

EVALUACIÓN ULTRARRAPIDA DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Título

CIDOFOVIR

Patología

CISTITIS HEMORRÁGICA POR BK VIRUS POST TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Tecnología

Cidofovir (Código ATC J05AB12)

PROGRAMA DE ETS - ANMAT

Fecha de realización: 03/02/2017

Fecha de última actualización: 21/12/2016

Código interno: IURETS012_20170203_ANMAT

Motivo de Consulta

Autorización para la utilización de Cidofovir a través del Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos (RAEM)

Contexto clínico

Paciente de sexo femenino, 36 años de edad. Presenta cuadro de cistitis hemorrágica severa grado IV producido por virus BK. Antecedente de trasplante haploidéntico de médula ósea, 60 días previos al inicio del cuadro por Leucemia Mieloide Aguda.

Introducción

La cistitis hemorrágica (HC) es una complicación grave del trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) y presenta una incidencia variable del 7 al 70%⁽¹⁾. Generalmente, la HC es una complicación dolorosa que prolonga la internación, aumenta el requerimiento de transfusiones de sangre y en sus formas severas puede causar obstrucción del tracto urinario. La ocurrencia de HC ha sido asociada con mayor mortalidad.

Los factores predisponentes, incluyen: HSCT alogénico, edad avanzada en el trasplante, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), trombocitopenia, coagulopatía e infección viral⁽²⁾.

Las HC se clasifican en dos tipos: (1) inicio temprano, que ocurre dentro de las primeras 48 a 72 horas después de HSCT y generalmente debido a los

efectos tóxicos de la quimioterapia; (2) inicio tardío, ocurre luego de 72 horas, usualmente de causa infecciosa, particularmente el virus BK (BKV)⁽²⁾. La HC asociada al virus BK (BKV-HC) es una complicación frecuente luego de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas. De acuerdo a su presentación clínica, se clasifica en diferentes grados de severidad ^(3,4):

Grado I: Hematuria microscópica.

Grado II: Hematuria macroscópica.

Grado III: Hematuria macroscópica con presencia de coágulos en orina.

Grado IV: Hematuria macroscópica con presencia de coágulos en orina y alteración de la función renal secundaria a obstrucción de las vías urinarias.

El BK es un poliomavirus ADN doble cadena no encapsulado. Estudios epidemiológicos mostraron una seroprevalencia para el BK de 75% en los adultos sanos (rango 46-94%) ⁽⁵⁾. La transmisión ocurre en la infancia por vía respiratoria. Generalmente causa infección respiratoria leve o asintomática. Luego de la primoinfección, el virus queda latente a nivel renal y puede ser reactivado en pacientes con inmunosupresión ⁽⁵⁾.

El tratamiento de HC varía dependiendo de la gravedad. Las medidas de sostén, incluyendo analgésicos, diuresis forzada, hiperhidratación, transfusiones de sangre y lavados vesicales, fueron el tratamiento estándar durante muchos años ⁽⁶⁾. El mantenimiento de niveles de plaquetas por encima de 50.000/mm³ y un hematocrito >25 en pacientes con hematuria mayor a grado II, alivia la severidad y consecuencias de la hematuria. Los casos leves de HC generalmente resuelven en forma espontánea en el transcurso de dos semanas, con el tratamiento de sostén ⁽⁶⁾. Para casos más severos o que no resuelven espontáneamente, se han probado otros tratamientos como el ganciclovir, leflunomida, ciprofloxacina y oxígeno hiperbárico. En los últimos años, se ha utilizado el cidofovir intravenoso o intravesical para casos graves de HC asociado a BKV ⁽¹⁾.

Tecnología

El cidofovir es un nucleósido análogo de citosina activo contra varios virus ADN ⁽¹⁾. Ejerce una inhibición selectiva en la síntesis de ADN, suprimiendo la replicación viral ⁽⁷⁾. La EMA (European Medicines Agency) y la FDA (Food and Drug Administration) lo aprobaron para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y sin alteración de la función renal.

El cidofovir causa nefrotoxicidad con daño a células tubulares proximales y aumento de la creatinina sérica. La nefrotoxicidad es muy frecuente y es dosis dependiente.

