

# Incidencia de infecciones respiratorias virales agudas en el primer año posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

## Incidence of respiratory virus infections in the first year after hematopoietic stem cell transplantation.

Emilio Felipe Huaier Arriazu<sup>1</sup>, Emilse Diaz Lobo<sup>1</sup>, Ana Lisa Basquiera<sup>2,3</sup>, Julieta De Boeck<sup>2</sup>, Javier Pollan<sup>4</sup>, Marisa Del Lujan Sanchez<sup>1</sup>, Noelia Mañez<sup>1</sup> y Diego Hernan Giunta<sup>5,6,7</sup>

<sup>1</sup>Sección infectología, servicio Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Sección hematología, servicio Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Jefe de servicio Oncología y Hematología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina.

<sup>4</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup>Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina, Argentina.

<sup>6</sup>CONICET - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.

<sup>7</sup>Division of Clinical Epidemiology (KEP) Karolinska Institutet, Sweden.

Conflictos de intereses: 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 de Clínica Médica, la Sección de Infectología Adultos y el Área de Investigación en Medicina Interna.

Recibido: 26 de agosto de 2025 (tercera versión: 14 de diciembre de 2025) / Aceptado: 5 de enero de 2026

### Resumen

**Introducción:** La incidencia y mortalidad de las infecciones respiratorias virales agudas (IRVA) en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es variable. Pueden presentarse como infección respiratoria alta o baja. **Objetivo:** Estimar la incidencia de IRVA en el primer año post TCPH y describir la mortalidad global asociada durante el mismo período. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo de adultos que recibieron un TCPH durante un período de ocho años. **Resultados:** De 476 TCPH (30,7% alogénicos), se confirmaron 99 IRVA. La incidencia acumulada de IRVA al año fue de 28,8%. La mortalidad global fue 12,8%, significativamente mayor en trasplantes alogénicos (26,0%) que en autólogos (7,0%;  $p < 0,0017$ ). La mortalidad global fue 17,5 vs. 11,2% en pacientes con IRVA vs aquellos sin IRVA, diferencia no significativa ( $p = 0,10$ ). Fueron más frecuentemente detectados rinovirus/enterovirus (28%), virus respiratorio sincicial (19%), parainfluenza (18%) e influenza A (12%). Un 62,5% (n: 90) de los eventos ocurrieron en los meses de otoño-invierno. El 48,6% de los pacientes presentaron IRVA baja antes de los 28 días y 45,9% posterior a los 28 días. El *hazard ratio*

### Abstract

**Background** The incidence and mortality of acute viral respiratory infections (AVRI) in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients vary. They can present as upper or lower respiratory infections. **Aim:** To estimate the incidence of AVRI in the first year after HSCT and to describe the associated overall mortality during the same period. **Method:** Retrospective cohort study of adults who received HSCT over eight years. **Results:** Of 476 HSCT (30.7% allogeneic), 99 AVRI were confirmed. The 1-year cumulative incidence of AVRI was 28.8%. Overall mortality was 12.8%, significantly higher in allogeneic transplants (26.0%) than in autologous transplants (7.0%;  $p < 0.001$ ). Overall mortality was 17.5 vs. 11.2% in patients with AVRI vs. those without AVRI, a non-significant difference ( $p = 0.10$ ). Rhinovirus/enterovirus (28%), respiratory syncytial virus (19%), parainfluenza (18%), and influenza A (12%) were detected most frequently. 62.5% (n: 90) of the events occurred during the fall and winter months. 48.6% of patients had lower respiratory tract AVRI before day 28, and 45.9% after day 28. The hazard ratio (HR) for AVRI in allogeneic HSCT was 2.45 (95% CI: 1.72-3.51;  $p \leq 0.001$ ) compared to the autologous

### Correspondencia a:

Emilio Felipe Huaier Arriazu

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

(HR) de IRVA en TCPH alogénico fue 2,45 (IC del 95%: 1,72-3,51;  $p \leq 0,001$ ) en comparación con el autólogo. No hubo diferencia en el HR de IRVA en el análisis multivariado, según edad, sexo y tipo de trasplante. *Conclusión:* La incidencia es mayor que la reportada; un tercio de los individuos tendrán al menos una IRVA al año de un TCPH. La identificación de grupos de mayor riesgo permitiría implementar acciones efectivas en cuanto a prevención y soporte médico.

*Palabras clave:* infección por virus respiratorios; trasplante de células madre hematopoyéticas; incidencia; neumonía viral.

HSCT. There was no difference in AVRI HR in the multivariate analysis according to age, sex, and type of transplant. *Conclusion:* The incidence is higher than reported; one-third of individuals will have at least one AVRI within one year of HSCT. The identification of high-risk groups would facilitate the implementation of effective preventive actions and medical support.

*Keywords:* respiratory viral infection; hematopoietic stem cell transplantation; incidence; viral pneumonia.

## Introducción

Los individuos que reciben un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) son particularmente vulnerables a infecciones, siendo las infecciones respiratorias virales agudas (IRVA) una de las más frecuentes. La incidencia varía según las series, no obstante, afectan a 1 de cada 3 individuos en el primer año posterior al trasplante<sup>1</sup>. La incidencia acumulada varía entre 2 y 8% dentro de los primeros 100 días<sup>2,3</sup> y puede alcanzar a 27,2% dentro del año posterior al trasplante<sup>4</sup>. Existen pocas publicaciones respecto a la incidencia de IRVA en adultos en Argentina, y en particular, en la población de receptores de TCPH<sup>5,6</sup>.

Los individuos receptores de un TCPH son susceptibles a los patógenos habituales de la población general como adenovirus (ADV), virus respiratorio sincicial (VRS) o influenza<sup>7</sup>. La susceptibilidad a las infecciones y el pronóstico de las mismas cambian de acuerdo al tiempo del trasplante, siendo más frecuentes y graves dentro de los 28 días posteriores a la infusión de células precursoras hematopoyéticas (CPH), y disminuyendo más allá de los 100 días<sup>8</sup>. La mayoría de las IRVA se inician como una infección respiratoria aguda alta (IRAA), y más de la mitad podría evolucionar a infección respiratoria aguda baja (IRAB) de mayor gravedad<sup>9,10</sup> pudiendo evolucionar hacia complicaciones graves como falla respiratoria aguda, con elevada mortalidad y necesidad frecuente de ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>11,12</sup>. Además, se ha demostrado que los episodios virales previos, en particular las IRAB por VRS, constituyen un factor de riesgo independiente para sobreinfección fúngica invasora, habitualmente en los días posteriores al cuadro viral<sup>13</sup>. Por otro lado, implica un aumento de la duración de su contagiosidad<sup>14,15</sup>, y de la enfermedad, de disfunción del injerto, de pérdida del injerto e incluso de desarrollo de bronquiolititis obliterante<sup>10,15,16</sup>, y mayor transmisión nosocomial (hasta 48%)<sup>17</sup>. La frecuencia de las diferentes infecciones virales varía según la circulación comunitaria y las políticas de Prevención y Control de Infecciones<sup>18</sup>.

