




PROCOLO MÉDICO

**INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH
PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO
RECOMENDACIONES PARA SU TRATAMIENTO**

CÓDIGO	REALIZADO	APROBADO
PM-018	Dra N Mendoza Dr P Soler Dra J Esperalba Dra B Renedo Dra M Mercadal	Equipo médico

CONTROL DE CAMBIOS

Rev.	Fecha	Modificación
01	12.05.09	Creación del documento
02	07.02.12	Actualización
03	06.05.14	Revisión y actualización
04	17.04.2017	Revisión y actualización
05	22.06.20	Revisión y actualización
06	01.11.23	Revisión y actualización

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	2 de 55


INTRODUCCIÓN:

Las infecciones víricas en el paciente sometido a TPH son causa importante de morbimortalidad. En la actualidad deben destacarse algunos cambios en su epidemiología con un incremento de su frecuencia y espectro en poblaciones de pacientes en las que antes no eran habituales. Si bien clásicamente la población considerada de riesgo eran los receptores de TPH, ahora también deben considerarse como población de riesgo los pacientes afectados de leucemia aguda y crónica y los pacientes con Síndromes linfoproliferativos sometidos a tratamiento con fludarabina, rituximab y alemtuzumab. En dichas situaciones se produce una depleción total de linfocitos T y B que determina una gran susceptibilidad del huésped a las infecciones víricas comunitarias y a la reactivación de infecciones latentes, especialmente por herpesvirus.

Seguidamente vamos a describir el diagnóstico, presentación clínica y tratamiento de dichas infecciones.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico microbiológico de las infecciones víricas se basa actualmente en: la detección directa del microorganismo (de antígenos o de material genético específicos) y la detección de los anticuerpos específicos producidos por el huésped (diagnóstico indirecto). Depende de cuál se el objetivo utilizaremos una técnica u otra. Para el cribado de una infección pasada utilizaremos la detección de Ac IgG. Para el estudio de una primoinfección podemos utilizar serología (IgG e IgM), detección de Ag y técnicas moleculares (PCR). Para el estudio de la reactivación o la monitorización de una infección activa utilizaremos técnicas moleculares (PCR).

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	3 de 55


INFECCIONES POR HERPESVIRUS

FAMILIA HERPESVIRIDAE: TAXONOMIA


Herpesviridae es una familia de virus ADN con una alta prevalencia en nuestro medio. Todos ellos comparten la estructura del virión, la forma básica de replicación y la capacidad de producir infecciones latentes y recurrentes. La inmunidad celular es la más importante en cuanto a respuesta del huésped y a su sintomatología. La respuesta humoral también juega un papel importante pero no evita la reinfección.

Las diferencias principales entre las diferentes especies son:

Subfamilia Virus	Principal célula diana	Latencia	Formas de contagio
Alfaherpesvirinae			
Virus herpes humano 1 (Herpes simple tipo 1 o VHS-1)	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo
Virus herpes humano 2 (Herpes simple tipo 2 o VHS-2)	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo
Virus herpes humano 3 (Virus de la varicela-zóster o VVZ)	Células mucoepiteliales y linfocitos T	Neurona	Respiratoria y contacto directo
Gammaherpesvirinae			
Virus herpes humano 4 (Virus de Epstein-Barr o VEB)	Linfocitos B y células epiteliales	Linfocitos B	Saliva
Virus herpes humano 8 (Virus relacionado con sarcoma de Kaposi o	Linfocitos y otras células	Linfocitos B	Contacto directo

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	4 de 55

VHH-8)			
Betaherpesvirinae			
Virus herpes humano 5 (Citomegalovirus o CMV)	Monocitos, granulocitos, linfocitos y células epiteliales	Monocitos, células pluripotenciales mieloides (y otras?)	Contacto directo, transfusiones, trasplantes de tejidos y congénita
Virus herpes humano 6 (Virus herpes linfótrofo o VHH-6)	Linfocitos (y otras?)	Linfocitos T y (y otras?)	Saliva
Virus herpes humano 7 (Virus herpes humano 7 o VHH-7)	Linfocitos (y otras?)	Linfocitos T y (y otras?)	Saliva

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	5 de 55

1. INFECCIÓN POR CMV

1.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA


La infección por CMV es la infección vírica que afecta más frecuentemente a pacientes inmunodeprimidos. En este grupo de pacientes, tanto la infección primaria como la reinfección o reactivación pueden causar efectos directos (síndrome mononucleósico, invasión tisular de diferentes órganos) e indirectos (rechazo agudo y/o crónico, infecciones oportunistas). La viremia constituye el principal indicador de riesgo de la enfermedad, especialmente de la infección pulmonar y gastrointestinal.

Situaciones respecto a la infección por CMV

- Infección latente: virus no replicante, tras primoinfección.
- Infección activa: infección con replicación. Puede ser: primoinfección, reactivación o reinfección.
- Enfermedad por CMV: infección con replicación acompañada de afectación orgánica.

Características de la infección por CMV

- Infección oportunista más representativa del TPH
- 15-20% mortalidad en TPH alogénico, hasta los avances en las estrategias de prevención instauradas en la década de los 90
- Mortalidad actual: 1-2%
- “Efectos indirectos” sobre el TPH. La seropositividad a CMV, factor de riesgo de:
 - ↑ enfermedad injerto contra receptor (EICR)
 - ↑ infecciones bacterianas y fúngicas
 - ↑ mortalidad relacionada con el procedimiento

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	6 de 55

Pacientes con riesgo de presentar enfermedad por CMV:

- TPH alogénico
- TPH autólogo con selección de CD34
- Linfoma no Hodgkin
- Tratamientos con efecto inmunosupresor intenso:
 - fludarabina
 - ciclofosfamida a altas dosis
 - rituximab
 - alemtuzumab

Criterios de enfermedad por CMV

Presencia de infección por el virus con signos de afectación orgánica.

- Formas clínicas más frecuentes:
 - neumonitis
 - enfermedad gastrointestinal
 - hepatitis
 - retinitis


1.2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Serología

Se utiliza en el diagnóstico de infección primaria: determinación de IgM anti-CMV y demostración de la seroconversión de las IgG específicas; o bien, determinación de IgM e IgG anti-CMV junto a una avidéz baja de las IgG.

La determinación de las IgG anti-CMV es imprescindible en el cribado de donantes y receptores antes del trasplante para conocer el riesgo del paciente después del trasplante con respecto a la primoinfección o reactivación. La determinación de las IgM anti-CMV en un paciente infectado previamente no es de utilidad.

PCR cuantitativa (qPCR)

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	7 de 55

La amplificación de un fragmento del ADN de CMV mediante PCR nos permite hacer la detección en múltiples muestras (exsudados, líquidos estériles, biopsias) y también la cuantificación en muestras de las cuáles podemos conocer el volumen (sangre y orina). En este último caso, los resultados se expresan en copias/mL o UI/mL si la técnica utiliza un estándar internacional para cuantificar.

El uso de la PCR nos permite realizar el diagnóstico de una infección nueva, una reinfección o una reactivación y el seguimiento de la carga viral de un paciente en tratamiento.


Cultivo

El cultivo celular ya no se utiliza en el diagnóstico clínico habitual por su lentitud, laboriosidad y limitación en la aplicabilidad clínica. Actualmente solo lo utilizan ciertos laboratorios para confirmar fenotípicamente mutaciones genotípicas que pueden estar relacionadas con la resistencia a determinados antivirales.

Estudio de resistencias a los antivirales

El estudio de mutaciones genéticas de CMV relacionadas con resistencia a los antivirales se realiza por secuenciación, por lo que es un estudio genotípico. Se estudian fragmentos de las regiones UL97 (quinasa), UL54 (polimerasa), UL27 (proteína nuclear), UL56 (ATPasa) y UL89 (Nucleasa).

Gen	Proteína	Antivirales relacionados
UL27	Nucleasa	Maribavir
UL54	Polimerasa	Ganciclovir Foscarnet Cidofovir
UL56	Terminasa	Letermovir
UL89	Terminasa	Letermovir
UL97	Quinasa	Ganciclovir Maribavir

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	8 de 55

Se recomienda realizarlo ante la sospecha de resistencia (persistencia o aumento significativo de viremia tras 2-4 semanas de tratamiento antiviral adecuado).

1.3. FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO

GANCICLOVIR


Es un análogo de la guanina que actúa inhibiendo la ADN-polimerasa, impidiendo así la replicación vírica. Su principal indicación es el tratamiento de la infección por CMV, con resultados desiguales.

- **Espectro:** CMV, VEB, VHS, VVZ, VHH tipo 6. Las cepas resistentes suelen conservar su sensibilidad a foscarnet, aunque se han descrito resistencias cruzadas. Tiene sinergia con foscarnet.
- **Farmacocinética:** Presenta una mala absorción oral, se une a proteínas plasmáticas en un 1-2 %, difunde bien a LCR y se elimina por vía renal en un 90%
- **Dosis:**
 - Adulto y niños:
5 mg/kg /12h IV durante 14-21 días, si se decide realizar mantenimiento/profilaxis secundaria 5 mg/kg/24h
 - administración intravítrea
-0,2 mg en 0,1 ml 2 veces/semana durante 2 semanas y luego 1 dosis semanal de mantenimiento.

Situaciones especiales:

Contraindicado durante la gestación y la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es <70 ml/min.

- **Toxicidad:**
En animales es teratogénico, altera el sistema reproductivo y produce atrofia testicular. Potencia la toxicidad renal de otros fármacos. Puede

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	9 de 55

causar pancitopenia, temblor, convulsiones, trastornos gastrointestinales, transaminitis

La aparición de resistencia (27%) va ligada a mutaciones de la UL97 fosfotransferasa, suele ser cruzada con cidofovir y se asocia a viremia y enfermedad en progresión. En estos casos se administrará foscarnet.

VALGANCICLOVIR

Es un ester L-valínico, profármaco de ganciclovir que incrementa la biodisponibilidad oral hasta doce veces, siendo del 60%.

- **Espectro:**

CMV, VEB, VHS, VVZ, VHH6, VHH7, VHH8 y VHB.

