

CRIBADO INFECCIOSO TRAS EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PEDIATRÍA

Protocolo multidisciplinar

Información del documento	
Tipo de documento	Guía clínica
Nombre del documento	Cribado infeccioso tras el TPH pediátrico
Código	202005PEDINFETPHPED
Versión	1.0
Efectivo desde	Noviembre 2021
Fecha de revisión	Noviembre 2026
Autores	Alicia Hernanz Lobo, Sección Infectología Pediátrica Begoña Santiago García, Sección Infectología Pediátrica Teresa Hernández-Sampelayo Matos, Servicio Pediatría Marisa Navarro Gómez, Sección Infectología Pediátrica Jesús Saavedra Lozano, Sección Infectología Pediátrica Mar Santos Sebastián, Sección Infectología Pediátrica Elena Rincón López, Sección Infectología Pediátrica David Aguilera Alonso, Sección Infectología Pediátrica
Aprobado por	Sección de E. Infecciosas Pediátricas y Sección de Oncohematología infantil, Servicio de Pediatría; Servicio de Farmacia; Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
Protocolos relacionados	Cribado infeccioso y vacunación pre-TPH, Fiebre y neutropenia, Fiebre post-TPH/QTx, Tuberculosis pediátrica, Infección por <i>C. difficile</i>

Histórico de modificaciones		
Fecha	Cambios	Aprobado por
01/07/2021	Aprobación versión 1.0	Servicios participantes

Índice

1. Objetivos	3
2. Introducción	3
3. Justificación del problema	3
4. Alcance	3
5. Profilaxis y vigilancia infecciosa post-TPH	3
5.1. Profilaxis antibacteriana	3
5.2. Profilaxis antifúngica	4
5.2.1. Profilaxis primaria	4
5.2.2. Profilaxis secundaria	5
5.3. Profilaxis frente a <i>Pneumocystis jirovecii</i>	5
5.4. Profilaxis frente a toxoplasmosis	6
5.5. Profilaxis primaria frente al virus herpes simple	6
5.6. Profilaxis y tratamiento frente a virus varicela zóster	7
5.7. Profilaxis frente al CMV y monitorización de su reactivación post-TPH	7
5.7.1. Tratamiento anticipado	8
5.7.2 Resistencias a antivirales	9
5.7.3 Enfermedad por CMV	9
5.8. Monitorización y tratamiento de reactivación del VEB	10
5.9. Manejo de las infecciones por adenovirus	10
5.10. Manejo de las infecciones por poliomavirus	10
5.11. Monitorización y manejo de las infecciones por parvovirus B19	11
5.12. Manejo de las infecciones por virus herpes humano tipo 6 (VHH-6)	11
5.13. Monitorización y profilaxis de virus respiratorios	12
5.14. Prevención y manejo de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS)	12
5.15. Monitorización y profilaxis de la infección por virus de la hepatitis B	12
5.16. Monitorización y profilaxis de la infección por virus de la hepatitis C	12
5.17. Abordaje de las infecciones por <i>Clostridioides difficile</i> (CD)	13
6. Recursos	13
6.1. Profesionales implicados	13
6.2. Instalaciones y medios	13
6.3. Registros generados	13
7. Revisión y evaluación	13
8. Anexo 1	15
9. Bibliografía	16

1. Objetivos

Objetivo principal:

- Establecer la prevención y control de la infección en los pacientes pediátricos que se han sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en nuestro centro.

Objetivos secundarios:

- Realizar un cribado de patología infecciosa tras el TPH.
- Establecer las profilaxis antiinfecciosas primarias y secundarias adecuadas para el receptor del TPH según la edad, estado de inmunosupresión y estado serológico previo.

2. Introducción

El TPH es el tratamiento de elección de varias enfermedades hematológicas congénitas, de inmunodeficiencias y de diferentes tipos de errores congénitos del metabolismo. También puede ser la única posibilidad de curación para las hemopatías malignas y otras neoplasias.

Tras el TPH, el receptor presenta un estado de inmunosupresión avanzado debido a la quimioterapia y/o radioterapia, administradas antes del TPH (acondicionamiento), así como a los fármacos inmunosupresores necesarios para evitar la enfermedad de injerto contra receptor (EICR), que deben mantenerse, como mínimo, durante los primeros meses post-TPH.

3. Justificación del problema

Debido a la inmunosupresión necesaria para eliminar las células de la médula ósea (MO) del receptor y, posteriormente, para evitar la EICR, hay un riesgo elevado de padecer infecciones tras el TPH.

Existen diversas medidas necesarias:

- Profilaxis antiinfecciosa y vigilancia de las mismas durante el TPH y tras el prendimiento del injerto.
- Actualización del calendario vacunal tras el TPH (recogido en otro protocolo).