Algunos virus tienen comportamiento estacional y causan brotes; otros pueden afectar a la población durante todo el año<sup>19</sup>; la estacionalidad varía en el hemisferio norte respecto al sur<sup>20</sup>.

Este estudio se propone como objetivos describir la incidencia y las características clínicas y etiológicas de las IRVA durante el primer año posterior al trasplante de CPH.

## Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva del total de individuos receptores de TCPH en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea de Adultos del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina. Se consideró como inicio del período de seguimiento retrospectivo (Tiempo 0 o T0) el día en que se infundieron las CPH. Los individuos fueron evaluados mediante la revisión de los registros clínicos hasta los 366 días posteriores al trasplante, o hasta la ocurrencia de muerte o pérdida de seguimiento, lo que ocurriera primero.

El HIBA es una red de atención integrada, compuesta por dos hospitales: la Sede Central en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Hospital Italiano de San Justo "Agustín Rocca". 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 y 41.000 egresos<sup>21</sup>. Cuenta con una Sección de Hematología de Adultos que administra dos Unidades de Trasplante de Médula Ósea de Adultos<sup>22</sup>. Ambas unidades utilizan los mismos protocolos clínicos<sup>23</sup>. Desde el 03/07/2003 hasta el 30/03/2019 se realizaron 651 TCPH, siendo 72% TCPH autólogos.

Se evaluó a todos los receptores de TCPH de 18 años o más que recibieron el trasplante en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea de Adultos del HIBA durante el período comprendido entre el 01/11/2011 y el 31/12/2019. Se excluyeron aquellos individuos con un registro incompleto o datos faltantes.

Se consideró IRVA según la definición de la Conferencia Europea de Infección en Leucemia (ECIL-4)<sup>24</sup>, a todo aquel que cumpliera tres condiciones:

1. Tuvo sospecha clínica de IRVA en la historia clínica electrónica (HCE).
2. Tuvo un resultado reacción de polimerasa en cadena (RPC)-multiplex positivo para virus respiratorios.
3. Cumple criterios de IRAA o IRAB según definiciones preestablecidas. En el caso de aquellos individuos que presentaron un IRAA 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 HCE fue claro, se consideró como evento de IRVA.

El diagnóstico viral podía ser efectuado mediante muestras de hisopado nasofaríngeo o lavado bronquio-alveolar. La técnica para realizar el estudio por reacción de polimerasa en cadena (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, metapneumovirus humano, ADV, VRS, rinovirus humano, coronavirus HKU1 y SARS) aprobada en noviembre del 2011, y una segunda técnica RPC *real time* comercial marca *Fast Track Diagnostics* (“*FTD Respiratory Pathogens 21*”), que se utilizó entre el 03 al 12/2019. El paso al panel comercial *Fast Track Diagnostics (FTD) Respiratory Pathogens 21* implicó una estandarización del método, mayor reproducibilidad analítica y una ampliación del panel de detección con sensibilidad optimizada, en comparación con la técnica *in-house* previa. Este cambio respondió a una actualización institucional del método diagnóstico y no formó parte del análisis comparativo del presente estudio.

Presencia de IRAA o IRAB, según las manifestaciones clínicas y hallazgos radiológicos.

Criterios para IRAA: Presencia de al menos dos o más de los siguientes síntomas/signos: rinorrea, congestión nasal o sinusal, otitis media aguda, faringodinia o tos seca (similar a la del resfrío común o síndrome laringofaringitis)<sup>25</sup>; y una radiografía o tomografía computada (TC) de tórax normal.

Criterios para IRAB o neumonía nueva: Tos acompañada de alguno de los siguientes síntomas/signos: disnea, roncus, crepitantes, sibilancias, taquipnea o hipoxemia; y un nuevo infiltrado pulmonar en una radiografía o TC de tórax<sup>26</sup>.

La edad, el sexo, la enfermedad de base, el tipo de trasplante (autólogo o alogénico, relacionado o no relacionado) y el antecedente de un segundo TCPH fueron incluidos como predictores en el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar los factores asociados al desarrollo de IRVA. La sede del diagnóstico (Hospital Italiano Central vs. San Justo) se incluyó como predictor dado que ambos centros atienden poblaciones con características distintas. La Sede Central concentra trasplantes alogénicos de mayor complejidad y cuenta con disponibilidad inmediata de estudios moleculares respiratorios, mientras que San Justo realiza mayor proporción de trasplantes autólogos y depende del envío de muestras para panel respiratorio. Estas diferencias potencialmente influyen tanto en la exposición como en la oportunidad diagnóstica, por lo que se consideró pertinente ajustarlo en el modelo.

Los regímenes de acondicionamiento fueron clasificados como *mieloablativos* o *no mieloablativos*, de acuerdo con la intensidad del tratamiento y las dosis de agentes alogénicos o irradiación corporal total, siguiendo los cri-

terios del European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)<sup>27</sup>. Se consideraron mieloablativos los regímenes con dosis altas de busulfano, ciclofosfamida o irradiación corporal total  $\geq 8$  Gy, y no mieloablativos aquellos con dosis reducidas o combinaciones basadas en fludarabina y bajas dosis de busulfano o melfalán.

La metodología utilizada para generar la lista de individuos receptores de trasplante de la historia clínica se describe en el material suplementario **S1**. Se incluyó la totalidad de individuos de modo consecutivo. Se incluyeron todos los eventos de sospecha de infección viral en individuos adultos que recibieron TCPH dentro de los 366 días post trasplante. En los individuos que presentaron múltiples episodios se incluyeron todos los episodios.

### Análisis estadístico

Las características basales se describieron como mediana e intervalo intercuartil (IIQ) para las variables cuantitativas según su distribución observada, y como frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas.

Las variables categóricas se compararon mediante el test de  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

Se estimó la incidencia acumulada de infecciones respiratorias virales agudas (IRVA) dentro del año posterior al trasplante de TCPH utilizando el método de Kaplan-Meier, con estimaciones a los 100 y 366 días post-TCPH. Se consideró el período de 100 días como el de máximo riesgo infeccioso en esta población. Además, se calculó la densidad de incidencia, definida como el número total de eventos confirmados, dividido por la suma de los días de seguimiento de todos los individuos, expresada por 10.000 días-paciente, a fin de reflejar la tasa de ocurrencia ajustada al tiempo de exposición. Además de las estimaciones de incidencia, se calculó la mortalidad global al año post-TCPH, definida como la proporción de individuos fallecidos por cualquier causa dentro de los 366 días posteriores al trasplante. Esta mortalidad se estimó para toda la cohorte y luego se comparó entre individuos que presentaron IRVA y aquellos que no la presentaron. No se estimó letalidad específica del episodio viral ni mortalidad atribuible a IRVA.