La mayoría de las veces se recomienda la asociación con Probenecid vía oral para mantener una concentración plasmática útil de cidofovir que permita su administración semanal, disminuyendo la penetración y acumulación del cidofovir en las células renales y así atenuar su nefrotoxicidad ⁽¹⁾.

La modalidad de tratamiento varía en dosis y vías de administración. La vía intravesical se usa en casos de viruria con baja viremia y daño renal previo,

aunque su efectividad es cuestionada. Por vía endovenosa, se usa en una dosis variable de 0,5 a 5 mg/kg, una o dos veces por semana. La elección de dosis y frecuencia depende de la severidad del cuadro y fundamentalmente, de la nefrotoxicidad.

Objetivo o pregunta

Evaluar la eficacia y seguridad de cidofovir en la HC por BK virus post HSCT.

Búsqueda bibliográfica

Palabras clave:

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando la siguiente estrategia: ("cidofovir" [All Fields]) AND ("cystitis "[All Fields]) AND ("BK virus" [All Fields]). Límites: Seres humanos, sin restricción de lenguaje.

Se exploraron las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Trip database, Lilacs, NICE, National Guidelines Clearinghouse, Scielo, Clinical Trials, Orphanet y se realizó búsqueda manual.

Descripción y análisis de los estudios seleccionados:

Se obtuvieron 45 publicaciones; 21 fueron excluidas porque no coincidían con los criterios de búsqueda. Se incluyeron en el análisis 24 publicaciones; 21 de los estudios seleccionados aportaron pacientes que se incluyen en la tabla de resultados. Los tres restantes también se evaluaron y son las revisiones de Mackey M (Ann Pharmacother. 2012), Dropulic LK, et al (Bone Marrow Transplant. 2008) y Hirsch H et al (Lancet Infect Dis 2003). Estas publicaciones revisan estudios originales incluidos en la tabla de resultados, y aportan conocimiento del virus, tratamiento de HC y uso de cidofovir que han sido considerados en distintas secciones del presente informe.

Tabla de resultados de las investigaciones originales seleccionadas

PUBLICACIÓN	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS/ PACIENTES	INTERVENCIÓN (EV: endovenoso) (IV: intravesical)	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Philippe M, Ranchon F, et al. Cidofovir in the treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell	Estudio retrospectivo. 27 pacientes adultos Severidad HC: Grado I: 8 (29,6%) Grado II: 13(48,2%) Grado III: 3(11,1%) Grado IV: 3(11,1%)	Cidofovir: Administración: 24 (88,9%) EV 1 (3,7%) IV 2 (7,4%) EV+IV Dosis: 5 mg/K (mediana) N° dosis mediana (rango): 4 (1-11)	Respuesta completa (RC): 22 (81,5%) Respuesta parcial (RP): 2 (7,4%) Sin respuesta (SR): 2 (7,4%) EAs:	Cidofovir es una terapia efectiva para BKV-HC. Requiere manejo muy preciso de función renal para evitar toxicidad.