Estas medidas difieren en función del tipo de TPH (autólogo o alogénico).

4. Alcance

Este procedimiento se aplica a todos los receptores de TPH atendidos en las consultas de Oncohematología Infantil e Infectología Pediátrica, así como a aquellos ingresados en la Unidad de Oncohematología Infantil que han recibido un TPH.

5. Profilaxis y vigilancia infecciosa post-TPH

5.1. Profilaxis antibacteriana

- a) **TPH autólogo:** no recomendada si no se espera una neutropenia grave (< 500 cél/ μ L) durante más de 7 días.
- b) **TPH alogénico:** sí recomendada.

Opciones:

- **Si neutropenia grave (neutrófilos $\leq 500/\mu$ l) \rightarrow Levofloxacin:**
Indicado para prevención de sepsis por bacterias, tanto Gram positivas como Gram negativas.
Inicio y duración: desde el inicio de la neutropenia hasta su recuperación (neutrófilos $> 500/\mu$ l).

Dosis: en < 5 años: 10 mg/kg/12 horas y en ≥ 5 años: 10 mg/kg/24 horas (dosis máx.: 500 mg).

Presentaciones disponibles: para dosis <250 mg, se recomienda utilizar suspensión oral 50 mg/ml susp. Para dosis a partir de 250 mg, comprimidos de 500 mg.

▪ **Si neutropenia no grave (neutrófilos > 500/ μ l) → Fenoximetilpenicilina:**

Indicado en: pacientes con drepanocitosis previa (según protocolo de drepanocitosis) o con EICR crónica que continúen recibiendo inmunosupresión.

En ambos casos, se inicia tras finalizar levofloxacino, superado el umbral de los neutrófilos (> 500/ μ l).

Inicio y duración: desde recuperación de neutropenia (>500/ μ L) hasta fin de la inmunosupresión en caso de EICH crónica (máximo un año tras el TPH) y de manera indefinida en caso de drepanocitosis, dada la asplenia funcional.

Dosis:

- < 10 kg: 125 mg/12 horas
- ≥ 10 kg y < 27 kg: 250 mg/12 horas
- ≥ 27 kg: 500 mg/12 horas

Presentaciones disponibles: PENILEVEL 250 mg sobre, PENILEVEL 500 mg cápsulas.

5.2. Profilaxis antifúngica

5.2.1. Profilaxis primaria

a) **TPH autólogo:** fluconazol

Indicado para prevención de infección por hongos levaduriformes en caso de mucositis.

Inicio y duración: desde el día de inicio de la quimioterapia hasta fin de la neutropenia (neutrófilos > 500/ μ l) y de la mucositis.

Dosis: 6-12 mg/kg/día cada 6 horas vo o iv (máximo 400 mg/día)

Presentaciones disponibles: solución oral 200 mg/5 ml, 50 mg/5 ml, cápsulas 100 mg, 200 mg, viales 100 mg/50ml y bolsa para infusión intravenosa 400 mg/200 ml. En caso de intolerancia o contraindicación, se seguirá el esquema del TPH alogénico.

b) **TPH alogénico:** la elección del antifúngico dependerá de si el paciente está ingresado o no, de su edad y de la presencia de EICR crónica.

Inicio y duración: desde el día -1 de la infusión hasta que finalice el tratamiento inmunosupresor y haya datos de recuperación inmunológica (mínimo día +80).

a. **Durante el ingreso: micafungina** → activa frente a hongos levaduriformes y filamentosos

Dosis: 1 mg/kg/24 h (máximo 50 mg), en infusión iv en 1 hora.

Presentaciones disponibles: viales 50 mg, 100 mg. Sin embargo, se prepara de manera centralizada desde el servicio de farmacia, lista para infusión.

Para su prescripción electrónica:

- Prescribir a través de protocolo llamado "MICA FUNGINA pediatría 1 mg/kg DOSIS INGRESADOS".

b. **Al alta:** hasta el día +80. Existen varias opciones:

- **Micafungina** (de elección salvo en EICR crónica) → administrada iv en Hospital de día, dos veces a la semana).

Dosis:

- En < 50 kg: 4 mg/kg (valorar ajustar a 50 mg o 100 mg cuando la dosis se aproxime +/- 10%).
- En ≥ 50 kg: 200 mg.

Presentaciones disponibles: viales 50 mg, 100 mg. Sin embargo, se prepara de manera centralizada desde el servicio de farmacia, lista para infusión.

