

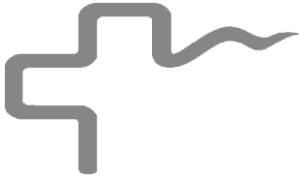
Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Servei d'Oncohematologia pediàtrica

Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia

Servei de Farmàcia

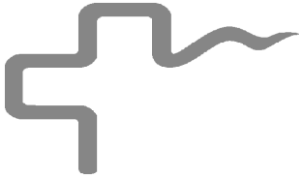


TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 17

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTOR/ES:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Fernández	Ledesma	Berta	Resident	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Mendoza	Palomar	Natalia Ana	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Alonso	García	Laura	Facultativa especialista	Servei d'Oncohematologia pediàtrica
Martínez	Gómez	Xavier	Cap de secció	Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia
Espiau	Guarner	María	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Renedo	Miró	Berta	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Díaz de Heredia	Rubio	Cristina	Cap de secció	Servei d'Oncohematologia pediàtrica
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Moreno	Martin	Lucas	Cap de servei	Servei d'Oncohematologia pediàtrica



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 17

BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Protocolo de cribado, monitorización y profilaxis de infecciones en pacientes pediátricos sometidos a terapia CAR-T.

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

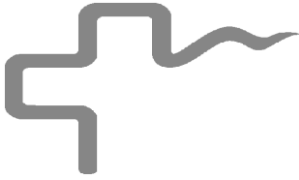
Periodicidad prevista de revisión: cada 2 años o en caso de que aparezcan novedades que obliguen a su revisión y modificación.

1. JUSTIFICACIÓN

La terapia con receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T) es una de las terapias más prometedoras para el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas. Aunque se están desarrollando diversas dianas terapéuticas, la diana más usada actualmente es el antígeno CD19 para el tratamiento de las enfermedades malignas de células B. Esto supone una depleción de linfocitos B grave en estos pacientes y que puede durar desde días hasta años tras la infusión.

Un gran número de pacientes que reciben terapia CAR-T presentarán fiebre en algún momento tras la infusión, principalmente debido al síndrome de liberación de citocinas que puede producir este tratamiento. Este síndrome es clínicamente indistinguible de una infección, incluso causando cuadros “sepsis-like” con alteración hemodinámica (taquicardia, hipotensión), y actualmente no disponemos de biomarcadores que nos permitan diferenciar este síndrome de un cuadro infeccioso.

Por otra parte, los pacientes que reciben terapia CAR-T presentan una inmunosupresión profunda debida no sólo al tratamiento CAR-T si no a otros tratamientos recibidos para su enfermedad (quimioterapia, corticosteroides o tratamientos indicados para el síndrome de liberación de citocinas como el tocilizumab). Por lo tanto, se trata de pacientes con alto riesgo de padecer infecciones potencialmente graves. Se estima que la incidencia total de cualquier



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	4 de 17

tipo de infección en pacientes receptores de terapia CAR-T oscila entre el 54-65%, siendo en el 32-44% infecciones graves⁽²⁾⁽³⁾

Asimismo, se han determinado los siguientes factores de riesgo en este grupo de pacientes para padecer infecciones bacterianas, fúngicas o virales:

- Neutropenia
- Aplasia de células B / hipogammaglobulinemia
- Inmunidad celular alterada
- Uso de corticosteroides y/o tocilizumab

2. OBJETIVO

Existen pocos datos sobre la incidencia, factores de riesgo y prevención de infecciones en los pacientes pediátricos que reciben terapia CAR-T.

El objetivo de este protocolo es establecer recomendaciones de cribado, monitorización, prevención y profilaxis de las infecciones en los pacientes pediátricos que reciben terapia con CAR-T en nuestro centro.

El protocolo se basa en las recomendaciones publicadas en 2020 por un equipo multidisciplinar de distintos hospitales españoles en los que se realiza terapia CAR-T, en el que participaron diversos especialistas de nuestro centro.⁽¹⁾

Al final del documento se adjunta una tabla con las dosis, presentaciones y consideraciones de los principales fármacos que constan en el protocolo.

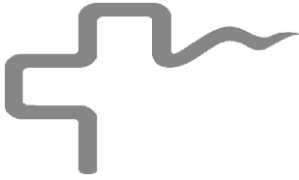
3. ÁMBITO DE ACTUACIÓN

Este protocolo aplica a aquellos pacientes pediátricos (< 18 años) sometidos a terapia CAR-T en el Hospital Infantil del Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus.

4. ACTIVIDADES, CONTENIDO DEL PROTOCOLO

4.1 Infecciones bacterianas

Los pacientes sometidos a terapia CAR-T presentan un elevado riesgo de padecer infecciones bacterianas. A pesar de ello, la **profilaxis antibacteriana sistemática NO se recomienda en este grupo de pacientes.**



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	5 de 17

Ante cualquier sospecha de infección, pese a la posibilidad de que se trate de un síndrome de liberación de citocinas, se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico precoz previa toma de cultivos, con una pauta antibiótica activa frente a *Pseudomonas aeruginosa* (véase protocolo de [neutropenia febril](#)).