<p>Transplantation</p> <p>Biol Blood Marrow Transplant 2016</p>		<p>Probenecid: Si</p>	<p>fallo renal 8 pac (29,6%): 6 moderado (ClCr<60 ml/min) 2 severo (ClCr<30 ml/min)</p>	
<p>Aitken S, Zhou J, et al ⁽⁸⁾.</p> <p>Pharmacokinetics and safety of intravesicular cidofovir in allogeneic HSCT recipients.</p> <p>J Antimicrob Chemother 2015</p>	<p>Estudio de Farmacocinética y seguridad 6 adultos</p> <p>Severidad HC: ND</p>	<p>Cidofovir: Administración: IV Dosis: 3 (50%) 5 mg/K 3 (50%) 2,5 mg/k N° dosis: 1</p> <p>Probenecid: Si</p>	<p>5 (83,3%) presentaron mejoría clínica.</p> <p>EAs: 1 (16,7%) nefrotoxicidad (aumento en creatinina sérica > 50%) Dolor pélvico.</p>	<p>La seguridad y eficacia de Cidofovir intravesical deber ser investigadas antes de su uso rutinario.</p>
<p>Rascon J, Verkauskas G, et al ⁽⁹⁾.</p> <p>Intravesical cidofovir to treat BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation.</p> <p>Pediatr Transplant 2015</p>	<p>Estudio retrospectivo. 4 Niños</p> <p>Severidad HC: Grado III-IV</p>	<p>Cidofovir. Administración: IV+EV Dosis: 5 mg/K N° dosis (rango): 2 (1-3)</p> <p>Probenecid: No</p>	<p>Cidofovir intravesical proporcionó solo control temporal del sangrado. Posteriormente se requirieron otros tratamientos para HC.</p>	<p>Cidofovir intravesical no resultó suficiente para el tratamiento de casos severos de HC.</p>
<p>Lee SS, Ahn JS, et al ⁽²⁾.</p> <p>Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-</p>	<p>Estudio retrospectivo. 8 pacientes adultos.</p> <p>Severidad HC: Grado II: 4 (50%) Grado III: 4 (50%)</p>	<p>Cidofovir. Administración: EV Dosis: 1 mg/k N° dosis mediana (rango):</p>	<p>7/8 pacientes (86%) presentaron mejoría clínica. 4/5 (80%) presentaron mejoría</p>	<p>Cidofovir endovenoso en bajas dosis aplicado semanalmente sin probenecid resultó efectivo</p>

<p>dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation.</p> <p>Korean J Intern Med 2015</p>		<p>4 (2-11)</p> <p>Probenecid: No</p>	<p>microbiológica.</p> <p>EAs: Tres pacientes (37,5%) presentaron aumento de creatinina.</p>	<p>y seguro para el tratamiento de HC por BKV.</p>
<p>Gilis L, Billaud G, et al ⁽³⁾.</p> <p>High burden of BK virus- associated hemorrhagic cistitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Bone Marrow Transplant 2014</p>	<p>Estudio retrospectivo 43 adultos con HC, 39 recibieron Cidofovir</p> <p>Severidad HC: Grado I: 13 (30,2%) Grado II: 7 (16,3%) Grado III: 19(44,2%) Grado IV: 4 (9,3%)</p>	<p>Cidofovir (39/43): Administración: EV Dosis: 5 mg/K N° dosis (rango): 4 (1-8)</p> <p>Probenecid: Si</p>	<p>RC: 25 (64%) RP: 3 (8%) SR: 11 (28%)</p> <p>EAs: Mediana disminución clearance creatinina ml/min (rango): 33 (0-158)</p>	<p>Se requieren estudios prospectivos para evaluar la efectividad de cidofovir en BKV-HC.</p>
<p>Kwon HJ, Kang JH, et al ⁽¹⁰⁾.</p> <p>Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients with cidofovir: a single- center experience.</p> <p>Transpl Infect Dis 2013</p>	<p>Estudio retrospectivo.</p> <p>12 niños.</p> <p>Severidad HC: Grado I: 1 (8,3%) Grado II: 2 (16,7%) Grado III: 8 (66,7%) Grado IV: 1 (8,3%)</p>	<p>Cidofovir: Administración: 11 (91,7%) EV 1 (8,3%) IV Dosis: 5 mg/K N° dosis (rango): 2 (1-4)</p> <p>Probenecid: EV: Si IV: No</p>	<p>Reducción \geq 1 log en carga virus BK en 11 pacientes. Mejoría clínica 100%.</p> <p>EAs: No hubo efectos adversos severos.</p>	<p>El Cidofovir parece ser un tratamiento eficaz y seguro para la cistitis hemorrágica en pacientes con infección por el virus BK posterior al trasplante allogénico, pero se requieren más estudios para apoyar su uso.</p>
<p>Cesaro S, Pillon</p>	<p>Estudio</p>	<p>Cidofovir:</p>	<p>Mejoría clínica</p>	<p>En pacientes con</p>