- **Dosis:**

- adulto:
900 mg /12h VO y como mantenimiento 900mg/día

- niño:
Dosis según superficie corporal y filtrado glomerular

Dosi (mg)*: $7 \times SC \times Clcr$ (calculada según Schwartz**) cada 12h en fase de inducción o cada 24h en fase de mantenimiento.

(*) Si la dosi calculada es superior a 900 mg, la dosis a administrar será de 900 mg.

(**) Si el Clcr calculado según la formula modificada de Schwartz supera los 100 ml/min/1.73 m², este será el valor máximo a utilizar en la fórmula.


- **Situaciones especiales:**

Contraindicado durante la gestación y la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es <60ml/min.

- **Toxicidad:**

Mismo patrón que ganciclovir.

CIDOFOVIR

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	10 de 55

Es un nucleótido, análogo de la citosina. Es activo únicamente cuando sufre una fosforilación celular incorporando dos moléculas de fosfato debido a la actividad de las enzimas celulares y no por fosforilasas virales, así que las mutaciones de éstas no crean resistencia. Actúa inhibiendo la ADN-polimerasa. Indicado en infecciones por CMV resistente a foscarnet.


- **Espectro:**
CMV, VEB, VHS, VVZ, papilomavirus, poxvirus.
- **Farmacocinética:**
Se une a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal en un 90%
- **Dosis:**
 - Adulto y niños: 5 mg/kg/día IV una vez por semana durante 2 semanas y luego una dosis cada 2 semanas como mantenimiento.
 - Pauta alternativa: 1 mg/kg IV 3 veces por semana
- **Situaciones especiales:**
Contraindicado durante la gestación y lactancia.
Debe evitarse si el filtrado glomerular es <50ml/min.
- **Toxicidad:**
Destaca la importante toxicidad renal con insuficiencia renal dosis-dependiente. Para reducir la nefrotoxicidad administrar probenecid oral 40 mg/kg (máximo 2000 mg) 3h antes de la infusión y 20 mg/kg (máximo 1000 mg) 1h y 8h después de acabar la infusión de cidofovir.

También puede causar ireitis y uveítis.

FOSCARNET

Es un análogo de pirofosfato. Inhibe la transcriptasa inversa y la ADN-polimerasa de los herpesvirus, sin necesidad de fosforilización previa.

Está indicado para el tratamiento de las infecciones por CMV, VEB y virus herpéticos resistentes a ganciclovir y aciclovir. Tiene actividad sinérgica frente

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	11 de 55

a CMV administrado conjuntamente con ganciclovir. Se han descrito cepas resistentes de VHS, VVZ y CMV.

- **Espectro:**

CMV y también VEB, VHS, VVZ (incluidas algunas cepas resistentes a aciclovir) y VIH.

- **Farmacocinética:**

No se absorbe por vía oral, requiriendo administración parenteral. Difunde bien a LCR y se elimina por vía renal sin metabolizar. Foscarnet se deposita en huesos y cartílagos.

- **Dosis:**

- niño y adulto: 180mg/kg/día cada 8-12h durante 1- 4 semanas, seguido de 90 mg/kg/dosis, como mantenimiento.

- **Situaciones especiales:**

Contraindicado durante la gestación y la lactancia y si el filtrado glomerular es <50ml/min.

- **Interacciones:**


- Aumenta la nefrotoxicidad de otros fármacos. Asociado a pentamidina ocasiona hipopotasemia. Sinérgico con ganciclovir frente a CMV. **Toxicidad:** Destaca la toxicidad renal. Convulsiones. Trastorno metabolismo fosfocálcico. Úlceras genitales. Trastornos digestivos.

LETERMOVIR

Inhibe el complejo ADN terminasa del CMV (necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral resultante) afectando a la formación de unidades de genoma de longitud adecuada e interfiere con la maduración del virión. Este mecanismo de acción difiere de otros agentes antivirales, posibilitando que letermovir pueda mantener su actividad frente a cepas de CMV resistentes a ganciclovir o foscarnet.

- **Espectro:**

CMV

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	12 de 55

- **Farmacocinética:**

Las principales vías de eliminación son la excreción biliar, así como glucuronidación directa. El proceso implica los transportadores de captación hepática OATP1B1/3 seguido de glucuronidación catalizada por UGT1A1/3. Se excreta mayoritariamente inalterado por vía biliar. La excreción urinaria es insignificante (<2% de la dosis).

- **Dosis**

-Adultos (>15 años): 480 mg/día vía oral. Ajustar dosis a 240 mg/día si se administra junto con ciclosporina.

- **Interacciones**

Presenta múltiples interacciones a nivel de metabolismo hepático (CYP3A4, UGT1A1) y de transportadores (OATP1B1/3 y glicoproteína-P). Se recomienda consultar con el Servicio de Farmacia antes de iniciar el tratamiento.

- **Toxicidad**


Toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos). No presenta toxicidad hematológica ni renal.

MARIBAVIR

Maribavir es un inhibidor competitivo de la proteína quinasa UL97. La inhibición de la UL97 se produce en la fase de replicación del ADN viral, inhibiendo la serina/treonina cinasa de la UL97 mediante la inhibición competitiva de la unión de ATP al sitio de unión de ATP de la cinasa, sin afectar al proceso de maduración del concatador, aboliendo la fosfotransferasa que inhibe la replicación y maduración del ADN del CMV, la encapsidación del ADN del CMV y la salida nuclear del ADN del CMV.

- **Espectro:**

CMV

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	13 de 55

- **Farmacocinética:**

Se elimina principalmente mediante metabolismo hepático a través del CYP3A4 y en menor medida del CYP1A2. Se excreta por orina (<2% en forma inalterada) y heces (5% inalterado)

- **Dosis**

-Adultos y adolescentes (≥ 12 años y peso ≥ 35 kg): 400 mg/12h vía oral

- **Interacciones**


Efecto antagónico con ganciclovir y valganciclovir

No administrar con inductores potentes del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz y hierba de San Juan)

Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de algunos inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus), se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas frecuentemente.

- **Toxicidad**

Principales efectos adversos: alteraciones gustativas, fatiga, trastornos gastrointestinales y dolor de cabeza. No presenta toxicidad hematológica ni renal.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	14 de 55

1.4. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR CMV

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes que presentan reactivación de la infección por CMV, desarrollarán enfermedad citomegálica, con una tasa de mortalidad elevada (neumonía: 50-80%).

La infección por CMV es de difícil tratamiento una vez establecida la enfermedad, por lo que se han desarrollado estrategias de prevención en las diferentes situaciones clínicas:

- Prevención en el TPH autólogo:

En caso de infección, la evolución a enfermedad es muy rara. En paciente seronegativo, se debe administrar hemoderivados CMV (-) o filtrados. No se requieren medidas de monitorización ni profilaxis. Excepciones: depleción de CD34 (se equipara a TPH alogénico).

- Prevención en el TPH alogénico:

- Paciente seronegativo con donante seronegativo:

- Hemoderivados CMV (-) o filtrados
- Tratamiento anticipado (monitorización de la viremia (por riesgo de primoinfección) y tratamiento precoz de ésta)

* Riesgo de enfermedad por CMV < 1%


- Paciente seronegativo con donante seropositivo

- Un 20-40% de los pacientes se infectan a través del donante, y no existen medidas para reducir este riesgo.
- Profilaxis primaria y/o tratamiento anticipado (monitorización de la viremia y tratamiento precoz de ésta).

* Riesgo de enfermedad por CMV < 5%

- Paciente seropositivo


- Un 75% presentan reactivación post-TPH.
- Utilizar un donante positivo si es posible.
- Profilaxis primaria y tratamiento anticipado (monitorización de la viremia y tratamiento precoz de ésta).

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	15 de 55

* Incidencia de enfermedad por CMV no suele ser > 5%

▪ Pauta de profilaxis de la infección

- Aciclovir 1500 mg/m²/día en 3 dosis (oral o i.v.)
- Ganciclovir y valganciclovir: serían los fármacos de elección, pero tienen muchas limitaciones por su efecto *mielosupresor*
- Letermovir (480 mg/día via oral – si se administra de forma conjunta con ciclosporina, reducir la dosis a 240mg/dia)*: es un nuevo antiviral con actividad restringida al CMV y formulación oral, que como principales ventajas no presenta ni mielotoxicidad ni nefrotoxicidad. Se ha aprobado para pacientes que cumplan las siguientes condiciones:
 1. Pacientes adultos (>15 años)
 2. Pacientes seropositivos para CMV [R+]
 3. Pacientes receptores de TPH alogénico
 4. Con al menos un factor de alto riesgo para reactivación CMV:
 - Donante emparentado con al menos una discordancia en uno de los locus HLA (HLAA, -B o –DR)
 - Donante haploidéntico,
 - Donante no emparentado con al menos una discordancia en uno de los cuatro locus de genes HLA (HLA-A, -B, - C i -DRB1),
 - Uso de sangre de cordón umbilical,
 - Uso de injerto con deplección de linfocitos T e-vivo.
 - EICR de grado II o superior que exija el uso de corticoides sistémicos (dosis mayor o igual a 1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros corticoides)
 - Pacientes con injerto pobre, en presencia de al menos dos citopenias importantes (Hb <10g/dl, plaquetas < 30 x 10⁹/L,

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	16 de 55

neutrófilos $<1 \times 10^9/L$) durante más de 2 semanas, en pacientes con quimerismo completo del donante que no presenten EICR.

Mantener hasta el día + 100, y prolongar en TPH con depleción T o presencia de EICR.

*se debe tener en cuenta que letermovir no es activo frente a VHS ni VVZ, por lo que los pacientes que lo reciban siendo seropositivos para VHS o VVZ deben recibir concomitantemente Aciclovir.