La situación clínica del paciente debe ser reevaluada a las 48h del inicio de la antibioterapia. En caso de ausencia de infección activa, cultivos negativos y sospecha clínica de síndrome de liberación de citocinas se debe considerar la retirada de antibioterapia.

4.2 Actuación en caso de hipogammaglobulinemia

No existe consenso claro sobre indicación de terapia sustitutiva con gammaglobulina endovenosa en pacientes receptores de terapia CAR-T. A pesar de ello, **recomendamos iniciar en todos los pacientes pediátricos terapia sustitutiva con gammaglobulinas aproximadamente 1 mes tras la infusión de CAR-T**. El objetivo es mantener **valores de IgG en rango normal para la edad del paciente**. En niños menores de 10 años y con factores de riesgo asociados (patología pulmonar previa, historia de irradiación corporal total o historia de inmunosupresión por enfermedad de injerto contra receptor crónica puede ser necesario mantener valores de IgG de alrededor de 800 mg/dL.

El tratamiento sustitutivo se debe mantener hasta la recuperación de la aplasia de células B. Una vez recuperadas las cifras de células B, la finalización del tratamiento se debe evaluar de forma individualizada mediante la evaluación de los valores de inmunoglobulinas y el estudio de producción de anticuerpos. En aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas bajas de IgA o IgM persistentes se puede considerar mantener tratamiento sustitutivo con gammaglobulina iv hasta la normalización de las mismas.

4.3 Infecciones virales

a) Herpesviridae

Se recomienda la **profilaxis con aciclovir en todos los pacientes seropositivos para HSV-1/2**, desde el inicio de la quimioterapia hasta un mínimo de 100 días tras la infusión. Incluso se puede plantear prolongar la profilaxis en aquellos subgrupos de pacientes considerados de alto



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	6 de 17

riesgo (historia de alo-TPH reciente, eventos adversos relacionados con CAR-T). En los pacientes **seronegativos la profilaxis NO es necesaria.**

En la población pediátrica **se recomienda monitorización de PCR bisemanal de citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (VEB)** e inicio de tratamiento anticipado en caso de positividad.

b) Virus hepatotropos

Los pacientes que son sometidos a terapia CAR-T presentan mayor riesgo de reactivación de virus hepatotropos. Existe poca evidencia de la seguridad de la terapia CAR-T en pacientes afectados de hepatitis B o hepatitis C.

Se debe realizar cribado para virus de hepatitis B (HbsAg, anti-Hbc, anti-Hbs) y hepatitis C (Ac-VHC y RNA-VHC) en todos los pacientes antes de iniciar terapia CAR-T. También parece razonable realizar cribado para hepatitis A, pese a que no hay datos concluyentes al respecto. En cuanto al virus de la hepatitis D, se deberá realizar cribado en aquellos pacientes con VHB positivo (anticuerpos anti-Hbc positivos).

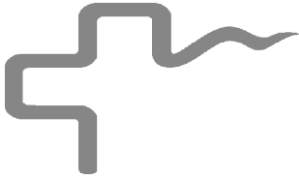
Hepatitis B

En caso de obtener resultado positivo para HbsAg o HbsAg negativo pero anti-Hbc positivo, se deberá realizar estudio de DNA a VHB en sangre, independientemente del resultado de anti-Hbs del paciente. En cuanto al tratamiento:

- HBs Ag +: lamivudina o tenofovir según si carga viral (CV) <2000 UI/ml o > 2000 UI/ml. La duración del tratamiento será por lo menos hasta 6-12 meses tras la infusión. La duración del tratamiento deberá individualizarse en cada caso.
- Anti HBc + con HBsAg- (hepatitis oculta): se puede optar por monitorizar CV (DNA) y tratar solo si CV positiva o bien tratamiento, individualizando según la situación de cada paciente.

Hepatitis C

En aquellos pacientes afectados de hepatitis C se deberá considerar el tratamiento antiviral, teniendo en cuenta la función hepática y situación clínica del paciente.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDAR	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	7 de 17

Finalmente, en caso de que un paciente presente alteración del perfil hepático durante el tratamiento con CAR-T se debe repetir el cribado de virus hepatotropos de nuevo como parte del estudio etiológico del cuadro.

c) Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Actualmente la terapia CART no está indicada en niños VIH +.

d) Virus respiratorios adquiridos en la comunidad (influenza, parainfluenza, metapneumovirus)

En los pacientes receptores de terapia CAR-T se estima una incidencia de este tipo de infecciones del 6% a los 30 días de infusión, y hasta el 28% tras 6 meses de infusión⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Se debe realizar estudio completo de virus respiratorios en todos aquellos pacientes que presenten clínica respiratoria. Además se deben extremar las precauciones de aislamiento en este grupo de pacientes.

Virus influenza

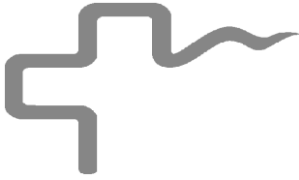
Se recomienda **vacunación antigripal en todos los pacientes que reciban tratamiento con CAR-T**, así como a sus familiares cercanos.