<p>M, et al ⁽¹¹⁾.</p> <p>Relationship between clinical and BK virological response in patients with late hemorrhagic cystitis treated with cidofovir: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation.</p> <p>Bone Marrow Transplant 2013</p>	<p>retrospectivo.</p> <p>20 adultos 12 niños</p> <p>Severidad HC: Grado I-II: 8 (25%) Grado III: 18(56,3%) Grado IV: 6 (18,8%)</p>	<p>Administración: EV</p> <p>Dosis: 5 mg / k (N 19) 3 mg / k (N 7) 0,5-1 mg / k (N 6) Nº dosis mediana (rango): 3 (1-8)</p> <p>Probenecid: Si 23 pacientes (71,9%).</p>	<p>27 pacientes (84%).</p> <p>En 12/32 (37,5%), se determinó viremia BK previo administración de Cidofovir.</p> <p>10/ 12 pacientes (83%) presentaron reducción de carga viral BK 1 log 2 semanas después del inicio Cidofovir.</p> <p>EAs: Nefrotoxicidad en 9 pacientes (28%).</p>	<p>cistitis hemorrágica, la respuesta al tratamiento con Cidofovir suele asociarse con una reducción significativa de la carga viral BK.</p>
<p>Koskenvuo M, Dumoulin A, et al ⁽¹²⁾.</p> <p>BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: Treatment response and evidence for nosocomial transmission</p> <p>J Clin Virol 2012</p>	<p>Cohorte prospectiva HSCT. 6 niños</p> <p>Severidad HC: Grado I: 1 (16,7%) Grado II: 1 (16,7%) Grado III: 2 (33,3%) Grado IV:2 (33,3%)</p>	<p>Cidofovir</p> <p>Administración: 2 (33,3%) EV 1 (16,7%) IV 3 (50%) EV+IV</p> <p>Dosis: 5 mg/K Nº dosis: ND</p> <p>Probenecid: No</p>	<p>Mejoría microbiológica en 4 pacientes.</p>	<p>Cidofovir disminuyó la carga viral BKV en 4/6 pacientes.</p>
<p>Ganguly N, Clough LA, et al ⁽¹³⁾.</p>	<p>Estudio retrospectivo.</p>	<p>Cidofovir: Administración: 14 (77,8%) EV</p>	<p>RC: 13/18 (72%) pacientes con viruria</p>	<p>Cidofovir EV en bajas dosis fue efectivo y</p>

<p>Low-dose cidofovir in the treatment of symptomatic BK virus infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of an algorithmic approach.</p> <p>Transpl Infect Dis 2010</p>	<p>18 pacientes adultos BKV-HC</p>	<p>4 (22,2%) EV+IV Dosis: 0,5-1 mg/K N° dosis (rango): 6 (1-30)</p> <p>Probenecid: No</p>	<p>comprobada; y 8/12 (75%) de los pacientes con viremia comprobada.</p>	<p>seguro.</p>
<p>Gaziev J, Paba P, et al ⁽⁴⁾.</p> <p>Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir.</p> <p>Biol Blood Marrow Transplant. 2010</p>	<p>Estudio prospectivo 2 ramas. Incluyeron 30/34 pacientes con HC.</p> <p>19 niños con Cidofovir 11 niños con tratamiento soporte convencional: analgesia, hiperhidratación, diuresis forzada, transfusión de plaquetas</p> <p>Severidad HC: Grado I: 4 (12%) Grado II: 24 (70%) Grado III: 2 (6%) Grado IV: 4 (12%)</p>	<p>Cidofovir Administración: EV Dosis: 1,5 mg/k : 3/sem 5 mg/k/sem. N° dosis mediana (rango): 9 (6-22)</p> <p>Probenecid: Si</p> <p>Tratamiento soporte convencional: analgesia, hiperhidratación, diuresis forzada, transfusión de plaquetas (>50x10⁹/L)</p>	<p>Cidofovir: RC: 100% Respuesta microbiológica: 69%.</p> <p>Tratamiento soporte: RC: 100% La duración de la cistitis hemorrágica en estos pacientes fue similar a la de los pacientes tratados con Cidofovir.</p>	<p>Un tercio de los pacientes analizados post HSCT desarrollaron BKV-HC. Ambas ramas de tratamiento (cidofovir y tratamiento de sostén) lograron respuesta completa en 100% de los pacientes. Se requieren estudios randomizados prospectivos para determinar el rol de cidofovir en BKV-HC.</p>
<p>Faraci M, Cuzzubbo D, et al ⁽¹⁴⁾.</p> <p>Low dosage</p>	<p>Estudio prospectivo. 7 niños</p> <p>Severidad HC: Grado I: 1 (14%)</p>	<p>Cidofovir: Administración: EV Dosis: 1 mg/K N° dosis (rango):</p>	<p>Todos los pacientes presentaron mejoría clínica. 5/6 pacientes</p>	

