitalizado, pero sin requerimiento de oxígeno.	57,1% (82)
4- Hospitalizado, pero con requerimiento de oxígeno.	3,4% (5)
5- UCI	4,1% (6)
6- Muerte	0% (0)
Estado clínico al día 7 - % (no.)	
1- Alta con recuperación	1,4% (2)
2- Alta, pero SIN volver a las actividades.	54,5% (77)
3- Hospitalizado, pero sin requerimiento de oxígeno.	35,4% (51)
4- Hospitalizado, pero con requerimiento de oxígeno.	0% (0)
5- UCI	8,3% (12)
6- Muerte	1,4% (2)
Progresión CVAS a IRAB - % (no.)	16,9% (13/77 CVAS)
Requerimiento UCI - % (no.)	16% (23)
Soporte de oxígeno - % (no.)	15,3% (22)
Requerimiento soporte avanzado - % (no.)	11,1% (16)
VNI/CAFO	3,5% (5)
IOT/ARM	6,3% (9)
Vasopresores	9% (13)
Hemodiálisis	1,4% (2)
Muerte a los 30 días del diagnóstico del IRVA - % (no.)	2,1% (3)
*1 Sobre 76 TCPH alogénicos. *2 Sobre 64 TCPH alogénicos relacionados. *3 Sólo 77 pacientes tenían dosado determinación de inmunoglobulina. Abreviaturas: EICH enfermedad injerto contra huésped; KPC Klebsiella productora de carbapenemasa; reqO2 requerimiento de oxígeno; UCI Unidad de Cuidados Intensivos; VNI ventilación no invasiva; CAFO cánula de alto flujo; IOT intubación orotraqueal; ARM asistencia respiratoria mecánica.	

S2. Coinfecciones más de un virus en 14 eventos, pacientes diferentes. Se jerarquizó según registro en la historia clínica electrónica.

Paciente	Fecha del evento	Virus 1 - considerado evento	Virus 2
1	20/05/2013	VRS	Parainfluenza 3
2	11/06/2014	ADV	Rinovirus/enterovirus
3	22/06/2014	VRS	Rinovirus/enterovirus
4	01/07/2014	VRS	Coronavirus NL63
5	01/08/2014	Parainfluenza 1	Coronavirus Humano NL63/229E
6	06/07/2015	Influenza A	ADV
7	16/07/2015	VRS	Rinovirus/enterovirus
8	25/08/2015	Parainfluenza 3	Rinovirus/enterovirus
9	09/07/2018	VRS	Rinovirus/enterovirus
10	01/10/2018	ADV	Influenza B
11	17/05/2019	Parainfluenza 3	Rinovirus/enterovirus
12	13/07/2019	ADV	Influenza A
13	23/07/2019	Influenza A	Parainfluenza 4
14	23/08/2019	VRS	Rinovirus/enterovirus
*Abreviaturas: VRS: virus respiratorio sincicial ADV: adenovirus			

S3. Laboratorio al momento del diagnóstico de la infección viral aguda en receptores de células precursoras hematopoyéticas.

Valor de laboratorio - mediana (IIQ)		Unidad
Hematocrito	30,4 (24,7 - 36)	%
Leucocitos	3915 (1300 - 6620)	/mm ³
Neutrófilos	2442 (444 - 4438)	/mm ³
Linfocitos	721 (169 - 1233)	/mm ³
Recuento de plaquetas	61000 (17000 - 130500)	/mm ³
Urea	30 (22 - 41)	mg/dL
Creatininemia	0,87 (0,68 - 1,17)	mg/dL
Bilirrubinemia total	0,68 (0,5 - 0,93)	mg/dL
Bilirrubina directa	0,14 (0,1 - 0,22)	mg/dL
FAL	79 (58 - 124)	U/L
GOT (ASAT)	25 (16 - 35)	U/L
GPT (ALAT)	24 (15 - 53)	U/L
Gammaglobulina	0,6 (0,46 - 0,82)	g/dL
Abreviaturas: FAL: fosfatasa alcalina GOT transaminasa glutámico oxalacética; ASAT aspartato aminotransferasa; GPT transaminasa glutámico pirúvica; ALAT alanina aminotransferasa.		

S4. Proporción según estado clínico al día 0, de pacientes con cada estado clínico al día 7.