- Monitorización de la viremia

Semanal o bisemanal, hasta la reconstitución inmune, y consiste en la determinación de:


- Detección cuantitativa de genoma viral en sangre (PCR)

1.5 TRATAMIENTO PRECOZ DE LA INFECCIÓN (TRAT. ANTICIPADO/TRATAMIENTO DE LA VIREMIA).

- Ganciclovir IV: 10 mg/kg/día/12h, hasta dos cargas virales negativas separados por un mínimo de una semana (duración del tratamiento mínima 2 semanas)
- Foscarnet IV: 180 mg/kg/día cada 8h hasta dos cargas virales negativas separados por un mínimo de una semana (duración del tratamiento mínima 2 semanas)

Utilizar uno u otro fármaco según la fase del TPH y las características clínicas del paciente. Puede usarse valganciclovir VO en lugar de ganciclovir IV, excepto en pacientes que presenten EICR intestinal u otra patología que implique malabsorción.

Tras el tratamiento, se puede valorar continuar el mismo fármaco a mitad de dosis, como profilaxis secundaria (por ejemplo, en caso de previsión de aumento de inmunosupresión, reactivaciones previas...).

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	17 de 55

Tratamiento de 2ª línea:

- **Cidofovir:** 3-5 mg/kg/semana hasta la negativización del virus (mín. 2 semanas) (BII)
 - Ganciclovir + Foscarnet (CII)
 - Maribavir: 400 mg/12h VO durante 8 semanas. Puede ser necesario individualizar la duración del tratamiento en función de las características clínicas de cada paciente

1.6 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR CMV

- Ganciclovir IV: 10 mg/kg/día/12h, hasta resolución del cuadro y de la viremia si la hay (duración del tratamiento mínima 3 semanas)
- Foscarnet IV: 180 mg/kg/día cada 8h, hasta resolución del cuadro y de la viremia si la hay (duración del tratamiento mínima 3 semanas)


Si fallo tratamiento de 1ª línea, existen varias posibilidades terapéuticas de 2ª línea:

- a) Cidofovir IV: 5mg/kg/semana ó 1mg/kg/3 días a la semana, hasta resolución del cuadro y de la viremia si la hay (duración del tratamiento mínima 3 semanas)
- b) Ganciclovir + foscarnet
- c) Marabivir: 400 mg/12h VO durante 8 semanas. Puede ser necesario individualizar la duración del tratamiento en función de las características clínicas de cada paciente

Se puede valorar añadir tratamiento con **GGIV específicas anti CMV** (especialmente en neumonitis) (Megaloteq, 100U/ml):

Dosis:

Inicio: 4 ml / kg (400 UI / kg) días 0, 4 y 8.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	18 de 55

Mantenimiento: 2 ml / kg (200 UI / kg) días 12 y 16.

Además, siempre se debe intentar mejorar el **estado inmunitario** del paciente, considerando las siguientes estrategias:

- Reducción de la inmunosupresión
- Uso de factores estimuladores de granulocitos
- Inmunoterapia adoptiva con linfocitos T citotóxicos específicas

Estas estrategias se valorarán en conjunto con el equipo de infectología pediátrica, de microbiología y de farmacia.


2. INFECCIÓN POR VIRUS HERPES SIMPLE (VHS)

2.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2 son virus ADN de la familia herpesvirus. La prevalencia de VHS-1 es mucho más elevada y se relaciona mayoritariamente con manifestaciones cutáneas en la cara y en la región situada por encima de la cintura y el VHS-2 es menos prevalente y está más relacionado con el herpes genital, y por tanto del neonatal. Aún y así, ambos tipos pueden encontrarse en ambas localizaciones.

Tras la infección primaria, el virus permanece latente, pudiendo presentar recurrencias. La encefalitis herpética puede deberse tanto a infección primaria como a infección recurrente. En los pacientes inmunodeprimidos la infección por VHS puede causar cuadros locales graves y cuadros diseminados con afectación visceral. El 80 % de los pacientes inmunodeprimidos tienen reactivaciones, siendo frecuentes las manifestaciones peri-orales, las manifestaciones atípicas, las complicaciones de la enfermedad (encefalitis, hepatitis, neumonitis, esofagitis, colitis.) y las infecciones diseminadas (hasta en un 10-15 % de los casos).

Características de la infección por VHS

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	19 de 55

- Infección más común en pacientes oncohematológicos
- Manifestación más frecuente: gingivostomatitis (85% de los casos de enfermedad por VHS)
- Manifestaciones menos frecuentes: afectación SNC, hepatitis, neumonía y enf. diseminada
- Reactivación en pacientes seropositivos muy frecuente, durante las primeras semanas del tratamiento de la leucemia aguda y tras el TPH


2.2 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico microbiológico del VHS-1 y 2 se basa actualmente en:

- la detección directa del ADN viral mediante técnicas moleculares (PCR a tiempo real) en muestras representativas de la infección aguda. Estas técnicas son altamente sensibles y específicas, y el tiempo de respuesta es mucho menor que el cultivo. En general, el rendimiento de éstas técnicas en las diferentes manifestaciones clínicas es muy elevado, si bien, en el caso de la encefalitis, el rendimiento baja probablemente por su breve paso por el sistema nervioso central, como pasa con otras infecciones víricas.
- la determinación de anticuerpos IgG en el cribado de una infección pasada.

Las muestras a recoger según la manifestación clínica son las siguientes:

- Lesión vesiculosa: mediante aspiración de líquido vesicular o mediante el frotis de las mismas, no de las costras.
- Exsudados: mediante frotis de la zona afectada (faringitis, cervicitis, uretritis)
- Neumonía: aspirado o lavado broncoalveolar.
- Queratitis: raspado corneal o secreción lagrimal.
- Esofagitis o colitis: biopsia.
- Encefalitis: líquido cefalorraquídeo.
- Hepatitis u otras manifestaciones sistémicas: sangre total.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	20 de 55

2.3 FÁRMACOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por VHS pretende acortar la duración de la enfermedad y evitar su diseminación. La profilaxis en el paciente inmunodeprimido seropositivo intenta evitar su reactivación. La mayoría de infecciones por VHS se tratan eficazmente con aciclovir. Sin embargo se ha descrito una prevalencia de resistencia en pacientes inmunodeprimidos cercana al 7% y entre los pacientes con trasplante de médula alogénico, de hasta un 30%. Dicha resistencia se asocia a mutaciones en las regiones UL23 de la Timidín-Kinasa (TK) y UL30 de la ADN-polimerasa de ambos tipos de VHS, y es cruzada con otros fármacos TK-dependientes como penciclovir y famciclovir. Como en el caso de CMV, el estudio de estas mutaciones de resistencia se realiza mediante secuenciación, por lo tanto genotípicamente. Aunque en nuestra población es poco frecuente, se debe tener en cuenta en casos de refractariedad o progresión con aciclovir y recurrir a foscarnet y/o cidofovir.


Seguidamente estudiaremos cada uno de estos fármacos antivirales:

ACICLOVIR

Es un análogo de la guanosina que actúa inhibiendo la ADN- polimerasa viral.

Se localiza selectivamente en las células infectadas ya que requiere que la TK del propio virus catalice la incorporación de su primera molécula de fosfato, lo cual implica escasa citotoxicidad. La TK es producida por VHS 1 y 2, virus varicela zoster (VVZ) y virus Epstein-Barr (VEB). Citomegalovirus (CMV) no codifica dicha enzima, pero sí una proteína cinasa que realiza dicha fosforilación tanto para aciclovir como para ganciclovir.

- **Espectro de acción:**
VHS 1 y 2, VVZ, VEB, CMV
- **Farmacocinética:**

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	21 de 55

se puede administrar por vía tópica, oral (VO) y endovenosa (IV). La biodisponibilidad oral es de un 30%, se une a proteínas plasmáticas en un 15%, alcanza muy buenos niveles en LCR (50% de la concentración plasmática) y presenta una eliminación renal que oscila entre un 40 y un 70%.

▪ **Situaciones especiales:**

No debe administrarse durante la gestación. Precaución durante la lactancia (concentración en leche, 3 veces superior a la del suero). Ajustar dosis si el filtrado glomerular es <50ml/min.

▪ **Interacciones:**

Potencia meperidina y metotrexate. Probenecid aumenta su vida media.

▪ **Toxicidad:**

Náuseas, vómitos, cefaleas, insuficiencia renal reversible

▪ **Presentación:**

- Comprimidos de 200, 800 mg, crema al 5 %, pomada oftálmica 3 %, suspensión. 400 mg/5 ml

VALACICLOVIR (Valtrex)

Se trata de un profármaco oral que es metabolizado a partir de una hidrolasa en hígado y pared intestinal, convirtiéndose en aciclovir y L-valina.


Mejora la biodisponibilidad de aciclovir conservando su misma capacidad de acción con una menor toxicidad renal, aunque el perfil de seguridad es muy parecido.

▪ **Espectro:**

Posee mayor actividad frente VVZ que aciclovir, y la misma frente a VHS.

▪ **Farmacocinética:**

La biodisponibilidad oral es buena, difunde bien a LCR y se elimina por vía renal.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	22 de 55

▪ **Situaciones especiales:**

Contraindicado durante la gestación. Compatible con la lactancia. Ajustar dosis si el filtrado glomerular es <50ml/min.

▪ **Interacciones:**

Potencia la toxicidad renal de otros fármacos. Cimetidina y probenicid aumentan sus concentraciones plasmáticas.

2.4 PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VHS en inmunodeprimidos seropositivos para VHS, durante el periodo de riesgo

Fármaco y dosis:

- Aciclovir IV: 250 mg/m²/8 h; OR: 20 mg/kg/8h (máximo 800 mg/12 h)

Objetivos

- Disminuir el riesgo de reactivación:
 - ↓ riesgo de mucositis severa
 - ↓ neutropenia febril
 - ↓ riesgo de neumonía por VHS-1

Indicaciones:

- Aplasia post-QT por leucemia aguda linfoblástica y post-TPH autólogo (en pacientes que se espere una mucositis severa)
- Aplasia post-TPH alogénico. Se prolongará si el paciente presenta EICR o herpes recurrente.