<p>cidofovir without probenecid as treatment for BK virus hemorrhagic cystitis after hemopoietic stem cell transplant.</p> <p>Pediatr Infect Dis J. 2009</p>	<p>Grado II: 2 (29%) Grado III: 4 (57%)</p>	<p>6,5 (3-12)</p> <p>Probenecid: No</p>	<p>que completaron el tratamiento presentaron mejoría constatada por laboratorio viral. No reportan efectos adversos.</p>	
<p>Cesaro S, Hirsch HH, et al ⁽¹⁵⁾.</p> <p>Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study.</p> <p>Clin Infect Dis 2009</p>	<p>62 pacientes niños y adultos. Mediana edad 15,9 años (2,5-62,3)</p>	<p>Cidofovir: Administración: 57 (92%) EV 5 (8%) IV Dosis: EV: 0,5-1 mg/K (N=13) 3-5 mg/k (N=44) IV: Dosis media 150 mg (50-200mg) N° dosis mediana (rango): EV: 4 (1-15) IV: 4 (1-5)</p> <p>Probenecid: Si N=39 (68%)</p>	<p>Cidofovir EV: RC: 38/57 (67%) RP: 7/57 (12%) Cidofovir IV: RC: 3/5 (60%) RP: 1/5 (20%)</p> <p>EAs: Se registraron efectos adversos moderados a severos en 18/57 pacientes que recibieron cidofovir EV. 6 (9,7%) presentaron alteración función renal moderada a severa. Ninguno requirió diálisis. 1 paciente presentó citopenia relacionada a cidofovir.</p>	<p>Cidofovir podría constituir una terapia efectiva para HC BKV+.</p>
<p>Rao K, Buie LW, et al ⁽¹⁶⁾.</p> <p>Intravesicular Cidofovir for the Management of BK Virus-</p>	<p>Estudio retrospectivo</p> <p>6 adultos</p> <p>Severidad HC: ND</p>	<p>Cidofovir Administración: IV Dosis: 5 mg/K N° dosis: 1-2</p> <p>Probenecid: No</p>	<p>RC: 100%</p> <p>EAs: No</p>	<p>Reportan buena experiencia en uso de cidofovir IV para BKV-HC.</p>

<p>Associated Cystitis</p> <p>Biol Blood Marrow Transplant 2009</p>				
<p>Lekakis L, Macrinici V, et al⁽¹⁷⁾.</p> <p>BK virus nephropathy after allogeneic stem cell transplantation: A case report and literature review.</p> <p>Am J Hematol 2008</p>	<p>Reporte de caso.</p> <p>1 adulto con HC, BKV viruria e insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.</p>	<p>Cidofovir: Administración: EV Dosis: 0,75 mg/K Nº dosis: ND</p> <p>Probenecid: No</p>	<p>El tratamiento con cidofovir disminuyó significativamente la viruria por BKV y la proteinuria. No presentó mejoría de función renal.</p>	<p>Dosis intermedias de cidofovir sin probenecid han sido efectivas, debe evaluarse su uso por su potencial nefrotoxicidad.</p>
<p>Savona MR, Newton D, et al⁽¹⁸⁾.</p> <p>Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant.</p> <p>Bone Marrow Transplant. 2007</p>	<p>Estudio retrospectivo. 19 adultos</p> <p>Severidad HC: Grado I: 6 (31,5%) Grado II: 6 (31,5%) Grado III: 7 (36,8%)</p>	<p>Cidofovir Administración: EV Dosis: 1 mg/K/semana Nº dosis (rango): 4,5 (3-8)</p> <p>Probenecid: No</p>	<p>16/19 (84%) presentaron mejoría clínica. 9/19 (47%) presentaron mejoría constatada por laboratorio viral. 14/19 (74%) no presentaron aumento de creatinina. 5 pacientes presentaron nefrotoxicidad que resolvió al completar el tratamiento y retirar drogas nefrotóxicas.</p>	<p>Dosis bajas semanales de cidofovir serían seguras y efectivas para el tratamiento de HC por BKV.</p>
<p>Bridges B, Donegan S, et al⁽¹⁹⁾.</p> <p>Cidofovir bladder</p>	<p>Reporte de caso. 1 adulto.</p> <p>Severidad HC: Grado III</p>	<p>Cidofovir Administración: IV Dosis: 5 mg/K Nº dosis: 2</p>	<p>Mejoría clínica y bacteriológica.</p>	<p>Los autores sugieren buena respuesta al tratamiento local sin efectos</p>