Estado clínico al diagnóstico	n	Estado clínico al día 7
Alta con recuperación completa	21	3 - Alta con recuperación completa (RC) 16 - Alta, pero sin volver a las actividades normales 1 - Hospitalizado sin O ₂ 0 - Hospitalizado con O ₂ 1 - UCI 0 - Muerte
Alta, pero sin volver a las actividades normales	31	0 - Alta con recuperación completa (RC) 25 - Alta, pero sin volver a las actividades normales 4 - Hospitalizado sin O ₂ 0 - Hospitalizado con O ₂ 2 - UCI 0 - Muerte
Hospitalizado, pero sin requerimiento de oxígeno	81	0 - Alta con recuperación completa (RC) 31 - Alta, pero sin volver a las actividades normales 44 - Hospitalizado sin O ₂ 0 - Hospitalizado con O ₂ 4 - UCI 2 - Muerte
Hospitalizado, pero con requerimiento de oxígeno	5	0 - Alta con recuperación completa (RC) 5 - Alta, pero sin volver a las actividades normales 0 - Hospitalizado sin O ₂ 0 - Hospitalizado con O ₂ 0 - UCI 0 - Muerte
Unidad de Cuidados Intensivos	6	0 - Alta con recuperación completa (RC) 0 - Alta, pero sin volver a las actividades normales 2 - Hospitalizado sin O ₂ 0 - Hospitalizado con O ₂ 4 - UCI 0 - Muerte
Muerte	0	

S5. Asociación entre características y progresión de CVAS a IRAB en los 77 eventos de IRVA dentro del 1er año post trasplante de células precursoras hematopoyéticas, que se presentaron como CVAS por regresión logística bivariada.

Características (N = 77)	OR (IC 95%) Progresión CVAS a IRAB	p
Sexo masculino	0,20 (0,06-0,73)	0.011
> 65 años	2,15 (0,37-12,49)	0.417
Enfermedad de base		
Leucemia	1 (ref)	
Linfoma	0,97 (0,23-4,12)	0,965
Mieloma múltiple	1,15 (0,27-4,96)	0,851
Síndrome mielodisplástico	1	
Otras	1	
TCPH alogénico	1,24 (0,38-4,11)	0.722
TBI	1,93 (0,51-7,32)	0.349
Timoglobulina	1,83 (0,42-7,97)	0.434
Acondicionamiento		
No mieloablativo	1 (ref)	
Mieloablativo	0,61 (0,11-3,47)	0,576
Intensidad reducida	0,95 (0,13-7,23)	0,964
Diagnóstico viral		
Influenza A	1 (ref)	
Influenza B	1	
Parainfluenza	0,21 (0,03-1,53)	0,123
Virus respiratorio sincial	0,17 (0,02-1,2)	0,076
Metapneumovirus	1	
Coronavirus	1	
Adenovirus	0,63 (0,07-5,35)	0,66
Rinovirus /enterovirus	0,25 (0,04-1,52)	0,133
> 1 virus	0,89 (0,11-9,19)	0,988
> 28 días desde TCPH	0,27 (0,08-0,95)	0.045
> 100 días desde TCPH	0,81 (0,24-2,66)	0.722
Corticosteroides	0,98 (0,19-5,12)	0.983
Tacrolimus	0,98 (0,27-3,56)	0.973
Recaída de enfermedad de base	1,25 (0,13-12,19)	0.8506
2 ^{do} TCPH	1,76 (0,31-9,87)	0.537
EICH agudo	0,88 (0,17-4,52)	0.873
Evento estando Internado	5,71 (1,61- 20,24)	0.006
Rinorrea	0,42 (0,12-1,43)	0.172
Odinofagia	0,9 (0,22-3,68)	0.883
Eritema faríngeo	0,98 (0,11-9,19)	0.988
Tos	0,69 (0,19-2,56)	0.584
Fiebre	0,67 (0,2-2,25)	0.509
Febrícula	0,45 (0,05-3,86)	0.427
Escalofríos	1,25 (0,13-12,19)	0.851
Cefalea	2,58 (0,22-30,81)	0.479
Roncus /sibilancias	1,25 (0,13-12,19)	0.851
Crépitos	3,7 (0,55-24,74)	0.202
Expectoración	0,71 (0,18-2,87)	0.625
Hipotensión arterial	5,64 (0,72-44,32)	0.115
Leucopenia	1,1 (0,30-4)	0.887