2.5 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR VHS

- Infecc.mucocutánea (oral/genital):

Aciclovir IV: 10 mg/Kg/8h, 7-14 días

o

>=2 años: Aciclovir oral: 200-400 mg 5 veces/día, 7-14 días

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	23 de 55

- Esofagitis/ neumonitis:

Aciclovir IV: 10 mg/Kg/8h, 7-14 días

- Encefalitis:

RN hasta 3m:20mg/kg/8h IV, 14-21 días

3m-12 años: 15mg/kg/8h IV, 14-21 días

>12años: 10 mg/kg/8h IV, 14-21 días

Si resistencia a aciclovir: Foscarnet 40 mg/kg/8h IV

Ttto. supresivo en recurrencias (>=12 años): Aciclovir 400 mg/12h oral.

3. INFECCIÓN POR VIRUS VARICELA ZOSTER (VVZ)

3.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El virus de la varicela zoster es un herpesvirus cuya primoinfección determina la varicela. Tras la primoinfección, el virus permanece latente en los ganglios dorsales desde donde puede reactivarse dando lugar al cuadro de herpes zoster, que puede ser diseminado y grave en los pacientes con inmunosupresión (neumonitis, encefalitis, retinitis). La necesidad de tratamiento antiviral, su duración y la vía de administración, vendrán determinados por la extensión de la infección, las características del huésped y la respuesta inicial al tratamiento.

3.2 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Principales indicaciones clínicas y pruebas diagnósticas:

- **En infecciones con lesiones observables:**


Detección por PCR del contenido de las lesiones.

- **En afectación del SNC**

Detección en LCR por PCR.

- **En infección respiratoria:**

Detección por PCR en BAL.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	24 de 55

Siempre se puede determinar PCR en sangre para estudio de viremia, como método de diagnóstico complementario, aunque no está descrita la correlación con gravedad ni con un manejo específico.

Estudios seroepidemiológicos (serologías) mediante el estudio de las IgG, indicados en:


- a) valoración de la eficacia de la vacuna (determinado por una concentración de Ac en suero específica)
- b) comprobación del estado inmune de los pacientes que reciben un trasplante de órganos
- c) conocimiento de la inmunidad en los pacientes de riesgo y expuestos al virus.

3.3 TRATAMIENTO

En pacientes con inmunodeficiencia celular: receptores de TPH y enfermedad de Hodgkin

El objetivo del tratamiento es prevenir la diseminación cutánea y visceral.

Tipo de infección	Vía y duración	Posología
Zoster y varicela	i.v 7 – 10 días	Aciclovir 10 mg/kg/8h
VVZ resistente a aciclovir	i.v 14 – 21 días	Foscarnet 40 mg/kg/8h

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	25 de 55

3.4 PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VVZ

- Gammaglobulina específica (antes de las 96 h del contacto)
- Alternativa: aciclovir 500 mg/m²/6h x 7 días (iniciar tras 7-9 de la exposición).

4. INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN-BARR (VEB)

4.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA


VEB pertenece a la familia de los gamma herpesvirus.

La primoinfección en el hombre tiene lugar en el epitelio orofaríngeo, que permite la replicación viral mediante la acción de la ADN-polimerasa viral. Durante la infección aguda por VEB tiene lugar una potente activación de las cel T con respuestas específicas CD4+ y CD8+ que van a jugar un papel determinante en la evolución de la infección ya que ésta va a depender de equilibrio entre la respuesta inmunológica del huésped y los mecanismos de evasión del virus.

Tras la infección primaria, el genoma viral persiste integrado en el núcleo de las células B, eludiendo así el “barrido” inmunológico y constituyendo la fase de infección asintomática latente, que persiste de por vida en la mayoría de pacientes adultos.

En determinadas circunstancias (inmunosupresión, infecciones, situaciones de stress....) este equilibrio de la fase de latencia viral se rompe y se inicia la replicación viral dentro de las células B, determinando su proliferación citolítica, pudiendo determinar diversos cuadros patológicos: linfoma, síndrome, linfoproliferativo, etc,...Esta replicación viral se realiza a partir de determinadas proteínas virales que constituyen episomas y que no requieren de la actividad de la ADN-polimerasa, por lo que los antivirales no van a ser activos para frenar esta replicación.

Respecto a la presentación de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (en inglés, post-transplant linfoproliferative disease, PTL), es inespecífica (fiebre, síndrome constitucional) o localizada por proliferación de zonas con alto contenido linfoide (tubo digestivo, anillo Waldeyer,

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	26 de 55

bazo...). Su incidencia es inferior al 1% y es más frecuente en TPH de donantes no idénticos y/o con depleción de células T. Al faltar el control que ejercen los linfocitos T, las células B proliferan de forma descontrolada, progresando a malignización.

El objetivo del tratamiento del VEB en el TPH es evitar el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa.

Para el correcto manejo del VEB, es importante entender que el **VEB posee dos ciclos replicantes:**

- a) Replicación en el epitelio orofaríngeo tras la primoinfección, requiriendo de una ADN-polimerasa viral para la síntesis de ADN.
- b) Replicación citolítica en las células B, en la fase latente, no requiriendo ADN-polimerasa viral para la síntesis de ADN, al replicar mediante unidades extracromosómicas replicantes o episomas.

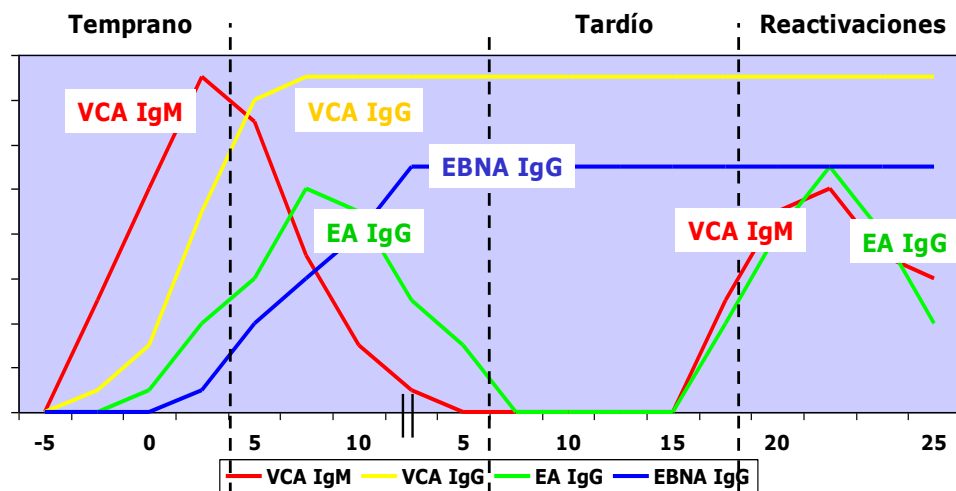
Los 3 antivirales activos frente a VEB (ACICLOVIR, GANCICLOVIR Y FOSCARNET) actúan inhibiendo la síntesis de ADN viral, inhibiendo la ADN-polimerasa viral. Así pues, ninguno de ellos será activo en la fase latente de replicación citolítica, ya que en esta fase no se requiere ADN-polimerasa viral para replicar. Así pues, todas aquellas patologías desencadenadas por la replicación intracelular del VEB, por reactivación desde su estado de latencia (granulomatosis linfomatoide, síndrome linfoproliferativo, etc), **no serán susceptibles de tratamiento antiviral.**

4.2 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

- **Técnicas moleculares (PCR a tiempo real):**
 - Para el diagnóstico de la primoinfección (aunque puede ser suficiente con serología).
 - Para la monitorización de la carga viral en sangre.
 - Para la detección directa en una sospecha clínica compatible.:
- **Serología:**

Primordial para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa y de gran ayuda para el diagnóstico de enfermedad crónica activa y de algunas neoplasias relacionadas. El diagnóstico puede hacerse por la demostración de anticuerpos específicos frente a diferentes antígenos virales: de cápside (VCA), inmediatos o *early* (EA), y nucleares (EBNA).


Figura 2: anticuerpos anti-EBV. Evolución durante la enfermedad



Temprano	Tardío	Reactivación
VCA IgM	VCA IgG alta avidéz EBNA IgG	VCA IgG EBNA IgG VCA IgM EA IgG
VCA IgM VCA IgG baja avidéz		
VCA IgM + IgG EA IgG		

4.3 PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA

- Mantener concentraciones plasmáticas adecuadas de IgG (terapia sustitutiva si precisa)
- Aciclovir en caso de primoinfección (si no hay evidencia de infección previa)
- Profilaxis del síndrome linfoproliferativo: monitorizar carga viral y tratamiento con Rituximab, si viremia significativa, hasta negativizarla.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	28 de 55

4.4 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA

Para definir el tratamiento, es fundamental determinar la extensión y características histológicas de la enfermedad (mediante PET-TC y biopsia).

En todos los casos, se debe reducir el tratamiento inmunosupresor en la medida de lo posible y administrar rituximab 375mg/m²/semana (4 dosis).


En función del estadio clínico e histológico, se añadirá quimioterapia y/o tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva (infusión de linfocitos T del donante específicos o inespecíficos frente al VEB).

La respuesta al tratamiento se monitorizará por clínica, imagen y viremia de VEB.

5. INFECCIÓN POR HERPES VIRUS 6

5.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El HHV6 infecta frecuentemente a niños < 2 a, manteniéndose en estado de latencia y pudiendo reactivarse. Existen dos formas el HHV6-A y el HHV6-B. En nuestra área el más prevalente es el tipo B. En inmunocompetentes, la infección primaria se manifiesta como enfermedad febril (exantema súbito). Raramente pueden aparecer complicaciones como síndrome hemofagocítico o hepatitis. Tras la infección primaria el virus persiste en las células mononucleares de sangre (monocitos), en progenitores de médula ósea, en glándulas salivares y en el cerebro. Esto supone que se puede detectar ADN vírico en individuos sanos en saliva, orina (vía normal de eliminación), LCR (4-50 % de los casos) y en sangre. La infección por HHV 6 en el paciente trasplantado se diagnostica mediante la determinación de PCR en plasma o sangre, no considerándose valorable la detección en otras muestras (orina, saliva...), y se debe correlacionar con datos clínicos para darle valor, ya que puede reactivarse con facilidad en situaciones de inmunosupresión. Aunque ambas técnicas son válidas, se debe tener en cuenta que puede haber 1 logaritmo o más de diferencia

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	29 de 55

entre la carga viral determinada en plasma o en sangre total, por lo que es importante utilizar siempre la misma muestra para monitorizar (en nuestro centro se utiliza de forma sistemática la determinación en sangre total).