Para identificar factores asociados al riesgo de desarrollar IRVA se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. La variable de resultado fue la ocurrencia del primer episodio de IRVA confirmado en cada individuo. El tiempo cero correspondió a la fecha del trasplante y el seguimiento se extendió hasta 366 días. Los individuos se censuraron al fallecimiento, pérdida de seguimiento o ausencia de un episodio de IRVA al final del período. Este análisis incluyó a todos los receptores de TCPH con seguimiento disponible, independientemente de si desarrollaron IRVA.

Las probabilidades de error menores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativas. 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 USA).

### Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 6677/10 de ANMAT, y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del HIBA, con el N°3977.

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 ninguna influencia en la libre decisión de planificación, análisis o reporte de este estudio y sus resultados.

### Resultados

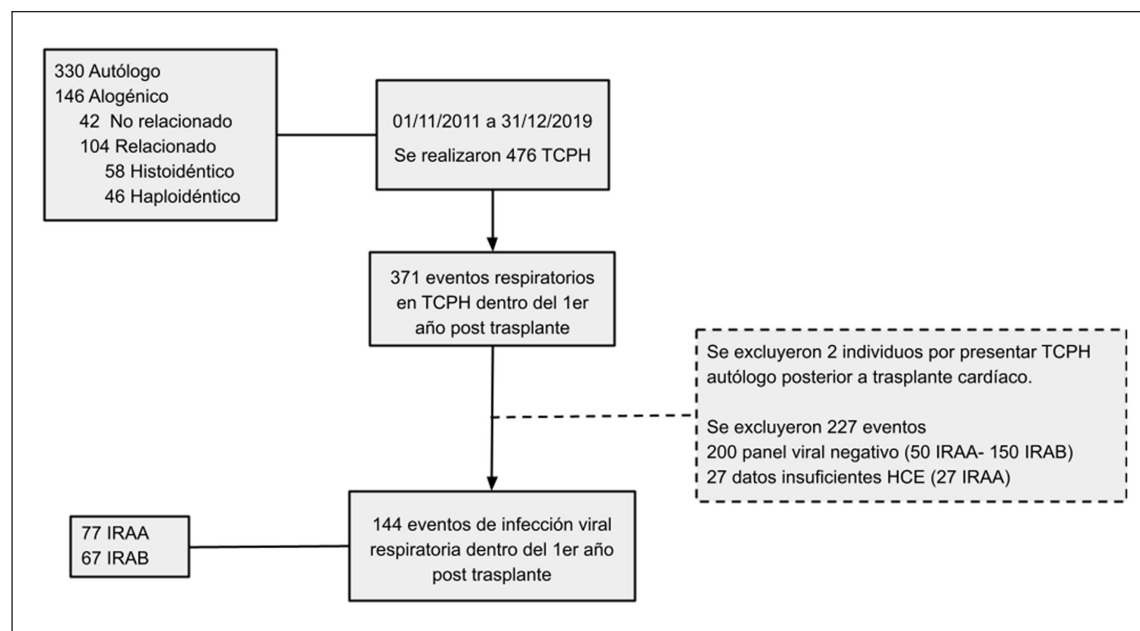
Durante el período de estudio se realizaron 476 trasplantes en 444 individuos, de los cuales 69,3% fueron autólogos y 30,7% alogénicos. Treinta y dos pacientes (6,7%) recibieron más de un trasplante. La Figura 1

resume el flujo de inclusión. Durante el seguimiento de 366 días se identificaron 371 eventos sospechosos de IRVA. Tras la evaluación microbiológica y clínica, 144 episodios presentaron RPC positiva para algún virus respiratorio, mientras que 227 fueron excluidos (216 por panel viral negativo y 27 por insuficiente registro clínico en la historia clínica electrónica).

Integrando los criterios clínicos, microbiológicos y epidemiológicos del protocolo, se confirmaron finalmente 144 eventos de IRVA, correspondientes a 99 receptores de TCPH. Esta cohorte constituye la población analítica final del estudio.

Entre los 108 pacientes que presentaron al menos un episodio de IRVA, la mediana de edad fue de 50,2 años (RIC 33,8-62,0) y 64,8% eran de sexo masculino. El 54,6% correspondió a receptores de trasplante alogénico y 45,4% a trasplante autólogo. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta el primer episodio de IRVA fue de 91 días (RIC 12-167). Considerando los 144 episodios confirmados, 51,4% se presentó entre los 100 y 366 días posteriores al trasplante (Tabla 1).

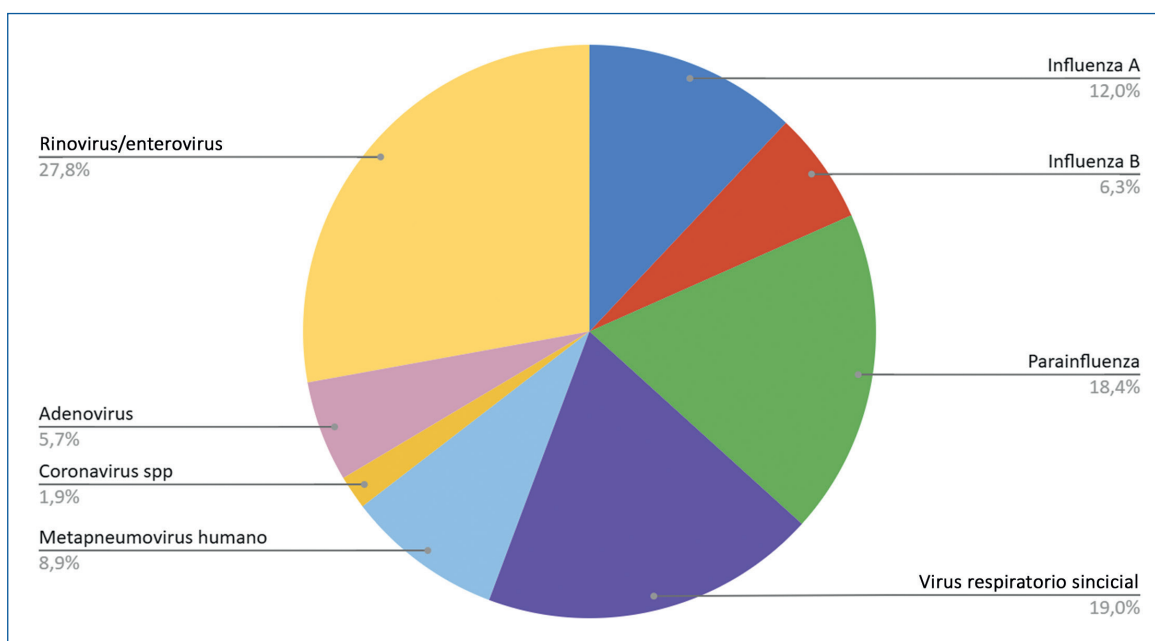
El virus más frecuentemente identificado fue el rinovirus humano/enterovirus en 27,8% eventos (n: 44), seguido de VRS con 19% (n: 30), parainfluenza 18,4% (n: 29) e influenza A 12% (n: 19). Se identificaron 14 eventos (9,7%) con coinfección viral, correspondiendo a diferentes combinaciones de dos virus respiratorios detectados en el mismo episodio, lo que se resume en la tabla suplementaria S2 (Figura 2).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de receptores de TCPH y eventos respiratorios, con diagnóstico de infección viral respiratoria dentro del año post trasplante. Referencias: TCPH Trasplante de células progenitoras Hematopoyéticas; IRAA infección respiratoria aguda alta; IRAB Infección Respiratoria Aguda Baja; HCE historia clínica electrónica.