Para su prescripción electrónica: Prescribir a través de protocolo llamado “MICA FUNGINA pediatría 4 mg/kg DOSIS H. DIA”

- **Voriconazol** → en < 13 años

Dosis: 9 mg/kg/12 horas vo, máx 350 mg/12 horas. Se deben medir niveles (rango: 1.0-5.0 mg/L)

Presentaciones disponibles: VFEND 40 mg/ml susp. oral frasco 70 ml fr, VFEND 50 mg comp, VORICONAZOL KERN 200 mg comp.

- **Posaconazol** → en ≥ 13 años

Dosis: 300 mg/12 horas el primer día y 300 mg/24 horas después vo, acompañado de comida grasa para una mejor absorción. Se administrará en forma de comprimidos de liberación retardada. Se deben medir niveles (rango: > 0.7 µg/ml).

Presentaciones disponibles: NOXAFIL 200 mg/5ml susp 105 ml, NOXAFIL 100 mg comp

En caso de **EICR crónica**, son de elección voriconazol o posaconazol, según la edad del paciente.

5.2.2. Profilaxis secundaria.

Tras una infección fúngica invasiva (IFI), se realizará con el antifúngico al que haya sido sensible la infección previa (de diferente familia al que se hubiera utilizado como profilaxis previamente, en caso de IFI de brecha), o con el que se haya tratado en el caso de no disponer de ningún aislamiento microbiológico.

5.3. Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*

Indicado desde el prendimiento del injerto hasta el día +180 del TPH. Se mantendrá mas allá de este tiempo en caso de CD4 < 200/µl o EICR crónica.

- **Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX):** de elección. En caso de alergia al TMP/SMX, se debe considerar la desensibilización previa.

Dosis: 75 TMP/375 SMX mg/m²/12 horas, 3 días a la semana.

- **Alternativas:**

- a) **Pentamidina iv:** puede producir reacciones locales en el punto de inyección, anemia, leucopenia, trombopenia, azotemia.

Dosis: 4 mg/kg/4 semanas

Se prepara centralizado desde el Servicio de Farmacia. En el caso de prescribirse en paciente no ingresado, avisad por teléfono al Servicio de Farmacia para poner en marcha su preparación.

b) Atovacuna:

Dosis: < 3 meses: 30 mg/kg/24 horas vo; 4-24 meses: 45 mg/kg/24 horas; 2-12 años: 30 mg/kg/24 horas (máximo 1500 mg/24 horas); > 13 años: 1500 mg/24 horas

Preparado oral: WELLVONE susp 750 mg/5ml, frasco 226 ml.

c) Dapsona: contraindicada si déficit de G6PDH

Dosis: 2mg/kg/24 horas vo (dosis máxima 100 mg) o 4 mg/kg/semana (dosis máxima 200 mg). Adolescentes: 100 mg/24 horas o 200 mg/semana.

Preparado oral: DAPSON FATOL 50 mg comp c/50 (MEDICAMENTO EXTRANJERO)

5.4. Profilaxis frente a toxoplasmosis.

Indicada sólo en caso de receptor IgG+, independientemente de la serología del donante.

a) TPH autólogo: no recomendada.

b) TPH alogénico:

Profilaxis primaria: desde el prendimiento hasta el día +180.

Si está recibiendo **trimetoprim/sulfametoxazol** como profilaxis frente a *P. jirovecii*, este fármaco cubre también la toxoplasmosis (siempre que se esté administrando 3 días/semana). En caso contrario, o si existe contraindicación para su administración, existen varias alternativas:

Pirimetamina vo. *Dosis:* 1 mg/kg/día (hasta un máximo de 75 mg/día) + sulfadiazina (30 mg/kg/día) + ácido fólico 7,5 mg/día.

Atovacuna vo. *Dosis:* <3 meses: 30 mg/kg/24h vo; 4-24 meses: 45 mg/kg/24h; 2-12 años: 30 mg/kg/24h (máximo 1500 mg/24horas); > 13 años: 1500 mg/24 horas

Seguimiento por PCR: durante el período previo al prendimiento, dado que no se puede utilizar TMP/SMX por mielotoxicidad, en los casos con receptor IgG+ de *T. gondii* se deberá realizar determinación semanal de la PCR en sangre frente a *Toxoplasma* e iniciar tratamiento en caso de positivizarse.

Profilaxis secundaria: indicada tras una reactivación o infección por *Toxoplasma* en un paciente inmunodeprimido durante un mínimo de 3 meses o hasta que desaparezca la inmunosupresión si ésta se prolonga más (EICR), siguiendo la misma pauta que en la profilaxis primaria.