Además de la infección exógena que da lugar a la primoinfección (exantema súbito) y de la recurrencia, puede existir transmisión vertical del VHH 6 integrado cromosómicamente (CI-HHV6), suponiendo un 1% de las infecciones por VHH6. Dicha infección no determina evidencia de infección activa y no responde a los antivirales (ganciclovir, foscarnet, cidofovir). El diagnóstico directo del CI-HHV6 no está disponible de una forma estandarizada y las técnicas moleculares actuales no permiten diferenciar ambas formas. Una gran parte de la bibliografía relacionada apunta que se podría establecer tan solo con el hecho de que estos pacientes presentan viremias muy elevadas (> log 6) que no responden a tratamiento antiviral. Algunos artículos apuntan al hecho de determinar la carga viral en el folículo piloso dónde no en estos casos sería indetectable.


Clínica asociada a la recurrencia del HVH6 en el post-TPH :

- Meningoencefalitis (límbica)
- Mielosupresión o fallo de injerto
- Exantema cutáneo+cuadro febril
- Hepatitis
- Neumonía intersticial

Dado que la reactivación de HVH6 es frecuente durante el estado de inmunosupresión, y no existen pruebas para demostrar su efecto patógeno en un momento concreto, muchas veces es difícil atribuir valor a una viremia positiva y se debe considerar cuidadosamente el riesgo-beneficio de iniciar tratamiento.

5.2 TRATAMIENTO:

Foscarnet (activo frente a HVH-6 A y B), ganciclovir (activo frente a HVH-6 B).

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	30 de 55

6. INFECCIÓN POR HERPES VIRUS 7

6.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La infección se adquiere en los primeros años de vida, generalmente tras la infección por el HVH6. La infección primaria se asocia con la roseola infantum. Las complicaciones neurológicas como convulsiones no son infrecuentes.

Tras la primoinfección, ambos virus siguen la misma evolución patogénica (viremia, aclaramiento, latencia en linfocitos de sangre periférica y células epiteliales de glándulas salivares y aparición de anticuerpos). Las **reactivaciones en trasplantados** pueden producir síndrome febril con citopenia, activación de otros virus (CMV), encefalitis y asociación con rechazo del injerto.

6.2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO INFECCIONES VH 6 Y 7

Detección de ADN de HVH6 y 7 por PCR

La detección de ambos virus en plasma, pero no en sangre completa, libre de linfocitos donde los virus establecen latencia, refleja el estado virémico verdadero del paciente, y por lo tanto, puede interpretarse como infección activa. Por ello se recomienda la monitorización secuencial mediante PCR de la fracción acelular en los pacientes trasplantados.


6.3. TRATAMIENTO:

Ganciclovir, foscarnet, cidofovir (aciclovir no efectivo).

7. INFECCIÓN POR HERPES VIRUS 8

7.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se le considera responsable de cuadros similares a la mononucleosis infecciosa tras la primoinfección y existe una fuerte evidencia de asociación

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	31 de 55

con el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman y el linfoma de cavidades de células B. Se han identificado cinco variantes (A-E) con distribución geográfica diferente. Se ha sugerido la posibilidad de una relación entre el tipo de variante y la expresión clínica pero, por el momento, dicha relación no se ha aclarado de forma convincente. A diferencia de otros herpesvirus, el HHV8 no está universalmente distribuido entre la población. En la zona mediterránea la seroprevalencia ronda el 10 %. En el norte de Europa oscila entre el 2-4 % y en Japón entre un 0.2 % en la población sana.

Clínica asociada en TPH

Hipoplasia medular y rechazo del injerto post-TPH. Síndrome linfoproliferativo.

7.2. DIAGNÓSTICO:


PCR en sangre y en biopsias tisulares.

8. INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS COMUNITARIOS (VRC)

Los virus son la causa más frecuente de infección respiratoria en todas las edades. La característica común de todos ellos es su tropismo por las células del epitelio respiratorio. Hasta el momento se consideran dentro de este grupo los virus A y B de la gripe, el virus respiratorio sincitial, los parainfluenza 1 a 4, los adenovirus, enterovirus, rinovirus, coronavirus y metapneumovirus.

Veamos su distribución según patologías y edades:


Clínica respiratoria	Virus frecuentes (pediatría)	Virus frecuentes (adultos)	Virus menos frecuentes
Infecciones vías altas: <ul style="list-style-type: none"> • Rinitis • Sinusitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Rhinovirus • Coronavirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rhinovirus • Coronavirus 	<ul style="list-style-type: none"> • ECHO • Coxsackie • CMV

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	32 de 55

<ul style="list-style-type: none"> • Faringoamigdalitis • Otitis 	(incluido el SARS-CoV-2) <ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus • Respiratorio sincitial (VRS) • Influenza A y B • Parainfluenza 1-4 • Metapneumovirus 	(incluido el SARS-CoV-2) <ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus • Influenza A y B 	<ul style="list-style-type: none"> • HSV • EBV
Laringitis Croup	<ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus • Parainfluenza 1-4 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza A y B
Infecciones vías bajas: <ul style="list-style-type: none"> • Traqueitis • Bronquitis • Bronquiolitis • Neumonía 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus • VRS • Influenza A y B • Parainfluenza 1-4 • Metapneumovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus • Influenza A y B 	<ul style="list-style-type: none"> • CMV

8.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Mayor riesgo de progresión a vías respiratorias bajas que en paciente inmunocompetente (entre 20 y 30% según la infección, mayor en VRS).
- Factores de riesgo de progresión a neumonía:
 - TPH alogénico, régimen mieloablativo
 - EICR y corticoterapia
 - Linfopenia y neutropenia
 - TPH reciente
- Se describe una mortalidad entre el 10 y el 40%, según las series (hasta el 80% en neumonía por VRS, parainfluenzae y adenovirus).
- Además, provoca efectos indirectos como aumento de predisposición a sufrir sobreinfecciones (bacterianas y fúngicas), secuelas pulmonares o retraso o pérdida del implante.
- Debido a la escasa efectividad de los tratamientos disponibles, son fundamentales las estrategias de prevención (aislamiento, evitar el contacto

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	33 de 55

con familiares y personal enfermos, vacunación antigripal anual del entorno).

8.2. DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Tipo de muestra

El aspirado de mucosidad de nasofaringe es la muestra óptima para el diagnóstico. Otras muestras, como el exudado faríngeo y/o nasal, también se han considerado válidos, aunque presentan un menor rendimiento. En caso de infección de vías respiratorias bajas, el lavado broncoalveolar es una muestra excelente, siendo el esputo una muestra menos adecuada (menor cantidad de células infectadas). En cualquier caso, la muestra debe ser transportada y procesada rápidamente en el laboratorio, puesto que los virus respiratorios son virus frágiles.

Técnicas utilizadas


- Detección por PCR a tiempo real generalmente múltiple (se detectan múltiples dianas en una o pocas reacciones), y disponibilidad de una respuesta rápida.

Detección de antígeno, menos sensible que la PCR pero también permite un diagnóstico rápido. No están disponibles para todos los virus respiratorios pero si para aquellos que tienen mayor incidencia y un mayor impacto en el aislamiento de pacientes (virus de la gripe, VRS y/o SARS-CoV-2). Éstos también pueden ser en formato múltiple.

9. ADENOVIRUS (ADV)

9.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los adenovirus forman parte de una familia de virus (*Adenoviridae*), virus no envueltos con ADN de doble cadena, responsables de cuadros muy frecuentes y variados de infección. En humanos se han identificado 51 serotipos diferentes. Basándose en ensayos de aglutinación de eritrocitos y homología del ADN, estos serotipos se agrupan en 6 subgrupos (A a F), en función de los cuales presentan mayor afinidad por las células epiteliales

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	34 de 55

de conjuntiva, aparato respiratorio, urinario (serotipos 11 y 21 causan más frecuentemente cistitis hemorrágica) y/o digestivo, produciendo cuadros de conjuntivitis, infección respiratoria de vías altas o bajas, gastroenteritis, meningoencefalitis y hepatitis.

Muchas infecciones en humanos se asocian al subgrupo C, aunque otros también se asocian a enfermedad de forma ocasional. La prevalencia en la población general es muy elevada, el 95% de los niños son seropositivos a la edad de 6 años.

La puerta de entrada es la boca, nasofaringe y conjuntiva. A partir de aquí, el virus se internaliza y multiplica en el núcleo de las células huésped. Puede persistir en el tejido linfoide y renal después de la resolución de la fase aguda, en estado de latencia y reactivarse en situaciones de inmunosupresión.


La infección suele ser muy grave en el paciente inmunodeprimido en el que requiere tratamiento antiviral (cidofovir). Los pacientes con mayor riesgo son los receptores de trasplante alogénico de médula ósea o células madre y, dentro de este grupo, los niños, por ser más frecuente en ellos la primoinfección. En éstos puede producirse infección diseminada y afectación de numerosos órganos, con una elevada mortalidad. Se ha descrito una tasa del 6% de infección diseminada con una mortalidad del 50% en niños sometidos a trasplante de médula ósea.

▪ **Grupos de riesgo:**

- TPH alogénico
- Tratamiento con AC monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab)
- Trasplante de órgano sólido

▪ **Infección en TPH**

- Frecuencia: 3–29%
- Factores de riesgo en TPH:
 - Edad (niños)

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	35 de 55

- Depleción T
- EICR
- TPH de donante no idéntico y DNE
- TPH de cordón umbilical
- **Manifestaciones clínicas graves:**
 - Neumonía, encefalitis, hepatitis fulminante, enf. diseminada.
 - Mortalidad: 60-100%
 - Otras menos graves: gastroenteritis, cistitis hemorrágica.

9.2 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO


El tratamiento en el paciente de riesgo se iniciará en presencia de viremia. Así pues el estudio de esta infección se realizará preferentemente por **PCR** en sangre. También podrán estudiarse otras muestras, pero no serán representativas de replicación activa sin una correlación anatomopatológica.