Aquellos pacientes con gripe confirmada previamente al inicio del CAR-T deberán recibir tratamiento antiviral y retrasar el inicio de infusión al menos hasta 2 semanas tras la resolución de la clínica.

Todos los pacientes con gripe confirmada tras la infusión de CAR-T deberán recibir tratamiento antiviral, independientemente del tiempo transcurrido desde la infusión.

El tratamiento de primera línea es **oseltamivir**.

Virus respiratorio sincitial (VRS)



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	8 de 17

Se recomienda **administración de anticuerpos monoclonales frente a VRS (palivizumab) en aquellos pacientes menores de 2 años durante la época epidémica**, sobre todo si presentan antecedentes de infección respiratoria.

Se recomienda **tratamiento antiviral en todos los pacientes con infección por VRS confirmada** antes de la infusión con CAR-T. La infusión de CAR-T, al igual que en el caso de la gripe, deberá retrasarse al menos 2 semanas o hasta la resolución de la clínica.

Igualmente, se recomienda tratamiento antiviral en aquellos pacientes con **infección de tracto respiratorio bajo por VRS y que hayan recibido terapia CAR-T en los últimos 90 días y presenten neutropenia, linfopenia o hipogammaglobulinemia**.

El tratamiento de elección es la **ribavirina**, oral o endovenosa, durante 7 días. La indicación de ribavirina se valorará individualmente debido a su potencial efecto mielosupresor.

La evidencia de las recomendaciones para el resto de virus respiratorios es baja debido a la ausencia de datos y de un tratamiento dirigido. Es importante el diagnóstico precoz de estas infecciones así como el tratamiento de soporte.

SARS-CoV-2

No existe evidencia sobre la afectación por SARS-CoV-2 en pacientes sometidos a terapia CAR-T. La recomendación en este grupo de pacientes es seguir las mismas recomendaciones de tratamiento de la población pediátrica general en referencia a las infecciones graves por SARS-CoV-2 y síndrome inflamatorio asociado a SARS-CoV-2 con el uso de corticoides e inmunomoduladores (ver protocolo SARS-CoV-2 correspondiente al centro).

Adenovirus

Existe escasa evidencia sobre la incidencia de infecciones por adenovirus en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia. El principal factor de riesgo para desarrollar infección por adenovirus es la depleción de células T, así como la linfopenia grave ($< 200\text{cel/mm}^3$), que supone el principal factor de mortalidad.

Se recomienda la monitorización bisemanal de PCR a adenovirus en población pediátrica. En caso de PCR positiva se debe considerar **inicio de tratamiento anticipado con cidofovir**.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	9 de 17

Aquellos pacientes con **enfermedad por adenovirus, excepto en caso de afectación exclusiva de vías altas respiratorias**, se recomienda el tratamiento con **cidofovir**.

Polyomavirus (polyomavirus hominis 1 y 2)

Un 80% de la población adulta es seropositiva para los virus de la familia Polyomaviridae, incluyendo las 2 especies patógenas: polyomavirus BK (cistitis hemorrágica) y polyomavirus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva).

Existen muy pocos datos sobre la incidencia de estos virus en la población pediátrica que recibe terapia CAR-T.

Actualmente **no se recomienda cribado ni monitorización** de estos virus en la población bajo terapia CAR-T. En caso de clínica compatible (cistitis hemorrágica, afectación neurológica con desmielinización) se debe pensar en estos virus y realizar PCR en sangre u orina para su diagnóstico.

4.4 Infecciones fúngicas

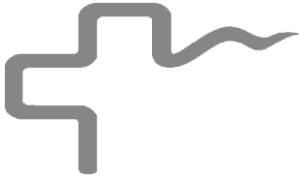
Se estima una incidencia entorno al 3% de infección fúngica invasiva (IFI) en pacientes receptores de terapia CAR-T⁽⁶⁾. Además, el uso de profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo con enfermedades hematológicas malignas ha demostrado reducir la incidencia de aspergilosis invasiva.

La monitorización de IFI mediante marcadores tales como el galactomanano no se recomienda de forma rutinaria, ya que la sensibilidad de la prueba depende en gran parte de la probabilidad pre-test de padecerla.

Se recomienda profilaxis antifúngica para levaduras en todos los pacientes en la fase neutropénica tras la quimioterapia linfodeplecionante. El tratamiento de elección es **fluconazol**.

En pacientes con al menos **2 de los siguientes factores de riesgo se recomienda profilaxis frente a hongos filamentosos** hasta la recuperación de neutrófilos ($> 500/\text{mm}^3$):

- Cuatro o más líneas de tratamiento previas.
- Neutropenia $< 500\text{cel}/\text{mm}^3$ previo a la infusión de CAR-T
- Dosis de linfocitos CAR-T $> 2 \times 10^7/\text{kg}$
- IFI previa



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	10 de 17

- Administración de tocilizumab y/o corticosteroides

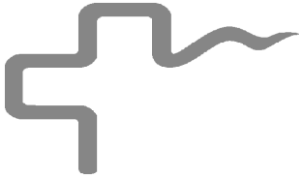
Existen varias opciones en profilaxis: posaconazol, anfotericina B liposomal intravenosa y micafungina. Posaconazol está aprobado para mayores de 13 años, por lo que se uso fuera de ficha técnica en niños menores debe valorarse individualmente. Una u otra opción dependerá de la situación clínica de cada paciente. La duración de la profilaxis tras recuperación de neutrófilos se debe individualizar en cada paciente, teniendo en cuenta factores de riesgo asociados. Generalmente se recomienda profilaxis hasta 1 mes tras la administración de tocilizumab o esteroides.