<p>instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation</p> <p>Am J Hematol, 2006</p>		<p>Probenecid: No</p>		<p>adversos de importancia.</p>
<p>Andrei G, Fiten P, et al ⁽²⁰⁾.</p> <p>Dual infection with polyomavirus BK and acyclovir-resistant herpes simplex virus successfully treated with cidofovir in a bone marrow transplant recipient.</p> <p>Transplant Infect Dis 2007</p>	<p>Reporte de caso. 1 niña coinfección Herpes virus y BKV</p> <p>Severidad HC: ND</p>	<p>Cidofovir Administración: IV Dosis: 5 mg/K/semana N° dosis: 6</p> <p>Probenecid: Si</p>	<p>Resolución clínica de HC. La orina persistió positiva para BKV.</p> <p>EAs: No presente.</p>	<p>Cidofovir resultó seguro y efectivo en el tratamiento de 2 enfermedades simultáneas: Estomatitis por herpes virus, y BKV-HC.</p>
<p>Gorczynska E, Turkiewicz D, et al ⁽²¹⁾.</p> <p>Incidence, Clinical Outcome, and Management of Virus-Induced Hemorrhagic Cystitis in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation</p> <p>Biol Blood Marrow</p>	<p>Estudio prospectivo 19 niños</p> <p>Severidad HC: >Grado II</p>	<p>Cidofovir Administración: EV Dosis: 5 mg/K/bisemanal N° dosis (rango): 3 (1-10)</p> <p>Probenecid: Si</p>	<p>RC: 78,9%</p> <p>EAs: No</p>	<p>Cidofovir podría prevenir la progresión y muerte por polyoma virus HC.</p>

Transplant 2005				
<p>Benketira A, Tichit R, et al ⁽²²⁾.</p> <p>BK virus infection in a child after an hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Arch Pediatr. 2005</p>	<p>Reporte de un caso. 1 niño.</p> <p>Severidad HC: Grado II</p>	<p>Cidofovir Administración: EV Dosis: 5 mg/K/semana (2 semanas) y luego 2,5 mg/k/cada 3 días N° dosis: 4</p> <p>Probenecid: Si</p>	<p>La hematuria resolvió en 4 semanas.</p> <p>EAs: No</p>	<p>Observaron gran mejoría con cidofovir. Señalan necesidad de precisar dosis óptima y duración de tratamiento de cidofovir.</p>
<p>Gonzalez-Fraile MI, Cañizo C, et al ⁽²³⁾.</p> <p>Cidofovir treatment of human polyomavirus-associated acute haemorrhagic cystitis</p> <p>Transpl Infect Dis 2001</p>	<p>Reporte de caso. 1 Adulto</p> <p>Severidad HC: ND</p>	<p>Cidofovir: Administración: EV Dosis: 5 mg/K/sem N° dosis: 6</p> <p>Probenecid: Si</p>	<p>Luego de 2 semanas de cidofovir presentó mejoría clínica. A los 4 meses PCR orina BKV negativa.</p> <p>EAs: Aumento de creatinina que resolvió en una semana con hidratación. Síntomas gastro-intestinales que se adjudicaron al probenecid.</p>	<p>Se necesitan más estudios para confirmar el efecto beneficioso de cidofovir en BKV HC.</p>
<p>Held TK, Nitsche A, et al ⁽²⁴⁾.</p> <p>Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir.</p> <p>Bone Marrow Transplantation 2000</p>	<p>Reporte de caso.</p> <p>1 adulto BKV-HC y reactivación CMV.</p>	<p>Cidofovir</p> <p>Administración: EV Dosis: 5 mg/K N° dosis: 3 Probenecid: Si</p>	<p>Presentó resolución completa de HC.</p> <p>No reportan EAs.</p>	<p>El tratamiento con cidofovir disminuyó la BKV viruria, presentó resolución clínica de HC y supresión de la reactivación de CMV.</p>