Neutropenia	0,49 (0,14-1,76)	0.263
Linfopenia	3,23 (0,81-12,88)	0.077
Falla renal	1,13 (0,2-6,34)	0.895
Hipogammaglobulinemia	2,91 (0,3-28,55)	0.322
Antimicrobiano empírico	1,93 (0,57-6,55)	0.285
Oseltamivir	1,43 (0,43-4,75)	0.563
Ribavirina	0,88 (0,17-4,52)	0.873
Inmunoglobulina	0,71 (0,14-3,62)	0.675
Filgrastim	1,18 (0,28-4,9)	0.825
Score ISI alto respecto a moderado y bajo	1,11 (0,27-4,55)	0.883

Abreviaturas: TBI irradiación corporal total; Acond. Mieloablativo: acondicionamiento Mieloablativo, EICH enfermedad injerto contra huésped.

S6. Asociación entre características y requerimiento de UCI en los eventos de IRVA dentro del 1er año post trasplante de células precursoras hematopoyéticas por regresión logística bivariada.

Características (N = 144)	OR (IC 95%) requerimiento de UCI	p
Sexo masculino	0,77 (0,31-1,9)	0,572
Edad > 65 años	3,34 (1,17-9,54)	0,031
Enfermedad de base		
Leucemia	1 (ref)	
Linfoma	1,47 (0,45-4,76)	0,524
Mieloma múltiple	2,2 (0,71-6,83)	0,172
Síndrome mielodisplástico	1,05 (0,11-10,06)	0,968
Otras	1	
TCPH alogénico	0,87 (0,4-2,37)	0,95
> 28 días desde TCPH	0,34 (0,13-0,86)	0,026
> 100 días desde TCPH	0,46 (0,18-1,16)	0,094
TBI	1,12 (0,42-2,96)	0,821
Timoglobulina	1,06 (0,33-3,46)	0,919
Acondicionamiento		
No mieloablativo	1 (ref)	
Mieloablativo	0,48 (0,13-1,73)	0,262
Intensidad reducida	1,77 (0,48-6,6)	0,395
Corticosteroides	4,65 (1,82-11,85)	0,001
Tacrolimus	0,79 (0,31-2,08)	0,635
Recaída	0,87 (0,18-4,15)	0,854
2 ^{do} TCPH	0,98 (0,26-3,69)	0,981
EICH	0,95 (0,2-4,61)	0,951
Internación al momento de la IRVA	2,84 (1,14-7,05)	0,024
Diagnóstico viral		
Influenza A	1 (ref)	
Influenza B	1	
Parainfluenza	0,45 (0,1-1,99)	0,293
Virus respiratorio sincicial	0,4 (0,09-1,75)	0,223
Metapneumovirus	0,71 (0,14-3,66)	0,681
Coronavirus	1	
Adenovirus	1	
Rinovirus /enterovirus	0,59 (0,16-2,19)	0,428
IRAB	7,22 (2,31-22,54)	<0,001
Rinorrea	0,03 (0,004-0,23)	<0,001

Odinofagia	0,2 (0,03-1,6)	0,061
Tos	0,66 (0,24-1,76)	0,412
Fiebre	4,54 (1,28-16,1)	0,007
Febrícula	0,41 (0,05-3,34)	0,354
Escalofríos	5,44 (1,78-16,65)	0,004
Roncus /sibilancias	1,55 (0,3-7,99)	0,613
Crépitos	3,92 (1,26-12,17)	0,025
Expectoración	1,79 (0,73-4,4)	0,208
Taquipnea	14,91 (4,38-50,81)	<0,001
Disnea	4,86 (1,62-14,57)	0,007
Hipoxemia	26,81 (7,39-97,34)	<0,001
Hipotensión arterial	3,43 (0,91-12,85)	0,084
Deterioro de conciencia	5,67 (0,76-42,47)	0,108
Leucopenia	1,68 (0,64-4,39)	0,279
Neutropenia	1,43 (0,58-3,52)	0,432
Neutropenia intensidad		
Sin neutropenia	1 (ref)	
leve	0,6 (0,07-5,12)	0,641
moderada	0,75 (0,09-6,55)	0,795
profunda	4,5 (0,89-22,67)	0,068
agranulocitosis	1,5 (0,51-4,43)	0,463
Linfopenia	4,9 (1,38-17,41)	0,005
Falla renal	9,97 (3,02-32,98)	<0,001
Hipogammaglobulinemia	6,98 (0,86-56,9)	0,023
Requerimiento oxígeno	65,73 (18,07-239,12)	<0,001
Antimicrobiano empírico	12,13 (1,58-93,12)	<0,001
Oseltamivir	1,66 (0,68-4,06)	0,268
Ribavirina	1,86 (0,69-5,05)	
	0,234	
Inmunoglobulina	1,588 (0,56-4,49)	0,394
Filgrastim	4,365 (1,7-11,22)	0,003
Score ISI alto respecto a moderado y bajo	3,42(0,96-12,17)	0,034
Abreviaturas: TBI irradiación corporal total; Acond. Mieloablativo acondicionamiento Mieloablativo; EICH enfermedad injerto contra huésped, IRVA infección respiratoria viral aguda, IRAB infección respiratoria aguda baja.		