9.3 TRATAMIENTO

La identificación de los pacientes de alto riesgo y la monitorización de ADV por PCR cuantitativa en sangre permite instaurar un tratamiento anticipado ya que la identificación de ADV en sangre periférica se asocia a enfermedad invasiva y su replicación significativa en sangre indica la necesidad de inicio de tratamiento con cidofovir, fármaco antiviral que aunque no posee la indicación terapéutica para la infección por adenovirus, sí que existen suficientes trabajos publicados que avalan su uso compasivo en esta infección, constituyendo el fármaco de elección (70% de respuestas). Tampoco tiene indicación pediátrica, pero también existen suficientes publicaciones que avalan su uso compasivo en Pediatría.

Existen dos patrones terapéuticos o **pautas de administración:**

- 5mg/kg/dosis/semana, 2-3 semanas y luego quincenal

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	36 de 55

- o
- 1mg/kg/dosis 3 días semana

10. METAPNEUMOVIRUS

Virus descrito por primera vez en el año 2001. Puede causar enfermedad respiratoria parecida a la producida por VRS (bronquiolitis en niños) y ha sido responsable de una proporción de casos catalogados de Síndrome de neumonía idiopática o hemorragia alveolar difusa en el TPH. La tasa de seropositividad es elevada, y se ha identificado en varias partes del mundo.

10.1 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO:

El descrito en el apartado de virus respiratorios (8.2)


10.2 TRATAMIENTO

No existe tratamiento antiviral efectivo

11. VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS)

Es un virus con ARN de cadena sencilla. Se pueden distinguir 2 subgrupos (A y B), y ambos pueden circular simultáneamente en la comunidad. Hay gran variabilidad de cepas, y causan grandes epidemias cada año.

El virus respiratorio sincital (VRS) produce infecciones respiratorias recidivantes desde la infancia hasta la vida adulta. Las patologías asociadas a este virus son: rinitis, otitis, faringitis, bronquitis, bronquiolitis o neumonía intersticial, produciéndose cuadros especialmente graves en pacientes inmunodeprimidos. Es la causa más frecuente de enfermedad respiratoria en lactantes hospitalizados menores de 1 año. La inmunidad contra el virus es de corta duración e incompleta. En presencia de inmunidad normal el virus sólo se multiplica en el epitelio respiratorio. Sin

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	37 de 55

embargo, en pacientes con inmunidad celular alterada el virus puede diseminarse a otros órganos, como el riñón, el hígado y el miocardio.

11.1 TRANSMISIÓN:

Por contacto con material contaminado y por inhalación de aerosol conteniendo virus.

11.2 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El descrito en el apartado de virus respiratorios (8.2)

11.3 TRATAMIENTO


En los pacientes con infección por VRS de vía respiratoria inferior, o de vía respiratoria superior con factores de riesgo de progresión a infección respiratoria baja, sometidos o que vayan a someterse a un TPH alogénico, deberá considerarse el tratamiento con ribavirina sistémica (IV o VO). ~~En pacientes considerados de alto riesgo para el desarrollo de neumonía, se podría considerar el uso de palivizumab, aunque no existe la suficiente evidencia que avale su eficacia como tratamiento de VRS. Su uso se valorará de forma individualizada junto al equipo PROA.~~

Propuesta terapéutica para la infección por VRS en el paciente pediátrico sometido a TPH (en fase de aplasia o bajo IS importante) en nuestro centro:

- ~~– Infección de vías respiratorias altas: dosis única de palivizumab IV (15 mg/kg).~~
- Infección de vías respiratorias bajas: ribavirina intravenosa u oral (ver dosificación en el siguiente apartado).
- Paciente con insuficiencia respiratoria o enfermedad diseminada: ~~dosis única de palivizumab (15 mg/kg) + ribavirina intravenosa u oral (ver dosificación en el siguiente apartado).~~

RIBAVIRINA

Análogo de la purina cuya estructura es similar a la de la guanosina. Actúa a nivel del ARN m.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	38 de 55

▪ **Espectro:**

Amplio, actuando sobre virus ADN y sobre todo ARN como los virus de la fiebre de Lassa, hepatitis A, B y C, VHS, VIH, influenza, parainfluenza, VRS, algunos adenovirus y bunyavirus, togavirus y arenavirus. Por vía IV ha reducido la mortalidad de la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica por hantavirus. Aerosolizada se ha utilizado para el tratamiento de la infección respiratoria por VRS con diferentes resultados. Asociada a interferón y por vía oral, se ha utilizado en el tratamiento de la hepatitis C con respuesta superior a su utilización en monoterapia.

▪ **Dosis:**

- - Administración oral: Adultos 1200-1600mg/día cada 12h. Niños: Inicialmente 10 mg/kg/12 h que puede ir aumentándose progresivamente hasta 20 mg/kg/8 h Administración IV: 25-35 mg/kg/día repartidos en 3 dosis, el 1er día y luego continuar con 15-25 mg/kg/día repartidos en 3 dosis, durante 7-14 días


▪ **Efectos secundarios:**

Anemia, neutropenia, vómitos, diarrea, erupciones, depresión, cefalea, insomnio.

11.4 PROFILAXIS

NIRSEVIMAB

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG humano recombinante de larga duración, neutralizante de la conformación de prefusión de la proteína F del VRS que ha sido modificada para extender la semivida en suero. Nirsevimab se une a un epítipo altamente conservado en el sitio antigénico de la proteína de prefusión para las cepas del subtipo A y B del VRS. Nirsevimab inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	39 de 55

Nirsevimab está indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el VRS en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS.


El protocolo de uso de Nirsevimab del HUVH también contempla su uso como profilaxis en **población menor de 2 años con alto riesgo de enfermedad grave por VRS**, entre la que se incluyen los pacientes sometidos a TPH (apartado d: Pacientes con otras patologías de base que suponen un gran riesgo de desarrollar bronquiolitis grave por VRS, como son aquellos con inmunodepresión grave: enfermedades oncohematológicas; inmunodeficiencias primarias sobretodo combinadas y agammaglobulinemia congénita; tratamiento con inmunosupresores de forma continuada), pacientes con enfermedades neuromusculares, pulmonares graves, síndromes genéticas con problemas respiratorios relevantes, síndrome de Down, fibrosis quística y aquellos en cuidados paliativos.)

Dosis recomendada:

- Lactantes con peso corporal <5 kg: Dosis única de 50 mg vía intramuscular
- Lactantes con peso corporal \geq 5 kg: Dosis única de 100 mg vía intramuscular

12. VIRUS INFLUENZA A Y B

La infección por virus influenza A y B, de la familia *Orthomyxoviridae*, produce la gripe, enfermedad predominantemente respiratoria de elevada morbilidad y no desdeñable mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Son virus envueltos con ARN de cadena única. En su envoltura tienen hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). La HA se une a los receptores celulares y estimula la producción de anticuerpos neutralizantes. La NA permite el transporte del virus a través de las células respiratorias. Estas proteínas presentan cambios antigénicos. En la naturaleza hay por lo

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	40 de 55

menos 15 subtipos HA, y 9 subtipos NA. Los cambios en la hemaglutinina se relacionan con pandemias (cambios antigénicos mayores), y los de la neuraminidasa con epidemias. Los antígenos tipo-específicos permiten distinguir 3 tipos diferentes (A, B y C). Los tipos epidémicos son el A y el B. El virus llega por vía aérea a la mucosa respiratoria, donde tiene lugar una intensa replicación. Desde aquí difunde por contigüidad y ocasiona una necrosis del epitelio, con gran reacción inflamatoria que puede afectar a las vías respiratorias inferiores y causar complicaciones. Los pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos tienen una mayor persistencia y excreción del virus gripal y sufren con mayor frecuencia neumonía viral primaria.

12.1 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El descrito en el apartado de virus respiratorios (8.2)

12.2. TRATAMIENTO

OSELTAMIVIR

Análogo del ácido carbocíclico siálico, activo frente virus **influenza A y B**. La EMEA autorizó en Europa las siguientes indicaciones: tratamiento de la gripe en niños y adultos y profilaxis en adolescentes y adultos.

- **Efectos adversos:**

Poco importantes, únicamente náuseas y vómitos

- **Dosis:**


- adultos: 75mg /12h VO 5 días

- Niños (1-12): 10 mg/kg/día/12h VO, 5 días (dosis máx:150 mg/día)

- **Profilaxis:**

Adultos y niños >13 años: 75 mg/día VO

13. VIRUS PARAINFLUENZA

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	41 de 55

Son virus ARN de cadena sencilla. Se pueden distinguir 5 serotipos: 1, 2, 3 4a y 4b. No presentan antígenos comunes de grupo.

Las infecciones por virus parainfluenza son la segunda causa de ingresos en pediatría por infección respiratoria después del virus respiratorio sincitial. Los virus parainfluenza tipos 1, 2 y 3 pueden producir cuadros de infección de vías superiores o inferiores. El tipo 4, aunque es prevalente cuando se realizan estudios de serología, muestra escasa patogenicidad. Raras veces, especialmente en pacientes con inmunidad alterada, se han aislado los virus parainfluenza en localizaciones inhabituales: LCR, pericardio, sangre, hígado.

13.1 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El descrito en el apartado de virus respiratorios (8.2)

13.2 TRATAMIENTO


En los pacientes sometidos a TPH alogénico con infección del tracto respiratorio inferior con virus parainfluenza (VHPI), debe considerarse el tratamiento con ribavirina aerosolizada o sistémica. Ver dosificación y administración en el apartado de la infección por VRS.

14. INFECCIÓN POR SARS-COV-2 (COVID19)

A partir de la declaración de la pandemia en marzo de 2020, la determinación de SARS-CoV-2 se ha incluido junto al resto de virus respiratorios en pacientes inmunodeprimidos.

Aunque de forma global su morbimortalidad ha sido muy inferior en población pediátrica respecto a los adultos, los niños sometidos a TPH son un grupo de especial susceptibilidad en el que se debe contemplar su diagnóstico y eventual tratamiento.

