



## Carta al Director

# Cistitis hemorrágica por *adenovirus* en receptora de trasplante renopancreático tratada con cidofovir intravesical

## Hemorrhagic cystitis secondary to *adenovirus* in a simultaneous pancreas-kidney transplant recipient treated with intravesical cidofovir

Sr. Director,

Las infecciones son la complicación más frecuente tras el trasplante renal (TR)<sup>1</sup>, suponiendo entre 15-20% de la mortalidad en TR<sup>2</sup>. Los *adenovirus* son virus ADN de doble cadena y sin envoltura, cuya infección se relaciona con estados de inmunosupresión como el trasplante de órgano sólido (TOS)<sup>3</sup>. El trasplante de intestino e hígado, la inducción con anticuerpos-antilinfocitarios y las diferencias serológicas donante-receptor suponen factores de riesgo adicionales<sup>4</sup>. La incidencia de viremia asintomática en el primer año pos-TR es 4,1-6,5% con hasta 10% de enfermedad invasiva<sup>3</sup>. La afectación más frecuente en el TR es la cistitis hemorrágica (CH) cuya sintomatología mimetiza una infección del tracto urinario<sup>3</sup>. Su diagnóstico consiste en la detección de carga viral en muestras del órgano afecto, siendo la histopatología el «gold-standard»<sup>5</sup>. Presentamos un caso de CH secundaria a *adenovirus* en una paciente con trasplante renopancreático y tratada exitosamente con cidofovir intravesical.

Se trata de una mujer de 57 años con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad renal crónica secundaria, que recibió un primer trasplante renopancreático. Se realizó tratamiento de inducción con anticuerpos antilinfocitarios asociado a un tratamiento de mantenimiento basado en tacrólimus, ácido micofenólico (MPA) y corticoides. La evolución fue favorable, con funciones renal y pancreática normales.

Siete meses después del trasplante, ingresa por un cuadro febril con síntomas respiratorios de un mes de evolución y hematuria macroscópica. Los exámenes complementarios evidencian elevación de reactantes inflamatorios, bicitopenia (anemia y leucopenia) y deterioro de la función del injerto renal. La ecografía renovesical fue normal. Se orientó inicialmente como una infección respiratoria viral con

sobreinfección bacteriana añadida, iniciando antibioterapia empírica de amplio espectro y tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol dada la linfopenia mantenida; además, se suspendió el MPA, manteniéndose con biterapia inmunosupresora. Ante la ausencia de bacteriuria y negatividad en los estudios microbiológicos iniciales (urinocultivo, hemocultivos, cultivo de esputo, PCR de frotis nasofaríngeo para SARS-CoV-2, VRS e *Influenzavirus A y B*), ampliamos el estudio con una tomografía computarizada toracoabdominal que evidenció una esplenomegalia y signos sugestivos de nefritis en el injerto renal (fig. 1). Asimismo, ampliamos el estudio microbiológico con frotis respiratorio ampliado y PCR sanguínea para diversos virus con positividad para el *adenovirus* (440,017 copias/mL), así como su presencia en orina (5,071,409 copias/mL), confirmando la CH secundaria a *adenovirus*. Dada la persistencia de fiebre y bicitopenia tras la reducción de la inmunosupresión, se planteó el uso de terapia antiviral con cidofovir.

El cidofovir es un antiviral con actividad contra diversos virus ADN, incluido el *adenovirus*, aunque su uso en TR está limitado por su potencial nefrotoxicidad. Las guías americanas recomiendan su uso en infecciones graves, resistentes o diseminadas por *adenovirus*<sup>5</sup>, pero su administración intravenosa conlleva riesgos de nefrotoxicidad. Sin embargo, la administración intravesical ha mostrado ser una alternativa prometedora, especialmente en el tratamiento de CH por *poliovirus BK* en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con tasas de respuesta completa del 88% sin efectos adversos significativos<sup>6</sup>. En el TR, existe un caso de esta vía de administración en la literatura en un receptor de TR con CH secundaria a *adenovirus* con resolución clínica tras infusión intravesical<sup>7</sup>. Estas experiencias destacan la potencial eficacia de esta vía de administración para minimizar la nefrotoxi-