--	--	--	--	--

IV: Intravesical. EV: Endovenoso. HC: Cistitis hemorrágica. RC: Respuesta completa. RP: Respuesta parcial. SR: Sin respuesta. ClCr: Clearance de creatinina. ND: No disponible. EAs: Efectos adversos. CMV: Citomegalovirus.

Resumen de los estudios seleccionados:

Los estudios analizados comprenden un total de 290 pacientes: 81 niños menores a 18 años de edad; 31 niños menores de 16 y 178 adultos. La severidad de la HC fue descrita en 158 pacientes: G1 25(15,8%), G2 47 (29,7%), G3 68(43%), G4 18(11,4%).

Todos los pacientes recibieron tratamiento con cidofovir. Casi todos los estudios fueron retrospectivos; sólo uno comparó cidofovir con tratamiento de soporte y no halló diferencias.

La vía de administración fue EV 92,7%, IV 7,3% y en algunos casos mixta.

En el 65,8% de los pacientes se utilizó probenecid vía oral para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad.

Un total de 221 (76,2%) de los pacientes presentaron respuesta completa o mejoría clínica significativa.

Con respecto a los eventos adversos, el 20,2% de los pacientes presentó nefrotoxicidad (49/243) de distinta gravedad. También se describió molestia local en el uso por vía intravesical, náuseas, vómitos y un caso de trombocitopenia.

DISCUSIÓN

El cidofovir constituye una tecnología sanitaria experimental para el tratamiento de la HC-BKV. Se han utilizado diferentes dosis y vías de administración. La evidencia disponible sugiere que su eficacia para el tratamiento oscila entre el 60 y 100%. En el diseño de los estudios se constata que sólo en uno fue comparado vs tratamiento convencional pero fue un estudio descriptivo de dos grupos independientes. En este estudio, el cidofovir no fue superior en respuesta clínica ni en duración de la HC.

La respuesta clínica de la HC en cuanto a disminución de hematuria, eliminación de coágulos y disuria, no siempre correlaciona con una significativa disminución de la carga viral en sangre o en orina. La mitad de los pacientes pos-trasplante presenta viruria y no desarrollan HC. Este aspecto no permite definir con absoluta certeza el grado de responsabilidad del virus ni del cidofovir en el desarrollo de la HC y su tratamiento.

Se describen varios eventos adversos pero el más importante y serio, es la nefrotoxicidad que se relaciona con las dosis utilizadas y la duración del tratamiento.

La función renal basal y la viruria/viremia deben ser tenidas en cuenta en la prescripción y vía de administración del cidofovir. Los criterios de elección de la ruta de administración local o sistémica no fueron expresamente definidos pero se relacionan con la ubicación del virus, la nefrotoxicidad y la función renal previa.

El contexto peri-trasplante agrega varios tratamientos potencialmente nefrotóxicos que se suman al cidofovir y a la nefropatía derivada de la obstrucción urinaria por HC, lo que impone la necesidad de un extremo cuidado para la función renal.

El diseño de los estudios disponibles no permite afirmar la eficacia del cidofovir en la BKV-HC y reportan un alto riesgo de nefrotoxicidad. Se necesitan estudios comparativos de alta calidad para determinar el valor agregado en efectividad del cidofovir con respecto al tratamiento convencional que justifique su elección frente la ostensible nefrotoxicidad.

Recomendaciones

El cidofovir es una opción terapéutica en el tratamiento de la HC-BKV y requiere control estricto de la función renal dado el alto riesgo de nefrotoxicidad. Es por ahora un tratamiento experimental. Su uso adecuado y en ámbito adecuado, es de estricta responsabilidad del médico tratante.