**Tabla 1. Características de los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Hospital Italiano de Buenos Aires entre 01/11/2011 y 31/12/2019**

Característica	TCPH (n = 476)	IRVA (n = 144)
Sexo masculino - % (no.)	60,3% (287)	61,8 % (89)
Edad - mediana (IIQ)	55 años (42-63)	50,2 años (33,8 – 62,0)
Enfermedad de base - % (no.)		
Mieloma múltiple	45% (214)	27,1% (39)
Linfomas	28,4% (135)	29,2% (49)
Linfoma de Hodgkin	8,2% (39)	10,4% (15)
Linfoma no-Hodgkin	20,2% (96)	18,8% (27)
Leucemias	14,3% (105)	34,7% (50)
Leucemia mieloide aguda	7,4% (68)	19,4% (28)
Leucemia linfoblástica aguda	2,3% (35)	15,3% (22)
Leucemia crónica	0,4% (2)	
Síndrome mielodisplásico	2,3% (11)	5,6% (8)
Otros	2,1% (10)	3,5% (5)
Aplasia	1,1% (5)	2,1% (3)
Hemoglobinopatía	0,4% (2)	0,7% (1)
Amiloidosis	0,2% (2)	0,7% (1)
Tipo de Trasplante - % (no.)		
Autólogo	69,3% (330)	47,2% (68)
Alogénico	30,7% (146)	52,8% (76)
No relacionado	29,5% (42)	15,8% (12/76)
Relacionado	70,5% (104)	84,2% (64/76)
Donante idéntico	56% (58)	29,7% (19/64)
Haplo idéntico	44% (46)	29,7% (19/64)
Dos trasplantes - % (no.)	6,7% (32)	6,3% (19)



**Figura 2.** Distribución del diagnóstico viral en los 144 eventos respiratorios virales agudos dentro del 1<sup>er</sup> año post trasplante en el período 01/11/2011 a 31/12/2019.

El 62,5% (90/144) de los episodios ocurrió entre mayo y agosto, evidenciando una marcada concentración estacional. El análisis de estacionalidad mostró que rinovirus presentó circulación durante todo el año, con un incremento sostenido en los meses invernales. El VRS exhibió un pico definido entre junio y agosto, mientras que los virus parainfluenza (subtipos 1, 3 y 4) predominaron en otoño y comienzos del invierno. El metapneumovirus humano mostró un patrón bimodal, con picos en mayo-junio y nuevamente en septiembre. En contraste, la influenza A y B aumentaron su circulación hacia la primavera y el inicio del verano (octubre-enero). Por último, los coronavirus spp. (NO COVID) se detectaron de manera esporádica y en baja frecuencia a lo largo del período evaluado. La Figura 3 muestra la distribución proporcional mensual de los virus respiratorios, evidenciando el predominio invernal de rinovirus, VRS y parainfluenza, así como la circulación bimodal del metapneumovirus y el patrón tardío de influenza A/B. La tabla suplementaria S3 muestra el número absoluto de detecciones de cada virus respiratorio por mes, permitiendo visualizar la distribución estacional detallada de cada etiología.

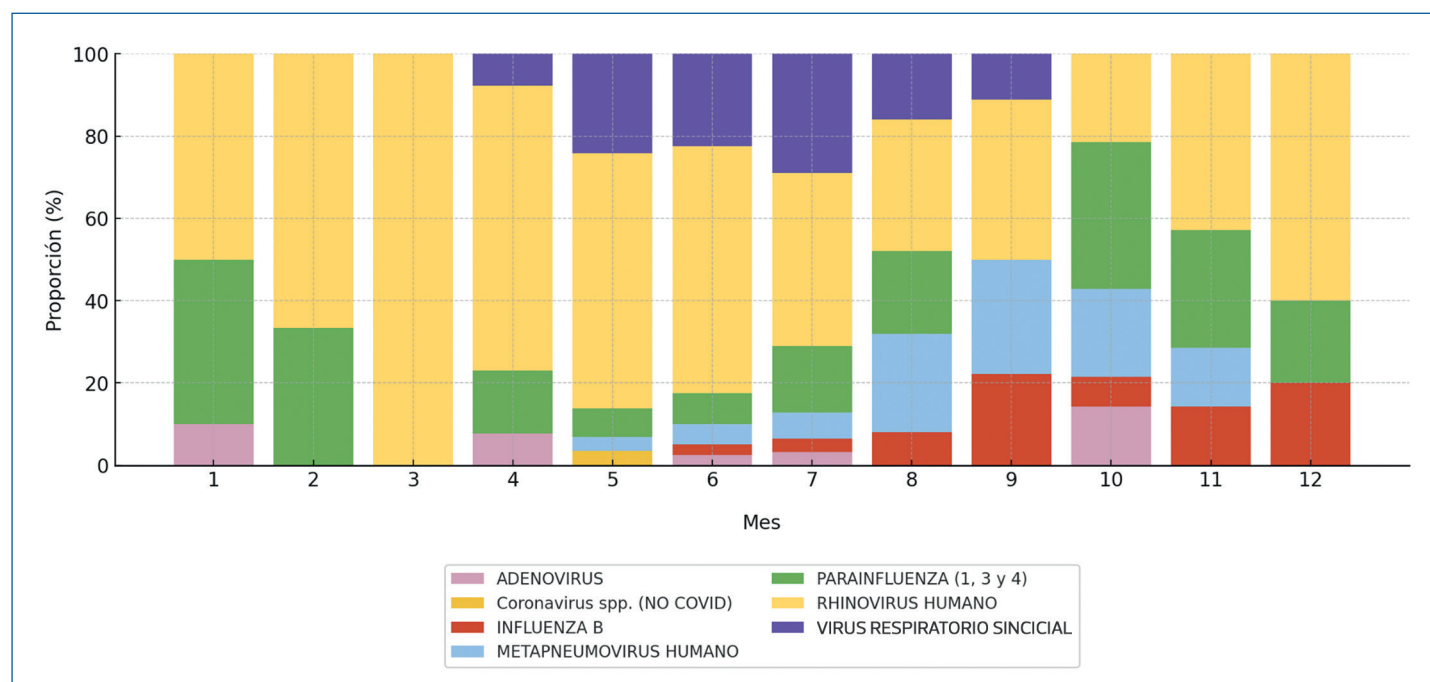
En cuanto a la presentación clínica, 53,5% (n: 77) de los eventos se presentaron como IRAA. Ocurrieron 64,6% (n: 93) en individuos ambulatorios y 55,9% de estos (52/93) requirieron internación. La mediana de días de internación de aquellos que requirieron internación por la

IRVA fue de 4 días (RIC 3-9). Por otro lado, 35,4% (n: 51) ocurrieron en individuos internados; presentándose 74% (38/51) durante la internación correspondiente al periodo de infusión del trasplante de médula ósea.