En cuanto a la **profilaxis para *Pneumocystis jirovecii***, se recomienda de forma universal en todos los pacientes receptores de CAR-T, con trimetoprima-sulfametoxazol o bien pentamidina inhalada (véase protocolo [Profilaxis de la infección por *P.jirovecii* en el paciente pediátrico inmunodeprimido](#)) Se debe iniciar la profilaxis 1 semana antes de la infusión de CAR-T y mantenerse hasta la recuperación de linfocitos con CD4+> 200 cel / mL.

4.5 Estudio de patología importada

Se recomienda el cribado de patología importada en los pacientes receptores de terapia CAR-T, en acorde al lugar de procedencia o viajes previos, teniendo en cuenta los patógenos endémicos de cada área. Esto se debe a la posibilidad de reactivación en estos pacientes tras la inmunosupresión recibida.

A continuación, se describe en tabla los exámenes recomendados según la zona de origen del paciente.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	11 de 17

	América central y Sudamérica	Caribe	África del norte y oriente medio	África sub-sahariana	Asia
HIV, HBV, HCV, HSV, CMV, VZV, TG, serologías TP*	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PPD + IGRA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Parásitos en heces	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Serología a <i>Strongyloides stercoralis</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PCR a <i>Plasmodium</i> spp	Región amazónica	Sí	No	Sí	Sí
Serología a <i>Trypanosoma cruzi</i>	Sí	No	No	No	No
Serología a <i>Schistosoma mansoni</i>	Brasil y Venezuela	Sí	No	Sí	Valorar*

Abreviaturas: CMV citomegalovirus, HBV virus de la hepatitis B, HCV virus de la hepatitis C, HSV virus herpes simple, TG *Toxoplasma gondii*, TP *Treponema pallidum*, VIH virus de la inmunodeficiencia humana, VZV virus varicela zoster. * Ver Figura 1 con mapa de esquistosomiasis en Asia al final del documento.

4.5 Vacunación

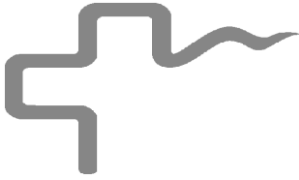
Actualmente no existen recomendaciones específicas en cuanto a la vacunación de los pacientes adultos o pediátricos receptores de terapia CAR-T y deben adaptarse de las propuestas en escenarios similares. Del mismo modo, no existen datos suficientes sobre su eficacia y seguridad.

Debido a la situación inmunológica de estos pacientes, **NO se recomienda la administración de vacunas vivas o atenuadas.**

a) Vacunación previa a la terapia CAR-T

No se recomienda la administración de vacunas inactivadas previa a la infusión de terapia CAR-T a excepción de las siguientes vacunas:

- Gripe en época epidémica (tanto del paciente como de familiares)
- Anti-neumocócica conjugada.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	12 de 17

- Vacuna anti VHB, sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo de infección o reactivación en áreas con elevada prevalencia de hepatitis B.
- Convivientes de pacientes: deberán ser vacunados de varicela y sarampión en caso de no estar inmunizados.

Por último, aquellos convivientes que reciban vacunación frente a rotavirus (menores de 7 meses) no deberán estar en contacto con el paciente durante 4 semanas tras la vacunación.

b) *Vacunación tras a la terapia CAR-T*

Tras la terapia CAR-T durante la fase de depleción de linfocitos B **NO se recomienda el uso de vacunas vivas o atenuadas**, debido al riesgo de reactivación de la cepa vacunal. Se debe posponer la vacunación hasta la recuperación de la aplasia de células B y la suspensión del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.

En relación a las **vacunas inactivadas, se recomienda la vacunación antigripal (en época epidémica)** iniciándose a los 30 días tras la infusión de CAR-T. También se recomienda la **vacunación con antineumocócica conjugada** pese a que su efectividad puede ser menor. Por ello, se deberá repetir la vacunación una vez recuperada la aplasia de células B. Por otra parte, dado que el tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas reduce la inmunogenicidad de las vacunas, se recomienda la administración de vacunas entre 1 semana y 24 horas antes de la siguiente infusión de gammaglobulinas.

Una vez resuelta la aplasia de linfocitos B, se debe reiniciar el programa vacunal. Las indicaciones de vacunación en pacientes sometidos a CAR-T son las mismas que en los pacientes sometidos a TPH (véase intranet HUVH /Eines/Gestor de documents: Servei Oncologia i Hematologia pediàtriques. Programa TPH pediàtric / 04- Protocolos médicos (PM) / PM 025 – Inmunizaciones post TPH).