Bibliografía

1. Philippe M, Ranchon F, Gilis L, Schwiertz V, Vantard N, Ader F, et al. Cidofovir in the Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Apr;22(4):723-30.
2. Lee SS, Ahn JS, Jung SH, Ahn SY, Kim JY, Jang HC, et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Korean J Intern Med.* 2015 Mar;30(2):212-8.
3. Gilis L, Morisset S, Billaud G, Ducastelle-Leprêtre S, Labussière-Wallet H, Nicolini FE, et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014 May;49(5):664-70.
4. Gaziev J, Paba P, Miano R, Germani S, Sodani P, Bove P, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 May;16(5):662-71.
5. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis.* 2003 Oct;3(10):611-23.
6. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jan;41(1):11-8. Epub 2007 Oct 22.
7. Mackey MC. Intravesicular cidofovir for the treatment of polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis. *Ann Pharmacother.* 2012 Mar;46(3):442-6. doi: 10.1345/aph.1Q430. Epub 2012 Mar 6.
8. Aitken SL, Zhou J, Ghantaji SS, Kontoyiannis DP, Jones RB, Tam VH, et al. Pharmacokinetics and safety of intravesicular cidofovir in allogeneic HSCT recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Mar;71(3):727-30.
9. Rascon J, Verkauskas G, Pasauliene R, Zubka V, Bilius V, Rageliene L. Intravesical cidofovir to treat BK virus-associated hemorrhagic cystitis in

- children after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015 Jun;19(4):E111-4.
10. Kwon HJ, Kang JH, Lee JW, Chung NG, Kim HK, Cho B. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients with cidofovir: a single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2013 Dec;15(6):569-74.
 11. Cesaro S, Pillon M, Tridello G, Aljurf M, Martino R, Schroyens W, et al. Relationship between clinical and BK virological response in patients with late hemorrhagic cystitis treated with cidofovir: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jun;48(6):809-13.
 12. Koskenvuo M, Dumoulin A, Lautenschlager I, Auvinen E, Mannonen L, Anttila VJ, et al. BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: treatment response and evidence for nosocomial transmission. *J Clin Virol.* 2013 Jan;56(1):77-81.
 13. Ganguly N, Clough LA, Dubois LK, Mcguirk JP, Abhyankar S, Aljitawi OS, et al. Low-dose cidofovir in the treatment of symptomatic BK virus infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of an algorithmic approach. *Transpl Infect Dis.* 2010 Oct;12(5):406-11.
 14. Faraci M, Cuzzubbo D, Lanino E, Di Marco E, Cirillo C, Dallorso S, et al. Low dosage cidofovir without probenecid as treatment for BK virus hemorrhagic cystitis after hemopoietic stem cell transplant. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Jan;28(1):55-7.
 15. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, Owoc-Lempach J, Beltrame A, Tendas A, et al. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 15;49(2):233-40.
 16. Rao KV, Buie LW, Shea T, Gabriel DA, Comeau T, Irons R, et al. Intravesicular cidofovir for the management of BK virus-associated cystitis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Mar;15(3):391-2.
 17. Lekakis LJ, Macrinici V, Baraboutis IG, Mitchell B, Howard DS. BK virus nephropathy after allogeneic stem cell transplantation: a case report and literature review. *Am J Hematol.* 2009 Apr;84(4):243-6.
 18. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jun;39(12):783-7.
 19. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2006 Jul;81(7):535-7.
 20. Andrei G, Fiten P, Goubau P, van Landuyt H, Gordts B, Selleslag D, et al. Dual infection with polyomavirus BK and acyclovir-resistant herpes simplex virus successfully treated with cidofovir in a bone marrow transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2007 Jun;9(2):126-31.
 21. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 Oct;11(10):797-804.

22. Benketira A, Tichit R, Tenenbaum J, Margueritte G, Bernard F. BK virus infection in a child after an hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Pediatr*. 2005 Apr;12 Suppl 1:S64-6.
23. González-Fraile MI, Cañizo C, Caballero D, Hernández R, Vázquez L, López C, et al. Cidofovir treatment of human polyomavirus-associated acute haemorrhagic cystitis. *Transpl Infect Dis*. 2001 Mar;3(1):44-6.
24. Held TK, Biel SS, Nitsche A, Kurth A, Chen S, Gelderblom HR, et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Aug;26(3):347-50.