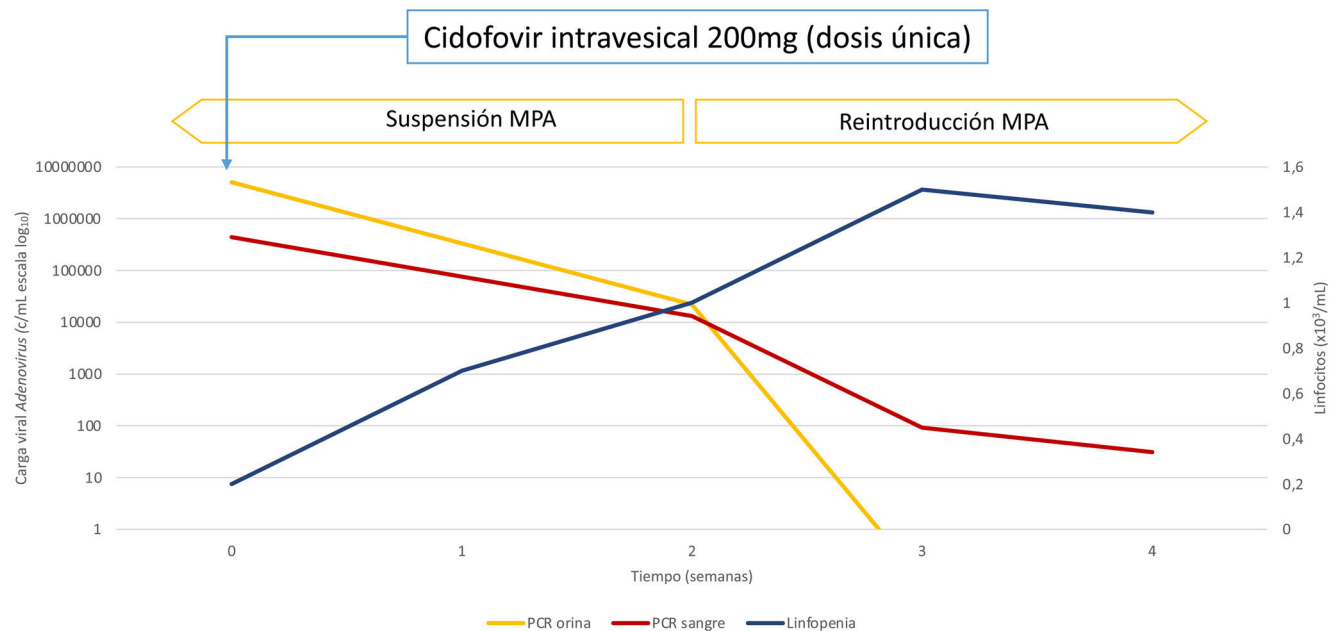
**Figura 1** – TC abdomino-pélvico (corte axial) que muestra áreas hipodensas triangulares en el injerto renal compatibles con focos de nefritis.

cidad. Sin embargo, la evidencia aún es limitada y la dosis óptima no está establecida, variando en la literatura entre 1-5 mg/kg en 60-100 mL de NaCl al 0,9%<sup>6</sup>. Debido al papel de la inmunidad celular como principal actor frente a infecciones virales, la terapia celular mediante infusiones de linfocitos T específicos frente *adenovirus* o multivirus se encuentra en desarrollo en el TPH<sup>8</sup>, sin datos en el TOS<sup>5</sup>.

En nuestro caso, se optó por una dosis única de cidofovir intravesical de 200 mg, con permanencia intravesical de 1 hora. Tras el tratamiento, la paciente presentó mejoría clínica, con negativización de la viremia y reducción de la viruria del 99,56% al mes del tratamiento (fig. 2). Posteriormente, se

reinició MPA a dosis bajas con persistente descenso de la viruria y mantenimiento de la función renal con mejoría de las citopenias y resolución completa de la hematuria.

En conclusión, el *adenovirus* debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la hematuria inexplicada en pacientes inmunodeprimidos, especialmente si se precede de síntomas respiratorios. Este caso destaca la potencial utilidad del cidofovir intravesical en el tratamiento de CH por *adenovirus* en TR, proporcionando una alternativa eficaz y menos nefrotóxica. Se requieren estudios adicionales para confirmar su seguridad, eficacia y establecer pautas claras de dosificación en este contexto clínico.



**Figura 2 – Evolución de la carga viral sanguínea (línea roja), urinaria (línea amarilla) y linfopenia (línea azul) tras la administración de cidofovir intravesical. La carga viral está representada en escala logarítmica (izquierda). El color de las figuras solo puede verse en la versión electrónica.**

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:286–95.
2. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent advances and clinical outcomes of kidney transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(4).
3. Al-Heeti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus Infection and Transplantation. *Transplantation.* 2022;106:920–7.
4. Florescu MC, Miles CD, Florescu DF. What do we know about adenovirus in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2003–10.
5. Florescu DF, Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:1–8.
6. Schneidewind L, Neumann T, Schmidt CA, Krüger W. Comparison of intravenous or intravesical cidofovir in the

treatment of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following adult allogeneic stem cell transplantation—A systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2018;20:1–9.

7. Ho QY, Tan CS, Thien SY, Kee T, Chlebicki MP. The use of intravesical cidofovir for the treatment of adenovirus-associated haemorrhagic cystitis in a kidney transplant recipient. *Clin Kidney J.* 2019;12:745–7.
8. Kaeuferle T, Krauss R, Blaeschke F, Willier S, Feuchtinger T. Strategies of adoptive T-cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2019;12:1–10.

Víctor Joaquín Escudero-Saiz <sup>a</sup>, Judit Cacho <sup>a,\*</sup>, Aileen Herceda <sup>a</sup>, Ángela González-Rojas <sup>a</sup>, Nuria Esforzado <sup>a</sup>, Pedro Ventura-Aguilar <sup>a</sup>, Marta Bodro <sup>b</sup> y Fritz Diekmann <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

\*Corresponding author.

Correo electrónico: [jcachoalonso@gmail.com](mailto:jcachoalonso@gmail.com) (J. Cacho).

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.09.003>