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	13 de 17

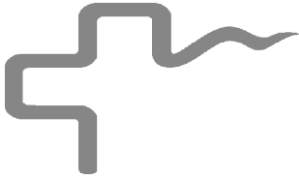
Tabla 1. Resumen del cribado, monitorización, tratamiento y profilaxis de las infecciones en pacientes receptores de terapia CAR-T

	Cribado/ monitorización	Tratamiento	Profilaxis
Infecciones bacterianas	No se recomienda cribado específico	Se debe iniciar antibioterapia empírica de amplio espectro precoz ante sospecha de infección, cubriendo siempre <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No
Infecciones virales	<p>Cribado de VHS1/2</p> <p>Cribado de VHB, VHC y VIH. Valorar cribado de VHD, VHA en pacientes con factores de riesgo</p> <p>Monitorización de PCR bisemanal de citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (VEB) y adenovirus.</p> <p>Virus respiratorios: diagnóstico por PCR si clínica</p>	<p>Tratamiento con aciclovir</p> <p>Si HbsAg positivo y DNA detectable en sangre, lamivudina o tenofovir</p> <p>Tratamiento de viremia/enfermedad por CMV con ganciclovir o foscarnet</p> <p>Tratamiento de viremia/enfermedad por adenovirus con cidofovir</p> <p>Tratamiento de influenza en todos los casos con oseltamivir.</p> <p>Tratamiento de infección de vías respiratorias bajas por VRS con ribavirina (valorar individualmente)</p>	<p>Profilaxis con aciclovir en pacientes seropositivos para VHS1/2</p> <p>Resto de virus no precisan profilaxis.</p> <p>Influenza: vacunación gripal en todos los pacientes y convivientes.</p> <p>VRS: administración de anticuerpos en menores de 2 años en época epidémica.</p>



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	14 de 17

Infecciones fúngicas	No se recomienda cribado específico con biomarcadores	Tratamiento de IFI ante sospecha clínica cubriendo levaduras y filamentosos	<p>Profilaxis para levaduras en TODOS los pacientes con fluconazol.</p> <p>Profilaxis para levaduras y filamentosos con posaconazol, anfotericina B liposomal iv o micafungina en pacientes con 2 o + factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 o más líneas de tratamiento previas. - Neutropenia < 500cel /mm³ previo a la infusión de CAR-T - dosis de linfocitos CAR-T > 2x10⁷/kg - IFI previa - administración de tocilizumab y/o corticosteroides. <p>Profilaxis para <i>Pneumocystis jirovecii</i> en TODOS los pacientes con trimetoprima-sulfametoxazol.</p>
-----------------------------	---	---	---



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	15 de 17

Figura 1. Mapa de esquistosomiasis en Asia

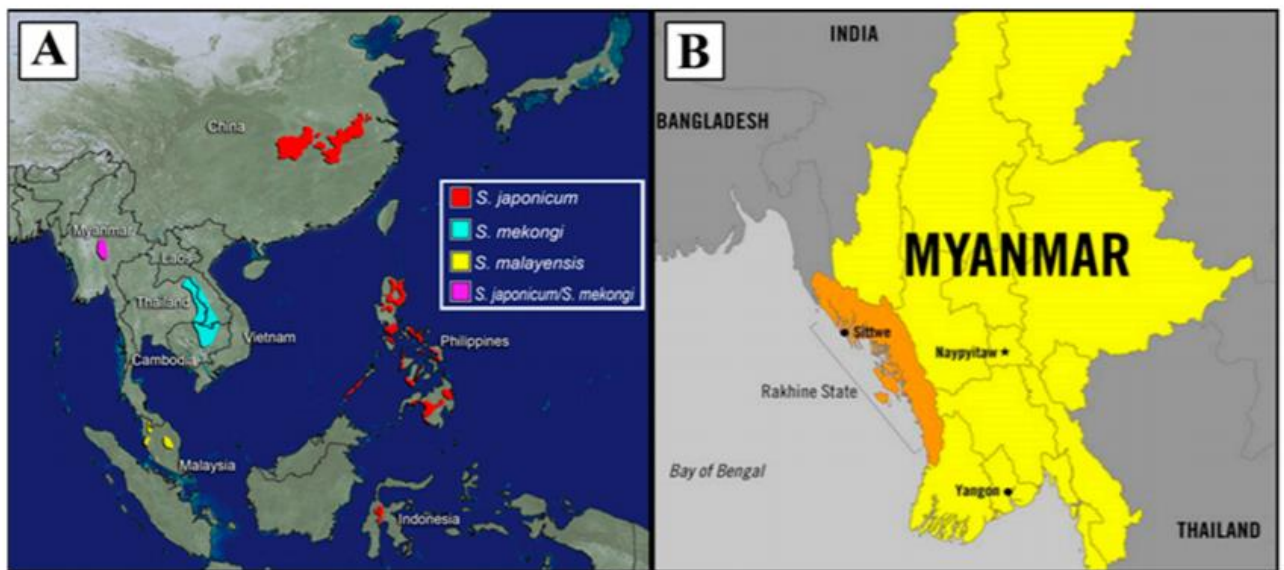
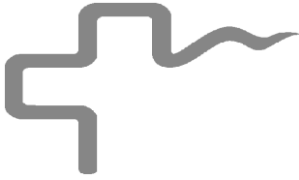


Figure 1. (A) Map of Southeast Asia showing the location of endemic areas for schistosomiasis, including a focus in central Myanmar. **(B)** Map of Myanmar highlighting the state of Rakhine.