La proporción de individuos que presentaron IRAB antes de los 28 días fue de 48,6%, mientras que posterior a los 28 días fue de 51,4%, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,078$ ). Al analizar antes y después de los 100 días post-TCPH, la proporción de individuos que se presentaron como IRAB fue la misma en ambos grupos 46,5% ( $p = 0,769$ ).

En cuanto al diagnóstico final registrado en la HCE, 46,5% (n: 67) de los eventos correspondieron a infección respiratoria aguda alta (IRAA) y 21,5% (n: 31) a neumonía viral confirmada. Un 17,4% (n: 25) correspondieron a neumonías con etiología radiológica presunta no completamente definida, en las cuales la infección viral respiratoria estuvo confirmada por RPC, pero no se logró determinar con certeza si la neumonía representaba una manifestación pulmonar del mismo virus o una sobreinfección bacteriana concomitante.

Además, se registraron infecciones fúngicas en 3,5% (n: 5) de los casos. Tres correspondieron a sobreinfecciones por *Candida* spp. documentadas por cultivo, y dos a aspergilosis pulmonar probable, evidenciada por galactomanano positivo. No se identificaron casos de aspergilosis invasora confirmada por histopatología ni



**Figura 3.** Distribución proporcional mensual de los virus respiratorios detectados en el primer año post-TCPH. Distribución porcentual en los 12 meses del año de los eventos de infección viral aguda en el año posterior a recibir TCPH, según cada etiología viral, en el período 01/11/2011 a 31/12/2019.

otras micosis filamentosas. Finalmente, entre los eventos respiratorios evaluados inicialmente (n = 371), 11,1% (n: 16) correspondieron a otros diagnósticos no virales, tales como exacerbaciones de enfermedad pulmonar de base, toxicidad pulmonar o infecciones bacterianas. Estos episodios pertenecen al grupo de eventos descartados, y no forman parte de la cohorte final de IRVA.

### ***Incidencia de infecciones respiratorias virales agudas***

Para el cálculo de la incidencia acumulada se consideraron los 99 individuos con sus primeros eventos de IRVA dentro del año post trasplante. Del total de 99 primeros eventos de IRVA, 8 ocurrieron dentro de los primeros 100 días post TCPH y 91 entre los 101 y los 366. La Figura 4 muestra el gráfico de Kaplan-Meier para la incidencia acumulada de IRVA en el tiempo. La incidencia acumulada a los 100 días fue 1,99 (IC 95% 1,0-3,95) cada 100 individuos. La incidencia acumulada a los 366 días fue de 28,81 cada 100 individuos (IC 95% 24,32-33,93).

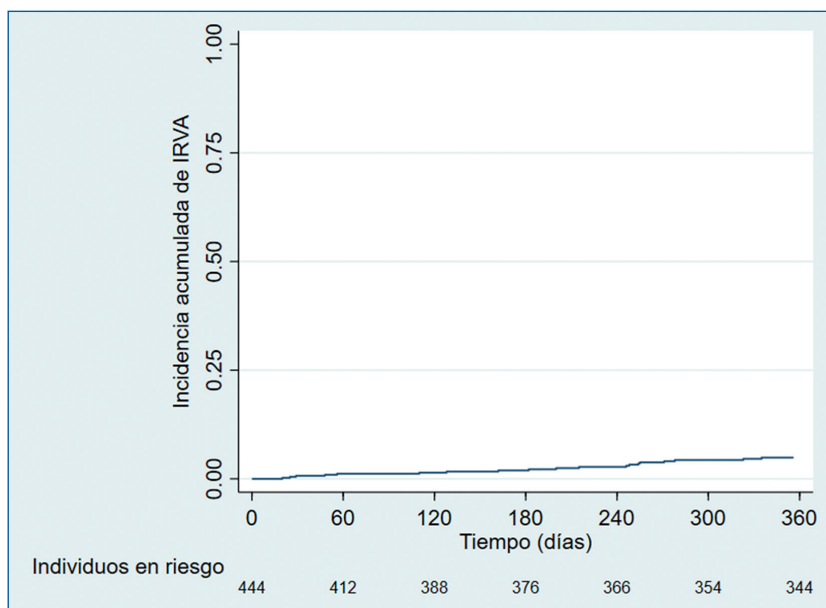
Además, se estimó la densidad de incidencia, con el fin de reflejar la tasa de ocurrencia de IRVA ajustada al tiempo de seguimiento de la cohorte. La densidad de incidencia fue de 7,65 (IC95%: 6,28-9,32) por 10.000 días-paciente, correspondiente a 99 eventos observados durante un total de 129.411 días de seguimiento.

El modelo de Cox evaluó los factores asociados al riesgo de presentar un primer episodio de IRVA durante el año posterior al trasplante. En el análisis crudo, los receptores de trasplante alogénico presentaron un mayor riesgo de desarrollar IRVA en comparación con los autólogos (HR 2,48; IC95% 1,73-3,56). Asimismo, la leucemia como enfermedad de base se asoció a un mayor riesgo (HR 1,85; IC95% 1,25-2,72), mientras que el mieloma múltiple mostró una asociación inversa (HR 0,49; IC95% 0,33-0,72). No se observaron diferencias significativas en relación con el sexo, la edad > 65 años o el linfoma (Tabla 2).

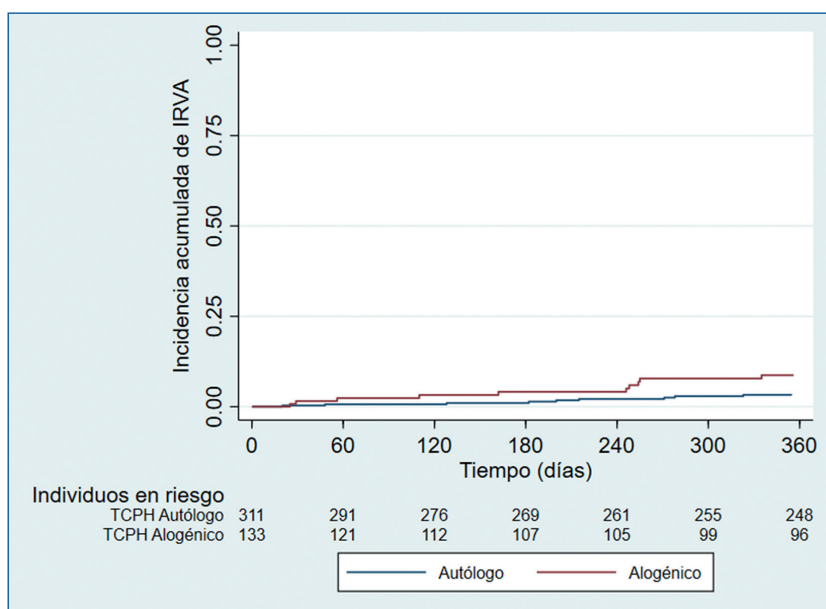
En el modelo multivariado, ajustado por sexo, edad, tipo de trasplante, enfermedad de base y antecedente de un segundo trasplante, se identificaron como factores independientes asociados a un mayor riesgo de IRVA: el trasplante alogénico (HR ajustado 1,96; IC95% 1,02-3,78) y la realización de un segundo trasplante (HR ajustado 1,74; IC95% 1,07-2,83).