Referencias bibliográficas

1. INCUCAI - Sistema Nacional de Información. [cited 2 Apr 2024]. Available: https://irct.incucai.gov.ar/public/profesional/GoToList.do?provincia=%20&idPrograma=%27ID_PROF%27&idTipo=3&retorno=public/equipo/Show.do
2. Unidad de Trasplante-Equipo de Trasplante de Médula Ósea. MANUAL DE TRASPLANTE DE M.O. ADULTOS. MANUAL OPERATIVO Versión 1. Fecha de Vigencia 15/03/15. [citado 23 Mar 2024]. Disponible en: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/111/PO_MT/111_MedulaAd.pdf
3. Hospital Italiano de Buenos Aires. Memoria y balance: al 31 de marzo de 2022. [internet]. [Buenos Aires]: HIBA; 2022 [citado AAAA MM DD] 128 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/instit/20230511104502/intr-memoria-hiba-2022.pdf>

Referencias bibliográficas

- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 348-71. doi: 10.1038/bmt.2012.5
- Findley PA, Sambamoorthi U. Preventive health services and lifestyle practices in cancer survivors: a population health investigation. *J Cancer Surviv.* 2009; 3: 43-58. doi: 10.1007/s11764-008-0074-x
- Bishop MM, Lee SJ, Beaumont JL, Andrykowski MA, Rizzo JD, Sobocinski KA, et al. The preventive health behaviors of long-term survivors of cancer and hematopoietic stem cell transplantation compared with matched controls. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16: 207-14. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.09.015
- Piñana JL, Pérez A, Montoro J, Hernani R, Lorenzo I, Giménez E, et al. The effect of timing on community acquired respiratory virus infection mortality during the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective epidemiological survey. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55: 431-40. doi: 10.1038/s41409-019-0698-7
- Renaud C, Campbell AP. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24: 333-43. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283480440
- Akhmedov M, Wais V, Sala E, Neagoie A, Nguyen TM, Gantner A, et al. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of the immunodeficiency scoring index, viral load, and ribavirin treatment on the outcomes. *Transpl Infect Dis.* 2020; 22: e13276. doi: 10.1111/tid.13276
- Dignani MC, Costantini P, Salgueira C, Jordán R, Guerrini G, Valledor A, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection in cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients; a multicenter observational study. *F1000Res.* 2014; 3: 221. doi: 10.12688/f1000research.5251.2
- Schiffer JT, Kirby K, Sandmaier B, Storb R, Corey L, Boeckh M. Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2009;94: 1101-8. doi: 10.3324/haematol.2008.003186
- 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: 11S-15S. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11777098
- Peck AJ, Englund JA, Kuypers J, Guthrie KA, Corey L, Morrow R, et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood.* 2007;110: 1681-8. doi: 10.1182/blood-2006-12-060343
- Torres HA, Aguilera EA, Mattiuzzi GN, Cabanillas ME, Rohatgi N, Sepulveda CA, et al. Characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection in patients with leukemia. *Haematologica.* 2007; 92: 1216-23. doi: 10.3324/haematol.11300
- Kim Y-J, Guthrie KA, Waghmare A, Walsh EE, Falsey AR, Kuypers J, et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. *J Infect Dis.* 2013; 209: 1195-204. doi: 10.1093/infdis/jit832
- Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 Suppl 5: S344-51. doi: 10.1093/cid/ciu623
- Sadon AAE-A, El-Hagrasy RS, Saraya MA. Pulmonary complications within the first year after bone marrow transplantation. *Egyptian J Bronchol.* 2018; 12: 233-9. doi: https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_33_17
- Machado CM, Boas LSV, Mendes AVA, Santos MFM, da Rocha IF, Sturaro D, et al. Low mortality rates related to respiratory virus infections after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 695-700. doi: 10.1038/sj.bmt.1703900
- Passweg JR, Khanna N, Halter J. Respiratory viral infections prior to and after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2020; 188: 486-7. doi: 10.1111/bjh.16215
- Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, Shah JN, El Taoum KK, Shah PK, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood.* 2014; 123: 3263-8. doi: 10.1182/blood-2013-12-541359
- Ogimi C, Xie H, Waghmare A, Jerome KR, Leisenring WM, Ueda Oshima M, et al. Novel factors to predict respiratory viral disease progression in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57: 649-57. doi: 10.1038/s41409-022-01575-z
- Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 258-66. doi: 10.1093/cid/cis844
- Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117: 2755-63. doi: 10.1182/blood-2010-08-263400
- McGeer A, Campbell B, Grace Emori T, Hierholzer WJ, Jackson MM, Nicolle LE, et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *Am J Infect Control.* 1991; 19: 1-7. doi: 10.1016/0196-6553(91)90154-5
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: E1. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
- Davey RT Jr, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7: 951-63. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30253-X
- WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e192-e197. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7
- Houist A-L, Bondeelle L, Salmona M, LeGoff J, de Latour RP, Rivière F, et al. Evaluation of prognostic scores for respiratory syncytial virus infection in a French multicentre cohort of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56: 3032-41. doi: https://doi.org/10.1038/s41409-021-01462-z
- Flores MG. Diagnóstico de citopenias. Algoritmo de estudio. *HEMATOLOGÍA Volumen 21 N° Extraordinario: 250-278 XXIII Congreso Argentino de Hematología. Noviembre 2017.* Disponible en: https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol21/extra3/36-vol21-extra_noviembre.pdf Consultado: 20 de agosto de 2025.
- Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy.* 2018; 10: 713-28. doi: 10.2217/imt-2017-0178
- McCullagh P. Regression models for ordinal data. *J Royal Statistic Soc: Series B (Methodological).* 1980. pp. 109-27. doi:10.1111/j.2517-6161.1980.tb01109.x
- Williams R. Understanding and interpreting

- generalized ordered logit models. *J Mathemat Sociol.* 2016. pp. 7-20. doi:10.1080/0022250x.2015.1112384
31. Ordered Logistic Regression | Stata annotated output. [cited 5 Apr 2020]. Available: <https://stats.idre.ucla.edu/stata/output/ordered-logistic-regression/>
 32. Brant R. Assessing proportionality in the proportional odds model for ordinal logistic regression. *Biometrics.* 1990; 46: 1171-8. PMID: 2085632 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2085632/> Consultado: 20 de agosto de 2025.
 33. Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot ABM, Grier D, Cornish JM, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 26: 1333-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1702716
 34. Seo S, Gooley TA, Kuypers JM, Stednick Z, Jerome KR, Englund JA, et al. Human metapneumovirus infections following hematopoietic cell transplantation: factors associated with disease progression. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 178-85. doi: 10.1093/cid/ciw284
 35. Shah DP, Shah PK, Azzi JM, El Chaer F, Chemaly RF. Human metapneumovirus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: A systematic review. *Cancer Lett.* 2016; 379: 100-6. doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.035
 36. Shah DP, Shah PK, Azzi JM, Chemaly RF. Parainfluenza virus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: A systematic review. *Cancer Lett.* 2016; 370: 358-64. doi: 10.1016/j.canlet.2015.11.014
 37. Lee YJ, Prockop SE, Papanicolaou GA. Approach to adenovirus infections in the setting of hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2017; 30: 377-87. doi: 10.1097/QCO.0000000000000379
 38. Fontana I, Strasfeld I. Respiratory virus infections of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33: 523-44. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.004
 39. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28: 479-84. doi: 10.1038/sj.bmt.1703139