Gordon CA, Kurscheid J, Williams GM, Clements ACA, Li Y, Zhou XN, Utzinger J, McManus DP, Gray DJ. Asian Schistosomiasis: Current Status and Prospects for Control Leading to Elimination. Trop Med Infect Dis. 2019 Feb 26;4(1):40. doi: 10.3390/tropicalmed4010040. PMID: 30813615; PMCID: PMC6473711.



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1
				PÀGINES	16 de 17

5. PROTOCOLOS RELACIONADOS

Título del documento	Código
Protocol de diagnòstic i tractament de la neutropènia febril en el pacient pediàtric oncohematològic. 2018.	www.upiip.com
Infección vírica en el paciente TPH. 2017.	www.upiip.com intranet HUVH /Eines/Gestor de documents: Servei Oncologia i Hematologia pediàtriques. Programa TPH pediàtric / 04-Protocolos médicos (PM) / PM 018
Infección fúngica en el paciente TPH. 2017	www.upiip.com intranet HUVH /Eines/Gestor de documents: Servei Oncologia i Hematologia pediàtriques. Programa TPH pediàtric / 04-Protocolos médicos (PM) / PM 019
Profilaxis de la infección por <i>P. jirovecii</i> en el paciente pediátrico inmunodeprimido. 2020	www.upiip.com
Cribado de patología importada en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. 2017	www.upiip.com
Tratamiento antiinfeccioso de la infección por COVID. 2020	www.upiip.com
Profilaxis antiinfecciosa en el paciente con cáncer o sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos. 2019	www.upiip.com
Inmunizaciones post TPH	intranet HUVH /Eines/Gestor de documents: Servei Oncologia i Hematologia pediàtriques. Programa TPH pediàtric / 04-Protocolos médicos (PM) / PM 019



TÍTOL DOCUMENT	Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico con terapia celular CAR-T		DATA DOCUMENT	Enero 2021			
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	17 de 17

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Díaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, García-Cadenas I, García-Vidal C, González-Vicent M, Hernani R, Kwon M, Machado M, Martínez-Gómez X, Maldonado VO, Pla CP, Piñana JL, Pomar V, Reguera-Ortega JL, Salavert M, Soler-Palacín P, Vázquez-López L, Barba P, Ruiz-Camps I. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection*. 2020 Sep 26:1–17. doi: 10.1007/s15010-020-01521-5. Epub ahead of print. PMID: 32979154; PMCID: PMC7518951.
2. Kymriah EMA product information [Internet] [cited 2020 Feb 12]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Accessed Feb 2020.
4. Park JH, Romero FA, Taur Y, Sadelain M, Brentjens RJ, Hohl TM, et al. Cytokine release syndrome grade as a predictive marker for infections in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with chimeric antigen receptor T cells. *Clin Infect Dis*. 2018;67:533–40
5. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2018;131:121–30.
6. Haidar G, Dorritie K, Farah R, Bogdanovich T, Nguyen MH, Samanta P. Invasive mold infections after chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy: a case series, review of the literature, and implications for prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2019;71:672–6