El sexo, la edad y los distintos diagnósticos de base no mantuvieron significación estadística luego del ajuste. Los *hazard ratios* crudos y ajustados, junto con sus intervalos de confianza de 95%, se presentan en la Tabla 2 (Figura 5).

El HR para la enfermedad de base linfoma fue 0,5 (IC95% 0,29-0,85) y para mieloma múltiple 0,36 (IC95% 0,22-0,58) respecto a leucemia ( $p \leq 0,001$ ). No hubo



**Figura 4.** Curva de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de infecciones respiratorias virales agudas (IRVA) en el año posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). La curva representa la incidencia acumulada de IRVA a lo largo de los 366 días posteriores al TCPH en la cohorte total de receptores adultos. Los eventos se definieron según diagnóstico clínico y confirmación virológica por RPC.



**Figura 5.** Curvas de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de infecciones respiratorias virales agudas (IRVA) según tipo de trasplante. Comparación de la incidencia acumulada de IRVA entre receptores de TCPH autólogo y alogénico durante el primer año postrasplante. El análisis se realizó mediante modelo de Kaplan-Meier y prueba de *log-rank*. Abreviaturas: TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**Tabla 2. Factores asociados a la ocurrencia de IRVA en el primer año post-TCPH**

Variable	HR crudo	IC95% HR crudo	p crudo	HR ajustado	IC95% HR ajustado	p ajustado
Sexo masculino	1,23	0,85–1,80	0,273	1,22	0,83–1,79	0,306
Edad > 65 años	0,87	0,54–1,40	0,560	1,09	0,66–1,80	0,731
Trasplante alogénico (vs autólogo)	2,48	1,73–3,56	≤0,001	1,96	1,02–3,78	0,043
Leucemia como enfermedad de base	1,85	1,25–2,72	0,002	0,86	0,43–1,70	0,664
Linfoma como enfermedad de base	1,07	0,71–1,60	0,746	0,77	0,34–1,73	0,528
Mieloma múltiple como enfermedad de base	0,49	0,33–0,72	≤0,001	0,61	0,24–1,57	0,303
Segundo trasplante	1,51	0,96–2,38	0,075	1,74	1,07–2,83	0,026

Se presentan hazard ratios crudos (HRc) derivados de análisis univariados y hazard ratios ajustados (HRa) del modelo multivariado, con sus intervalos de confianza de 95% (IC95%).

diferencia entre el síndrome mielodisplásico y otros diagnósticos. Al ajustar por sexo, edad > 65 años, sede del trasplante, tipo de trasplante y TCPH previo, el HR de linfomas fue de 0,99 (IC95% 0,48-2,06) y el de mieloma múltiple 0,89 (IC95% 0,36-2,18) respecto a leucemia ( $p \leq 0,001$ ); no hubo diferencia en el HR de IRVA entre las diferentes enfermedades de base en el modelo ajustado. No se encontró diferencias entre los relacionados y no relacionados, ni entre haploidéntico ni donante idéntico.

Dentro del año post-TCPH se registró una mortalidad global de 12,8% (61/476). La mortalidad fue mayor en receptores alogénicos que autólogos: 26,0% (38/146) vs 7,0% (23/330), respectivamente; diferencia significativa (test de  $\chi^2$  de Pearson,  $p \leq 0,001$ ). Entre quienes desarrollaron IRVA, la mortalidad global fue 17,5%, mientras que en los receptores que no presentaron IRVA fue 11,2% ( $p = 0,10$ ). Esta comparación corresponde a mortalidad global por cualquier causa dentro del primer año post-trasplante y no debe interpretarse como letalidad atribuible a la IRVA.

## Discusión

En la presente cohorte, la incidencia acumulada de infecciones respiratorias a los 100 días post-TCPH fue de 1,99 por 100 individuos (IC 95%: 1,0 - 3,95), inferior a la descrita en otros reportes europeos de Valencia y Madrid 2013 a 2018 (28). No obstante, se observó un incremento significativo de eventos durante el período tardío con una incidencia acumulada de 28,8% al año. En conjunto, la incidencia global al año, resultó superior a la reportada en la cohorte de Barcelona<sup>29</sup>, lo que podría reflejar diferencias en las estrategias diagnósticas, la intensidad del seguimiento y las características de la población. Esta diferencia podría explicarse por varios

factores metodológicos y contextuales. En primer lugar, el presente estudio abarcó un período pre-COVID-19 (2011-2019), caracterizado por variabilidad en la disponibilidad y frecuencia de uso de técnicas moleculares de diagnóstico viral. Hasta 2019 se empleó una RPC *in-house* que, si bien detectaba los principales virus respiratorios, presentaba menor sensibilidad y rango de detección que los paneles comerciales de RPC múltiple empleados posteriormente. Asimismo, la indicación del testeo no era sistemática, sino dependiente del criterio clínico del equipo tratante, lo que podría haber llevado a una subestimación de casos leves o ambulatorios.

El virus más frecuentemente detectado fue rinovirus/enterovirus (28% de los casos), seguido de VRS (19%), parainfluenza (18%) e influenza A (12%). Esta proporción es similar a la cohorte del Reino Unido<sup>2</sup> al analizar solo la temporada invernal, pero diferente de las cohortes de Roghmann<sup>3</sup> y del estudio multicéntrico presidido por Ljungman<sup>30</sup>, donde los virus más frecuentes fueron VRS e influenza A. Esta diferencia probablemente refleje la mayor cobertura vacunal antigripal en nuestro entorno institucional, así como diferencias en las técnicas moleculares empleadas para el diagnóstico.

En nuestra cohorte se observó una marcada concentración estacional de los episodios virales confirmados, con 62,5% ocurriendo entre mayo y agosto. No obstante, el análisis por etiología evidenció patrones diferenciados según el virus, lo que aporta mayor precisión respecto a informes previos. Rinovirus mostró circulación sostenida durante todo el año, con un incremento invernal, mientras que el VRS y los virus parainfluenza (subtipos 1, 3 y 4) presentaron un comportamiento típicamente invernal-otoñal, en concordancia con lo reportado en poblaciones pediátricas de Argentina<sup>31,32</sup>, Chile<sup>33</sup>, y en estudios de receptores de TCPH en India<sup>34</sup>. Metapneumovirus humano exhibió un patrón bimodal, con picos en mayo-junio y un

segundo aumento en septiembre, mientras que influenza A y B se concentraron en los meses tardíos de primavera e inicios de verano. Por su parte, los coronavirus estacionales (NO COVID) se detectaron de manera esporádica. En conjunto, estos hallazgos se alinean con lo descrito sobre la variabilidad de la estacionalidad viral en el hemisferio sur<sup>20</sup>, y permiten contextualizar de manera más precisa la carga viral en receptores de TCPH.