Dado que las recomendaciones para el manejo farmacológico (tanto profiláctico como de tratamiento) evolucionan de forma constante a medida que se genera nueva evidencia, se remite para dichas indicaciones al protocolo institucional de nuestro centro (PROTOCOL INSTITUCIONAL DE TRACTAMENT

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	42 de 55

FARMACOLÒGIC DEL PACIENT AMB COVID-19, disponible a intranet VH y en web www.upiip.com).

15. GASTROENTERITIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

Los principales agentes causales son:

1. Rotavirus
2. Adenovirus
3. Astrovirus
4. Norovirus

15.1 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Toma de muestra:


- Heces recogidas en frasco estéril.

Métodos diagnósticos:

- Detección de antígeno: actualmente las técnicas rápidas basadas en inmunocromatografía o inmunofluorescencia han desplazado las técnicas de inmunoanálisis convencionales. Estas técnicas pueden ser en formato múltiple. En el caso de adenovirus, normalmente son específicos de los genotipos entéricos.
- Detección por PCR a tiempo real: también se disponen en formatos múltiples. Tienen mayor sensibilidad que la detección de Ag. Norovirus se recomienda solo detectarlo en RT-PCR por su sensibilidad.

Infección por Norovirus

- Familia Caliciviridae
- Inicio agudo y evolución crónica (semanas a años) en inmunodeprimidos
- Clínica de GEA, DH y malnutrición
- No tratamiento virus-específico

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	43 de 55

- Aunque su eficacia es escasa y su indicación controvertida, en casos seleccionados se puede valorar tratamiento con inmunoglobulina inespecífica duodenal y/o nitazoxanida.

16. INFECCIONES VÍRICAS HEPÁTICAS

16.1 AGENTES ETIOLÓGICOS


1. Virus hepatotropos: VHA, VHB, VHC, VHD, VHE.
2. VHG, virus F (virus Toga), VTT (virus transmitido por transfusión): no clara patogenicidad
3. Virus no hepatotropos: adenovirus, arbovirus, enterovirus (coxsackie), CMV, VEB, VHS, VVZ, VIH, virus de la rubeola, parvovirus B19, ...

16.2 DIAGNÓSTICO

- Antecedentes epidemiológicos
- Manifestaciones clínicas
- Pruebas bioquímicas específicas
- Pruebas de diagnóstico etiológico
- Histología

16.3 INFECCIÓN POR VHA

- Incidencia mundial variable por zonas y en el tiempo
- Incidencia acumulada en España: 0.64/100 000 hab/año (2020)
- Brotes en guarderías y por contaminación agua/alimentos
- **Epidemiología:**
 - Replicación viral en hígado y eliminación fecal
 - Contagio vía fecal-oral
 - Incubación: 4 semanas (oscila 14-60 días)
 - Transmisibilidad: 2 semanas pre ictericia hasta una semana después.
 - Reservorio: hombre y primates
 - La enfermedad genera inmunidad permanente

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	44 de 55

▪ **Diagnóstico:**

Se realiza mediante serología. Utilizando anticuerpos IgG e IgM en el caso de la sospecha de infección aguda, o IgG si se quiere determinar la respuesta vacunal.

▪ **Tratamiento:**

Medidas de soporte

▪ **Profilaxis**

– Prevención pre-exposicional:

- vacuna (>1 año): incluida en el calendario vacunal de Cataluña. Dos dosis, a los 15 meses y a los 6 años (ref: 2023).
* Se acepta su uso entre los seis y los 12 meses en exposiciones de riesgo elevado. Una dosis administrada por debajo de los 12 meses no debe ser contabilizada, por lo que se precisarán dos nuevas dosis a partir del año de vida.
- IGIM: 0,02 ml/kg (< 2 sem contacto)

– Prevención post-exposicional:

- IGIM: antes 2 sem + vacuna (en >1año edad): antes 3 días. Es recomendable administrar una segunda dosis 6 meses después.


▪ **Complicaciones:**

Insuficiencia hepática aguda fulminante (0,17% en <14a)


16.4 INFECCIÓN POR VHB

▪ **Epidemiología**

- Distribución mundial
- Prevalencia mundial promedio de portadores de HBsAg se estima en el 3,6 %
- Tasa infección España 2021: 0.59/100000 hab

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	45 de 55

- Transmisión:
 - o Sexual
 - o Parenteral
 - o Vertical:
 - 10-40% en madres AgHBe –
 - 70-90% en madres AgHBe +
- P. incubación : media 120 días (45-180días)
- **Patogenia:**
Lesión hepática secundaria respuesta inmune
- **Presentación clínica**
 - A) Manifestaciones extrahepáticas iniciales:
= “serum –like sickness”: inmunocomplejos circulantes, activación C’:
fiebre, rash, angioedema, artritis
 - B) Manifestaciones lesión hepática:
 - ictericia, hepatomegalia
 - insuficiencia hepática en casos de hepatitis fulminante (0,1-1%).
 - C) Fase de cronicidad:
 - Manifestaciones autoinmunes por inmunocomplejos (1-10%):
glomerulonefritis, PAN, crioglobulinemia esencial.
 - Evolución a cirrosis (1-5%) / carcinoma hepatocelular (<1%,
mayoría 30-35 años post infección pediátrica)
- **Prevención**
Vacuna recombinante: Indicaciones:
 - vacunación universal RN/niños/adolescentes
 - Pauta Cataluña 2023: 2-4-11 meses de edad (en hijos de madres con VHB se añade la vacuna al nacimiento + Ig im).

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	46 de 55

- trasplante, hemodiálisis, diabetes, hemofilia
- viajes >1 mes en zonas endemia
- convivientes portadores crónicos
- contactos de riesgo con productos biológicos contaminados:
 - o no vacunado: vacuna (0-1-2 m + 12 m) + IGHB:0,5 ml
 - o vacunado: si AcHBs< 10mUI/ml: revacunación

Inmunoterapia pasiva: IGHB: Indicaciones:

- RN de madre AgHBs +, antes de la 1ª sem (<12h)
- contactos con productos biológicos contaminados en no vacunados o que no responden a vacunación y revacunación.


▪ **Diagnóstico**

- Cribado: mediante AgHBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc y carga viral.
- Infección aguda: igual que el cribado pero añadiendo IgM anti HBc,
- Infección crónica: persistencia del HBsAg durante más de seis meses.
- Monitorización: mediante carga viral.

	Infección crónica VHB	Hepatitis B crónica	Infección crónica VHB	Hepatitis B crónica
Susceptible				
Infección ante	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
Immune por vacunación	Muy elevado	Negativo Elevado	Negativo Bajo	Positivo Intermedio
Infección actual	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo Positivo
Infección crónica	>10 ⁶ UI/ml	20000-10 ⁶	Positivo <2000	Negativo >2000
*Recuperación	infección	Negativo Elevada	Positivo Normal	Negativo Elevada
VHB aguda	Histología Normal/cambios	Inflamación,	Normal	Inflamación, fibrosis
*Infección resuelta		fibrosis		
*Falso positivo antiHBc				
*Infección oculta				

Infección por VHB en el TPH

Tras la infección por VHB, el paciente inmunocompetente puede presentar una evolución a la cronicidad y transmitir la enfermedad (Ag s +), o bien

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	47 de 55

curarse. En el primer caso el paciente suele presentar viremia y es infectante. En el último caso, el paciente no transmite la infección pero puede tener presencia de virus en plasma y sobre todo en hepatocito (Ag s VHB – y Ac Ag c +). En ambos casos, la inmunosupresión puede reactivar la replicación viral determinando hepatitis aguda, de elevada mortalidad con fallo hepático fulminante.

- Se recomienda profilaxis antiviral:
 - Anti HBc + independientemente del Ag HBs
 - Ag HBs - y anti HBs – que reciban TPH de donante anti HBc +

Fármacos recomendados:

Se recomienda el uso de medicamentos antivirales con una alta barrera a la resistencia (entecavir o tenofovir) sobre lamivudina para la profilaxis, el tratamiento preventivo y para el tratamiento de la reactivación del VHB en pacientes sometidos a inmunoterapia supresora, citotóxica y modificadora biológica.

ENTECAVIR


Análogo de nucleósidos, de guanosina. Interfiere con la acción de la ADN-polimerasa viral, que interviene en la formación del ADN viral. Impide que se multiplique y disemine.

- A partir de los 2 años de edad
- 0.015 mg/kg una vez al día (max 0.5 mg) (oral)

TENOFOVIR

Análogo nucleótido de adenosina monofosfato, inhibidor de la TI del VIH (NtRTI) que también ha demostrado eficacia frente al VHB.

- A partir de los 12 años de edad
- Tenofovir alafenmida: 25 mg una vez al día (oral)
- Tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg una vez al día (oral)


 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	48 de 55

16.5 INFECCIÓN POR VHD O VIRUS DELTA

- 35-37 nm, estructura híbrida
- Genoma de ARN = genoma viroide
- Requiere VHB para replicarse y expresarse, por lo que solo se cribará en pacientes con infección por el VHB.
- Coinfección o sobreinfección en un 5% de pacientes con VHB
- Ag VHD se expresa en núcleo del hepatocito y ocasionalmente se detecta en suero
- Transmisión parenteral
- Diagnóstico mediante serología (Ac totales) y carga viral.

16.6 INFECCIÓN POR VHE

- Virus de 32-34 nm, sin envoltura
- Genoma ARN, heterogéneo
- Familia alfavirus
- Transmisión entérica, vertical (rara en zonas no endémicas), transfusiones
- Incubación media de 40 días (15-60 días)
- Frecuente en: Asia, Centroamérica, África, India. Ocasional en Europa
- Posible reservorio: el cerdo
- Posible evolución a insuf hepática fulminante
- **Diagnóstico:**
 - o En el cribado utilizar serología (Ac IgG) y carga viral.
 - o En la sospecha aguda utilizar serología (Ac IgG e IgM) y carga viral.
- **Tratamiento en infección aguda en pacientes inmunosuprimidos:**
 - o Cuando sea factible, se debe reducir la inmunosupresión.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	49 de 55

- Si esto no es posible o en ausencia de aclaramiento de ARN viral en 3 meses, se debe considerar la ribavirina (15 mg/kg/día) durante 3 meses con estrecha vigilancia de anemia y función renal.
- Control de la carga viral de VHE mensual durante el tratamiento. A veces es necesario mantenerlo más de 3 meses si no negativiza.