		Cotrimoxazol (TMP/SMTX)	Pentamidina (Pentacarinat®)	Atovacunoa (Wellvone®)	Dapsona (Dapson-Fatol®)
Presentaciones disponibles		Comp.: 80/400 mg, 160/800 mg Susp. Oral: 8 mg (TMP)/ml Vial: 160/800 mg	Vial: 300 mg	Susp. Oral: 150 mg/ml	Comp.: 50 mg (ME)
Excipientes relevantes		Parahidroxibenzoatos, etanol 0,27% y sorbitol (susp.); almidón patata (comp); alcohol bencílico, sulfitos (vial)	–	Alcohol bencílico	–
Población autorizada		≥ 1 mes	≥ 1 mes	≥ 1 mes (por FT ≥18 años)	≥ 1 mes
Dosis profilaxis		5 mg TMP/kg/día cada 12-24h 3 días alternos/consecutivos a la semana (D max: 320/1600 mg/día)	IV: 4 mg/kg/dosis (D max: 300 mg) c/28 días NEB: Niños ≥ 5 años y adultos: 300 mg/mes	< 3 meses: 30 mg/kg/24h 4-24 meses: 45 mg/kg/24h > 24 meses: 30 mg/kg/24h (D max: 1500 mg /día)	2 mg/kg/día (D max: 100 mg/día)
Parámetros farmacocinéticos	Metabolismo	Hepático (70% TMP/20% SMTX)	No se metaboliza, >90% se elimina inalterado	No se metaboliza, >90% se elimina inalterado	Hepático (acetilación e hidroxilación)
	Excreción	Renal	Renal	Fecal	Renal (85% en forma de metabolitos)
Monitorización farmacocinética		–	–	–	–
Perfil interacciones	Farmacocinéticas	Sustrato CY2C9	–	ND	Sustrato mayor CY2C9, CYP3A4
	Farmacodinámicas	Fármacos nefrotóxicos	Foscarnet: riesgo de hipocalcemia Fármacos que prolonguen el intervalo QT	ND	ND
	QT	Metotrexato (stop 48h antes de la infusión hasta 72h después)	–	Etopósido (Aumento Cp de VP16. Separar la administración 24 – 48h)	–
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	IH grave: No recomendado	–	ND	ND
	Insuf. renal	- FG 15-30: Administrar 50% dosis - FG < 15: Uso no recomendado	No requiere ajuste en profilaxis	ND	ND
Reacciones adversas frecuentes (>1%) y/o de relevancia clínica	Cardiovasculares	–	Hipotensión, rubefacción	–	–
	Dermatológicas	Erupciones exantemáticas, prurito, urticaria (frecuentes). Necrosis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson (raras)	Prurito, urticaria, eritema	Erupción, prurito (frecuente). Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (raras)	Sequedad cutánea, eritema, descamación
	Gastrointestinales	Nauseas, vómitos, diarrea	Nauseas, vómitos, alteración del gusto	Nauseas, vómitos, diarrea	Dolor abdominal, nauseas, vómitos, pancreatitis
	Hepatobiliares	Necrosis hepática fulminante (raro)	Alteración función hepática	Aumento de transaminasas (frecuente); pancreatitis (raro)	Hepatotoxicidad
	Metabólicas	–	Azotemia, hipo/hiperglucemia, alteraciones hidroelectrolíticas	Hiponatremia	–
	Renales	–	Nefrotoxicidad	Fallo renal agudo (raro)	Albuminuria
	Hematológicas	Leucopenia, trombocitopenia (frecuentes). Agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas (raras)	Leucopenia, anemia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia	Reticulocitosis, hemólisis, anemia, metahemoglobinemia
	Neurológicas	–	Síncope, mareo	Cefalea, fiebre, insomnio	Cefalea, fiebre, psicosis
Otras	–	Hipotensión (adm.decúbito supino)	Reacción hipersensibilidad	Neuropatía periférica	
Precauciones / Contraindicaciones / Observaciones		Porfiria, déficit G6PDH, déficit ácido fólico	Pacientes con condiciones proarrítmicas y/o fármacos que alarguen el intervalo QT		Déficit G6PDH

D max: Dosis máxima; ME: medicación extranjera; ND: no determinado

		Aciclovir	Lamivudina (Zeffix®)	Tenofovir disoproxilo (Viread®)
Presentaciones disponibles		Comp.: 200 mg, 800 mg Susp. Oral: 80mg/ml Vial: 250 mg	Comp.: 100 mg Susp. Oral: 5 mg/ml	Comp.: 123 mg, 163 mg, 204 mg, 245 mg Granulado: 33 mg/g
Excipientes relevantes		Sorbitol (susp.)	Parahidroxibenzoatos, sacarosa (susp.); almidón de patata (comp.)	Lactosa, almidón de maíz (comp.)
Población autorizada		A partir de edad neonatal	≥ 2 años (off-label)	≥ 2 años
Dosis profilaxis		VHS, VVZ: - Adultos/adolescentes (≥40kg): IV: 250mg/m ² /12h; OR: 800 mg/12h - Pediátricos (<40kg): IV: 250mg/m ² /8h; OR: 20 mg/kg/8h (DM 800mg/12h) CMV: 500 mg/m ² /8h	3 mg/kg/24h (D max: 100 mg/día)	- Niños 2-11 años: 6,5 mg/kg/24 h - ≥ 12 años y ≥ 35kg: 245 mg/24h (245 mg tenofovir disoproxilo equivalente 300 mg de la sal tenofovir disoproxilo fumarato)
Parámetros fármaco-cinéticos	Metabolismo	Mínimo metabolismo, se elimina mayoritariamente inalterado	Mínimo metabolismo hepático, 70% se elimina inalterado	Mínimo metabolismo hepático, 70-80% se elimina inalterado
	Excreción	Renal (FG y secreción tubular activa)	Renal (FG y secreción tubular activa)	Renal (FG y secreción tubular activa)
Monitorización farmacocinética		–	–	–
Perfil interacciones	Farmacocinéticas	Inhibidor débil CYP1A2	–	–
	Farmacodinámicas	Fármacos nefrotóxicos		Fármacos nefrotóxicos
	Quimioterapia	Cladribina	Cladribina	
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	IH grave: No recomendado	–	–
	Insuf. renal	- FG 15 – 30: 50% dosis usual - FG < 15: Uso no recomendado	- FG 30 – 50: 50% dosis c/24h - FG 15 – 29: 25% dosis c/24h - FG 5 – 14: 15% dosis c/24h - FG < 5: 10% dosis c/24h	Adultos: - FG 30 – 50: 245 mg/48h - FG 10 – 29: 245 mg/72-96h No hay datos en pacientes pediátricos
Reacciones adversas frecuentes (>1%) y/o de relevancia clínica	Cardiovasculares	–	–	Dolor torácico
	Dermatológicas	Prurito, urticaria, fotosensibilidad	Alopecia, erupciones, prurito	Exantema
	Gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia
	Hepáticas	Aumento de bilirrubina (grado 4 frecuente en neonatos) y transaminasas	Aumento de ALT (frecuente en adultos), hepatomegalia (frecuente en niños)	Aumento de transaminasas
	Metabólicas	–	Acidosis láctica (rara)	Hipofosfatemia (frecuente); acidosis láctica (rara)
	Renales	Aumento de creatinina, hematuria, insuficiencia renal (raras)	–	Aumento de creatinina, tubulopatía renal proximal (poco frecuente)
	Hematológicas	Neutropenia, anemia, trombocitopenia (frecuentes en neonatos)	–	Neutropenia
	Sistema nervioso	Cefalea, mareo	Cefalea, insomnio	Mareos, cefalea, insomnio, depresión
Otras	–	Fatiga, fiebre, incrementos de CPK, mialgias, calambres musculares	Fiebre, astenia, rabdomiolisis, debilidad muscular.	
Precauciones / Contraindicaciones / Observaciones		–	–	–