Los individuos mayores de 65 años, aquellos sometidos a TCPH alogénico y con leucemia aguda como enfermedad de base, presentaron mayor incidencia de infecciones respiratorias virales. Asimismo, esta fue mayor en los receptores alogénicos, al igual que lo reportado previamente<sup>26,34</sup>. Esto podría explicarse por factores vinculados al acondicionamiento, como el empleo de timoglobulina como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped<sup>35</sup>. Cabe destacar que durante el periodo de estudio la adición de ciclofosfamida postrasplante aún no había sido una práctica generalizada en Argentina. Por otro lado, la incidencia fue mayor también en aquellos individuos que recibieron un segundo trasplante, probablemente por mayor inmunosupresión acumulada.

En nuestra cohorte, la mortalidad global dentro del primer año postrasplante fue mayor en los receptores alogénicos que en los autólogos, dato consistente con su mayor vulnerabilidad inmunológica, aunque este desenlace no formó parte del análisis específico de IRVA. La presencia de IRVA mostró una tendencia a mayor mortalidad global, sin alcanzar significación estadística, lo cual podría vincularse a tamaño muestral limitado y a la dificultad de atribución causal en estudios retrospectivos, donde influyen múltiples factores clínicos concomitantes (intensidad del acondicionamiento, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), grado de inmunosupresión, coinfecciones bacterianas o fúngicas). Estos hallazgos son concordantes con publicaciones recientes que destacan el impacto clínico de las IRVA en sobrevivientes de trasplante, particularmente en el contexto alogénico, y su posible repercusión a mediano plazo<sup>36</sup>. En conjunto, nuestros datos refuerzan la necesidad de estrategias de prevención y vigilancia virológica más intensivas en receptores alogénicos, así como de estudios prospectivos que permitan modelar mortalidad ajustada por severidad de inmunosupresión y presencia de EICH.

En esta cohorte, las IRVA fueron más frecuentes en receptores de sexo masculino, aunque esta variable no mostró asociación independiente en los análisis ajustados. La predominancia masculina ha sido reportada en algunas series de trasplante<sup>37</sup>, posiblemente vinculada a diferencias inmunológicas o de exposiciones ambientales, aunque los mecanismos no están completamente esclarecidos. En cualquier caso, nuestros hallazgos no permiten establecer una relación causal, y la interpretación debe realizarse con cautela dado el diseño retrospectivo.

La naturaleza retrospectiva del estudio y el hecho de que algunos individuos continúan su seguimiento fuera del hospital trajeron como consecuencia cierta pérdida de seguimiento, especialmente en receptores de TCPH autólogos; sin embargo, esta no superó el 5%. En contrapartida, la calidad del registro fue alta y la revisión sistemática de las historias clínicas permitió obtener datos confiables. En el subgrupo de receptores de trasplante alogénico, no se incluyó un análisis detallado de los esquemas de acondicionamiento, el uso de timoglobulina ni la ocurrencia de EICH; aunque estas variables se encuentran registradas en la base institucional, su disponibilidad no fue homogénea a lo largo del periodo de estudio. Asimismo, no se analizaron de manera sistemática las comorbilidades preexistentes (como diabetes mellitus, EPOC o tabaquismo), el tipo o intensidad de la inmunosupresión posterior al TCPH, ni el estado de vacunación anti-influenza, todos factores que podrían influir en la incidencia y gravedad de las infecciones respiratorias virales. Estos aspectos deberán ser abordados en futuros estudios prospectivos con recolección estandarizada de variables clínicas e inmunológicas, especialmente en el subgrupo alogénico.

Entre las limitaciones del presente estudio, cabe mencionar que las definiciones de infección respiratoria viral aguda (IRVA), alta (IRAA) y baja (IRAB) se basaron en los criterios del consenso ECIL-4 (2013), vigente durante el periodo de inclusión (2011-2019). Si bien el consenso fue actualizado recientemente<sup>38</sup>, las nuevas recomendaciones mantienen un enfoque diagnóstico similar en cuanto a criterios clínicos y microbiológicos, por lo que no se espera que su aplicación modificara sustancialmente la interpretación de los resultados. Durante los primeros años del periodo analizado, la institución empleó una RPC *in-house* basada en amplificación por fragmentos para la detección de virus respiratorios. Si bien esta metodología permitía identificar los patógenos más frecuentes, la información institucional disponible –incluyendo deficiencias documentadas en encuestas de proficiencia externa y la verificación posterior del panel comercial– sugiere un probable menor rendimiento diagnóstico en muestras con baja carga viral para algunos virus. A partir de 2019, la transición al panel comercial FTD *Respiratory Pathogens 21* aportó ventajas operativas y de estandarización, así como una mejor concordancia interna en la detección viral. No obstante, este cambio de metodología no formó parte del análisis comparativo del presente estudio y no modificó el criterio diagnóstico aplicado a la cohorte.

No se logró disponer de un registro sistemático del estado de vacunación anti-influenza. Se efectuó una búsqueda exhaustiva; sin embargo, la información resultó incompleta y heterogénea, lo cual refleja una limitación inherente al diseño retrospectivo del estudio. Futuros

trabajos con diseño prospectivo permitirán evaluar con mayor precisión el impacto de la vacunación en la incidencia de influenza post-TCPH.

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 y posterior a la pandemia COVID-19, y continuar la exploración de manera multicéntrica.

## Conclusión

Las infecciones respiratorias virales agudas constituyen un evento frecuente durante el primer año posterior al TCPH, especialmente en receptores alogénicos. La

vigilancia clínica y virológica sistemática sigue siendo esencial para reducir el impacto de estas infecciones y orientar estrategias preventivas en los pacientes de mayor riesgo.

*Agradecimientos:* 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](https://academic.oup.com/ofid/article/12/Supplement_1/ofae631.2413/7989197). Agradecimiento del equipo 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 Nora Scarpiglione por la lectura crítica y sugerencias y finalmente a la sección de Infectología por siempre colaborar.