16.7. INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS C (VHC)

- ARN pequeño, con nucleocápside icosaédrica y envoltura, perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae.
- Tasa de incidencia es España (2020): 2,36 casos por 100.000 habitantes
- Genotipos: 1-7. El genotipo 1 es el más frecuente a nivel mundial y el 1b el más frecuente en Europa.
- Transmisión: parenteral/sexual/vertical/convivencia.
- Diagnóstico: mediante anti-HC (aparecen 3 semanas post contagio, puede ser negativos en pacientes inmunosuprimidos) y se confirma posteriormente con ARN-VHC


Infección por VHC en inmunodeprimidos

Hepatitis post-tratamiento a partir de los 60-120 días, autolimitada. Fallo hepático muy infrecuente

Complicaciones del TPH relacionadas con VHC

▪ **Corto plazo**

El paciente con infección crónica por VHC sometido a un TPH suele presentar una elevación leve de la ALT en los primeros 3 meses post trasplante. El principal problema es la dificultad para diferenciar este cuadro de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), incluso en presencia de afectación de otros órganos por lo que suele ser necesaria la realización de una biopsia hepática. Posteriormente, coincidiendo con

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	50 de 55

la disminución de la inmunosupresión y la recuperación de la inmunidad celular, los pacientes pueden presentar una hepatitis tardía, clínicamente indistinguible del EICH hepático.


El papel del VHC en el desarrollo de la enfermedad veno oclusiva hepática ha sido objeto de debate con estudios prospectivos con resultados discordantes. La mayoría no encontraba diferencias significativas entre el grupo de pacientes infectados con VHC y el grupo sin infección, y uno de ellos identifica la infección por VHC como factor de riesgo únicamente si se acompaña de elevación de transaminasas previas al TPH.

- **Largo plazo**

La infección por VHC no ha sido considerada un problema importante en el contexto del TPH. Sin embargo, en estudios de seguimiento a largo plazo se ha podido evaluar los efectos de VHC en los pacientes trasplantados. En estos estudios no se asoció la infección por VHC con exceso de mortalidad a los 10 años, pero sí con evolución más precoz hacia la cirrosis. Así, el tiempo medio esperado hacia la cirrosis en estos pacientes es de 18 años, comparado con los 40 años de los pacientes no trasplantados. Los posibles factores que lo explican son el aumento de carga viral durante la inmunosupresión con el consecuente daño hepático al recuperar la inmunidad, y la concomitancia de otros factores de riesgo de fibrosis hepática presentes en el paciente trasplantado (sobrecarga férrica, resistencia insulínica por corticoides, esteatosis hepática por nutrición parenteral total).

- **Cribado de VHC y actitud**

Es necesario determinar los anticuerpos totales anti-VHC en todos los donantes y receptores de progenitores hematopoyéticos y confirmar los resultados positivos con la detección de ARN-VHC. El manejo de la infección por VHC en el TPH ha sido objeto de escasos estudios. En el

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	51 de 55

paciente pediátrico, además, no existe un consenso claro de indicaciones de tratamiento que debe ser individualizado.

1. Donante ARN-VHC (+): No es una contraindicación absoluta. Si es posible, priorizar un donante alternativo. En caso contrario, se puede valorar tratar al donante previo al trasplante.
2. Receptor ARN-VHC (+): Es necesario realizar un Fibroscan y/o una biopsia hepática para valorar el grado de fibrosis.


Sin cirrosis o con cirrosis compensada	
Tratamiento naive o interferón previo (> o igual a 3 años de edad)	
Glecaprevir/pribentasvir (cualquier genotipo)	8 semanas
Sofosvubir/velpatasvir (cualquier genotipo)	12 semanas
Ledipasvir/sofosbuvir (genotipo 1,4,5,6)	12 semanas

3. Receptor Anticuerpos anti-VHC (+), ARN-VHC (-): Se trata de una infección por VHC curada y no es necesaria ninguna precaución suplementaria.

16.8 INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B-19

Es el virus ADN más pequeño que infecta a los humanos, sin envoltura, que necesita de células en crecimiento para su multiplicación. Se transmite por células respiratorias y orales, e infecta a precursores eritroides de la médula ósea. En la infección, primerio hay una elevada viremia y después una respuesta con anticuerpos. Causante del eritema infeccioso (quinta enfermedad). La complicación más grave es:

- Crisis eritroblastopénica aguda (en pacientes con anemia hemolítica crónica)
 - Eritroblastopenia crónica (en pacientes inmunodeprimidos)
- **Diagnóstico microbiológico**
 - PCR a tiempo real: en la sospecha aguda de infección o de reactivación.

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	52 de 55

- Serología: en el cribado (IgG) o en la sospecha aguda (IgG e IgM).

▪ **Tratamiento**

- IGIV

16.9 INFECCIÓN POR POLIOMAVIRUS


Los poliomavirus humanos son: el virus BK y el virus JC (ambos nombres provienen de las iniciales de los pacientes en los que se descubrió). Son virus ubicuos y generalmente causan infecciones asintomáticas. Probablemente la infección se adquiere por vía respiratoria y de ahí infecta a linfocitos y células renales. El VBK establece latencia en el riñón y el VJC en riñón, linfocitos B y precursores de monocitos. Se pueden reactivar en pacientes inmunodeprimidos y en embarazadas. En el TPH el VBK puede provocar una cistitis hemorrágica y el VJC una leucoencefalopatía multifocal progresiva. Desde los años setenta se describe que el VBK es causa de estenosis ureteral y de cistitis hemorrágica. Como factores de riesgo para la reactivación se han descrito principalmente: tratamiento con concentraciones altas de tacrolimus (>8ng/mL), altas dosis de MMF, tratamiento con anticuerpos antilinfocíticos y con esteroides.

La infección urotelial indica replicación del virus, pero no enfermedad. La nefritis intersticial sólo se confirma demostrando las inclusiones en el parénquima renal. Las inclusiones virales están presentes en las células de túbulos proximales y distales y en el epitelio urotelial.

La presentación clínica es muy inespecífica, con elevación de la creatinina, proteinuria y otros hallazgos que indican daño túbulo-intersticial.

▪ **Diagnóstico:**

- Diagnóstico de la cistitis hemorrágica por el VBK: carga viral en orina. Cuando la carga viral en sangre es positiva denota un mal control de la infección.
- Nefritis: biopsia y estudio anatómo-patológico

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	53 de 55


- LMP por el VJC: detección por PCR a tiempo real en líquido cefalorraquídeo.

- **Tratamiento:**


En general en el TPH la afectación es vesical, que se maneja con medidas locales. Raramente se administra tratamiento antiviral con cidofovir, por su importante toxicidad y efectividad parcial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Feb;25(1):151-69. doi: 10.1016/j.hoc.2010.11.011. PMID: 21236396; PMCID: PMC3340426.
2. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2021;13(3):123-140. doi: 10.1007/s40506-021-00253-w. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34305463; PMCID: PMC8294301.
3. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Aug;19(8):e260-e272. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0. Epub 2019 May 29. PMID: 31153807.
4. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood.* 2016 Dec 8;128(23):2624-2636. doi: 10.1182/blood-2016-06-688432. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27760756; PMCID: PMC5146744.
5. 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 Jan;56(2):258-66. doi: 10.1093/cid/cis844. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23024295; PMCID: PMC3526251.
6. Henze L, Buhl C, Sandherr M, Cornely OA, Heinz WJ, Khodamoradi Y, Kiderlen TR, Koehler P, Seidler A, Sprute R, Schmidt-Hieber M, von

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	54 de 55

- Lilienfeld-Toal M. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol.* 2022 Mar;101(3):491-511. doi: 10.1007/s00277-021-04746-y. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34994811; PMCID: PMC8810475.
7. Hirsch HH1, 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 Jan;56(2):258-66. doi: 10.1093/cid/cis844. Epub 2012 Sep 28.
 8. Obeid KM. Infections with ADN Viruses, Adenovirus, Polyomaviruses, and Parvovirus B19 in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients and Patients with Hematologic Malignancies. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Jun;33(2):501-521. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.005. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30940465.
 9. Ye X, Van JN, Munoz FM, Revell PA, Kozinetz CA, Krance RA, Atmar RL, Estes MK, Koo HL. Noroviruses as a Cause of Diarrhea in Immunocompromised Pediatric Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2015 Jul;15(7):1874-81. doi: 10.1111/ajt.13227. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25788003; PMCID: PMC4780324.
 10. Loomba R, Rowley A, Wesley R et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
 11. https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/V/vacunacions/documents/calendari_vacunacions.pdf. Consulta 21/07/2023
 12. López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:219-243.
 13. Gholizadeh O, Akbarzadeh S, Ghazanfari Hashemi M, et al. Hepatitis A: Viral Structure, Classification, Life Cycle, Clinical Symptoms, Diagnosis Error, and Vaccination. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2023;2023:4263309. Published 2023 Jan 4.
 14. Informe epidemiológico sobre la situación de la hepatitis A en España. Años 2019 y 2020. Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaREN>

 Vall d'Hebron Hospital	Protocolo médico	CÓDIGO	REV	PÁGINA
	INFECCIONES VÍRICAS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH	PM-018	06	55 de 55

[AVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis A/Informe%202019 2020 HepA final.pdf](#).
21/7/2023.

Consulta

15. Vigilancia epidemiológica de la hepatitis b en españa, 2020. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis%20B/Vigilancia_HepatitisB_2020.pdf Consulta 21/7/2023
16. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(4):527-538.
17. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(3):271-281.
18. HCV in Children Published on HCV Guidance (<https://www.hcvguidelines.org>) Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2022 AASLD and IDSA v2022.1 Consulta: 21/7/2023
19. Torres HA, Chong PP, De Lima M, et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1870-1882.
20. Microbiología Médica. Patrick Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. 2014 Elsevier Espana, S.L.
- 21.