D max: Dosis máxima; ME: medicación extranjera; ND: no determinado

		Fluconazol	Posaconazol (Noxafil®)	Amfotericina B liposomal (Ambisome®)	Micafungina (Mycamine®)
Presentaciones disponibles		Cáps.: 100 mg, 200 mg Susp. Oral: 40 mg/ml Sol. Perfusión: 100 mg, 400 mg	Comp.: 100 mg Susp. Oral: 40 mg/ml Vial: 300 mg	Vial: 50 mg	Vial: 50 mg, 100 mg
Excipientes relevantes		–	Ciclodextrina (vial); PS80 (susp.)	–	–
Población autorizada		A partir de edad neonatal	≥ 18 años (FDA ≥ 13 años sólo vía OR)	A partir de edad neonatal	A partir de edad neonatal
Dosis profilaxis		Neonatos: 6 mg/kg/día Lactantes y niños: 3 – 6 mg/kg/día (D max: 400mg/día)	Susp. Oral*: < 34kg: 4 mg/kg/8h ≥ 34kg: 200 mg/8h Comp (≥ 13 años): 300 mg/12h el primer día y a partir del segundo día 300 mg/24h	1mg/kg/24h o 2,5 mg/kg 2 días/semana	3 – 4 mg/kg (D max: 300 mg) 2 días/semana
Parámetros fármaco-cinéticos	Metabolismo	Se metaboliza muy poco, >80% se elimina inalterado	Hepático por glucuronidación	ND	Hepático (catecol-O-metiltransferasa >> CYP450)
	Excreción	Renal	Fecal (71%) > Renal (13%)	ND	Fecal (70%) >> Renal (10 – 30%)
Monitorización farmacocinética		–	* Solo si suspensión oral: Concentración valle ≥ 0,7 µg/ml Realizar a partir del 6º día de tratamiento y repetir semanalmente	ND	–
Perfil interacciones	Farmacocinéticas	Inhibidor potente CYP2C19, moderado CYP3A4 y CYP2C9	Sustrato UGT1A4 Inhibidor potente CYP3A4	ND	Sustrato menor CYP3A4 Posible inhibidor CYP3A4
	Farmacodinámicas	Fármacos que prolonguen el intervalo QT	Fármacos que prolonguen el intervalo QT	Fármacos nefrotóxicos	–
	Quimioterapia	–	Alcaloides de la vinca: evitar la asociación	–	–
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	–	–	ND	IH grave: No recomendado
	Insuf. renal	- FG 10 – 50: 50% dosis c/24h - FG < 10: No recomendado	IV: Precaución por riesgo de acumulación de ciclodextrina	–	–
Reacciones adversas frecuentes (>1%) y/o de relevancia clínica	Cardiovasculares	–	Hipertensión	Taquicardia, hipotensión, vasodilatación	Flebitis
	Dermatológicas	Erupción	Erupciones exantemáticas	Erupciones exantemáticas	Exantema
	Gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
	Hematológicas	–	Neutropenia	Trombocitopenia, anemia (poco frecuente)	Leucopenia, neutropenia, anemia
	Hepáticas	Aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina. Toxicidad hepática grave (raro)	Aumento de transaminasas, GGT, bilirrubina y fosfatasa alcalina	Aumento de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina	Aumento de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina
	Metabólicas	–	Edema maleolar, diselectrolitemias	Diselectrolitemias	Diselectrolitemias
	Renales	–	Aumento de creatinina, insuficiencia renal aguda (poco frecuente)	Aumento de creatinina, elevación de la urea sanguínea (frecuentes). Fallo renal (frecuencia no conocida)	–
	Sistema nervioso	Cefalea	Cefalea, mareo, somnolencia, parestesias	Cefalea	Cefalea
Otras	–	Fiebre, astenia, fatiga, visión borrosa	Reacciones infusionales (fiebre, dolor de espalda, rigidez, disnea)	Fiebre, rigidez muscular	
Precauciones, contraindicaciones, observaciones		Pacientes con condiciones proarrítmicas y/o fármacos que alarguen el intervalo QT	Pacientes con condiciones proarrítmicas y/o fármacos que alarguen el intervalo QT	–	–

D max: Dosis máxima; ME: medicación extranjera; ND: no determinado