## Referencias bibliográficas

- Shakoor N, Niazi SK, Ghani E, Iftikhar R, Rathore A, Noor M. Respiratory viral infections in bone marrow transplant patients: insights from a tertiary care hospital in Rawalpindi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2024; 74(10): 1801-5. doi: 10.47391/JPMA.10587
- Hassan IA, Chopra R, Swindell R, Mutton KJ. Respiratory viral infections after bone marrow/peripheral stem-cell transplantation: the Christie Hospital experience. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(1): 73-7. doi: 10.1038/sj.bmt.1704048
- Roghmann M, Ball K, Erdman D, Lovchik J, Anderson LJ, Edelman R. Active surveillance for respiratory virus infections in adults who have undergone bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(11):1085-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704257
- D'Angelo CR, Kocherginsky M, Pisano J, Bishop MR, Godley LA, Kline J, et al. Incidence and predictors of respiratory viral infections by multiplex PCR in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients 50 years and older. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57(11): 2680-8. doi: 10.3109/10428194.2015.1113279
- 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
- Labonia DD, Borgnia BMD, Viale D, Mistchenko DA, Epelbaum C, Rosanova MT, et al. Infecciones virales en receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. *Medicina Infantil.* [Internet]. [citado 6 may 2025]. Disponible en: <https://www.medicinainfantil.org.ar>
- Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A, Lemiale V. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(2): 173-86. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30345-X
- Piñana JL, Pérez A, Montoro J, Hernani R, Lorenzo I, Giménez E, et al. Effect of timing on community-acquired respiratory virus infection mortality during the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(2): 431-440. doi: 10.1038/s41409-019-0698-7
- Raad I, Abbas J, Whimbey E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. *Am J Med.* 1997; 102(3A): 48-52. doi: 10.1016/S0002-9343(97)00011-9
- Lee I, Barton TD. Viral respiratory tract infections in transplant patients: epidemiology, recognition and management. *Drugs.* 2007; 67(10): 1411-27. doi: 10.2165/00003495-200767100-00004
- Finan C, Pastores SM. Acute respiratory failure in the hematopoietic stem cell transplant recipient. En: Vincent JL, ed. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2018. Cham: Springer; 2018. p. 451-463. doi: 10.1007/978-3-319-49256-8\_34
- Hamdi A, Boutin A, Ramaert B, Lanternier F. Respiratory viral infections in immunocompromised hosts. *J Med Microbiol.* 2025;74: 002071. doi: 10.1099/jmm.0.002071
- Medioli M, Alanio A, Lanternier F, Lortholary O. Viral respiratory infections as a risk factor for invasive fungal infections. *JAC Antimicrob Resist.* 2025; 7(Suppl 1): dlaf046.004. doi: 10.1093/jacamr/dlaf046.004
- Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, Storch GA, Osborne B, Gleaves CA, et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis.* 1992; 165(6): 987-93. doi: 10.1093/infdis/165.6.987
- Abbas S, Raybould JE, Sastry S, de la Cruz O. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. *Int J Infect Dis.* 2017; 62: 86-93. doi: 10.1016/j.ijid.2017.07.011
- Ison MG. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses in the setting of bone marrow transplantation. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21(2): 171-6. doi: 10.1097/CCO.0b013e328324bc1c
- Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(5): 778-82. doi: 10.1093/clindis/22.5.778
- Taneja A, Chewning JH, Saad A. Viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Adv Cell Gene Ther.* 2019; 2:e43. doi: 10.1002/acg2.43
- García-Arroyo L, Prim N, Del Cuerpo M, Marín P, Roig MC, Esteban M, et al. Prevalence and seasonality of viral respiratory infections: a 24-year study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(4): 756-66. doi: 10.1111/irv.12972
- Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol.* 2020; 7(1): 83-101. doi: 10.1146/annurev-virology-012420-022445
- Hospital Italiano de Buenos Aires. Memoria

- y balance al 31 de marzo de 2023. [Internet]. Buenos Aires: HIBA; 2023 [citado 11 nov 2025].
22. Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI). Sistema Nacional de Información de Trasplantes. [Internet]. Buenos Aires: INCUCAI; [citado 2 abr 2024].
  23. Hospital Italiano de Buenos Aires. Manual operativo de trasplante de médula ósea en adultos. Versión 1. [Internet]. Buenos Aires: HIBA; 2015 [citado 23 mar 2024].
  24. 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 respiratory viruses. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(2): 258-66. doi: 10.1093/cid/cis844
  25. McGeer A, Campbell B, Emori TG, 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): 1-7. doi: 10.1016/0196-6553(91)90154-5
  26. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(Suppl 6): E1-E59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
  27. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: EBMT criteria. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(12): 1628-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004
  28. Schiffer JT, Kirby K, Sandmaier B, Storb R, Corey L, Boeckh M. Timing and severity of community-acquired respiratory virus infections after myeloablative versus nonmyeloablative transplantation. *Haematologica*. 2009; 94(8): 1101-8. doi: 10.3324/haematol.2008.003186
  29. Martino R, Porras RP, Rabella N, Williams JV, Rámila E, Margall N, et al. Respiratory virus infections in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11(10): 781-96. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.07.007
  30. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28(5): 479-84. doi: 10.1038/sj.bmt.1703139
  31. Santamaría C, Urueña A, Videla C, Suárez A, Ganduglia C, Carballal G, et al. Epidemiological study of influenza virus infections in young adult outpatients from Buenos Aires. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008; 2(4): 131-4. doi: 10.1111/j.1750-2659.2008.00048.x
  32. Gentile A, Lucion MF, Juárez MV, Areso MS, Bakir J, Viegas M, et al. Burden of respiratory syncytial virus disease in Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(6): 589-94. doi: 10.1097/INF.0000000000002271
  33. Torres-Torretti JP, Castro-Moraga ME, Catalán-Martínez PV, De La Maza V, Vergara A, Valenzuela R, et al. Infecciones respiratorias virales en niños con trasplante de precursores hematopoyéticos. *Rev Chilena Infectol*. 2020; 37(4): 456-63.
  34. Samad SA, Jethani J, Kumar L, Choudhary A, Brijwal M, Dar L. Respiratory syncytial virus infection among adults after hematopoietic stem cell transplantation. *J Glob Infect Dis*. 2022; 14(3): 112-6. doi: 10.4103/jgid.jgid\_11\_22
  35. Piñana JL, Pérez A, Chorão P, Guerreiro M, García-Cadenas I, Solano C, et al. Respiratory virus infections after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2023; 25(Suppl 1): e14117. doi: 10.1111/tid.14117
  36. Piñana JL, Carbonell-Asins JA, Gómez D, Montoro J, Pérez A, Hernani R, et al. Community-acquired respiratory virus infections in long-term survivors after allogeneic stem cell transplant. *Clin Infect Dis*. 2025; 81(3): 570-80. doi: 10.1093/cid/ciae602
  37. Groeneveld JM, Ballering AV, van Boven K, Akkermans RP, Olde Hartman TC, Uijen AA. Sex differences in incidence of respiratory symptoms and management by general practitioners. *Fam Pract*. 2020; 37(5): 631-36. doi: 10.1093/fampra/cmaa040
  38. von Lilienfeld-Toal M, Khawaja F, Compagno F, Robin C, Piñana JL, Cesaro S, et al. Community-acquired respiratory virus infections in patients with haematological malignancies or undergoing haematopoietic cell transplantation: updated recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10). *Lancet Infect Dis*. 2025; S1473-3099(25)00365-2. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00365-2