5.5. Profilaxis primaria frente al virus herpes simple

Indicada sólo en caso de receptor IgG+, independientemente de la serología del donante y siempre que no esté recibiendo foscarnet, ganciclovir o cidofovir, para evitar toxicidad y porque además, estos fármacos ya tienen actividad frente a VHS.

- **Aciclovir:** desde el día -1 hasta el prendimiento (mínimo un mes).

Dosis:

a) Niños <40 kg:

- Intravenoso: 250 mg/m²/8h, o bien 125mg/m²/6h, dosis máxima 80 mg/kg/día.
- Oral (a partir de los 2 años): 60-90 mg/kg/día, dividido en 2-3 dosis (dosis máxima: 800 mg/dosis cada 12 horas).

b) Niños y adolescentes ≥ 40 kg:

- Intravenoso: 500 mg/m²/día dividido en 2 dosis (máximo 800 mg/dosis).
- Oral: 400-800 mg/12 horas.

Se administra en infusión iv en 1 hora, disuelto en suero glucosado 5% o en suero fisiológico 0.9%.

Vigilar toxicidad renal asociada. Si durante el TPH aparece alteración de la función renal en ausencia de infección herpética activa, valorar disminuir o suprimir la dosis. Valorar prolongar profilaxis en aquellos casos en los que sea necesaria profilaxis secundaria (reactivaciones repetidas de infección herpética).

- Otras opciones en pacientes no ingresados (por no estar incluido en la guía farmacoterapéutica del centro): aciclovir 500 mg/m²/24 horas.

5.6. Profilaxis y tratamiento frente a virus varicela zóster

a) Profilaxis

La profilaxis está únicamente indicada en caso de antecedente de infección por herpes zóster recurrente o zóster durante el período de inmunosupresión. Se mantiene hasta recuperación hematológica (neutrófilos > 500/μL) y se realiza con **aciclovir vo**.

Dosis:

- Menores de 40 kg: 40 mg/kg/día, dividido en 2 dosis.
- Mayores de 40 kg: 800 mg/12 horas.

b) Tratamiento

En caso de reactivación clínica, se debe iniciar tratamiento con aciclovir iv.

Dosis:

- Niños < 1 año: 10 mg/kg/8h durante 7-10 días o hasta cicatrización de todas las lesiones cutáneas.
- Niños > 1 año: 500 mg/m²/dosis cada 8h durante 7-10 días (pauta alternativa 10 mg/kg/8 horas).

c) Exposición

En caso de exposición al virus en las últimas 96 horas, se debe administrar gammaglobulina anti-VVZ (25 UI/kg iv) en un periodo máximo de 10 días tras la exposición. Se considerará sólo la gammaglobulina polivalente o inespecífica como alternativa en caso de no estar la gammaglobulina específica disponible (400 mg/kg iv). En caso de no estar disponible, y siempre que el paciente no esté recibiendo por otro motivo valganciclovir, ganciclovir o foscarnet, se iniciará tratamiento empírico con aciclovir 20 mg/kg/6 horas (máximo 3200 mg/día) desde el día 7 post-exposición y durante un total de 7 días.

5.7. Profilaxis frente al CMV y monitorización de su reactivación post-TPH

- TPH autólogo:** no indicada, salvo en pacientes de alto riesgo, que son aquéllos que hayan recibido injertos seleccionados con células CD34⁺, dosis altas de corticoides, irradiación corporal total o tratamiento previo con alemtuzumab, cladribina y fludarabina. En estos casos, se seguirá el esquema explicado más abajo para los pacientes con TPH alogénico.

b) TPH alogénico: el riesgo de reactivación de CMV es diferente según el estado serológico del donante y el receptor, considerándose de mayor a menor riesgo: D-/R+ > D+/R+ > D+/R- > D-/R-. [D: donante. R: receptor]. Según el estado serológico:

- a. Donante seronegativo/receptor seronegativo: no indicada. Se debe monitorizar la PCR de CMV en sangre semanalmente hasta reconstitución inmune y realizar tratamiento anticipado en caso de positivizarse.
- b. Resto de situaciones: existen dos estrategias válidas: profilaxis primaria o tratamiento anticipado. Dada la potencial toxicidad de los fármacos activos frente a CMV, y la rápida disponibilidad de la PCR de CMV en sangre en nuestro centro, es prudente elegir el tratamiento anticipado. Se realizará monitorización dos veces a la semana de la PCR cuantitativa de CMV en sangre desde el día +10 hasta el alta y, posteriormente, de forma semanal hasta el día + 100 post-TPH. Se iniciará tratamiento anticipado en caso de > 1000 copias/ml. Se valorará también en caso de dos cargas seriadas positivas, especialmente si en aumento.

5.7.1. Tratamiento anticipado

1. Fase de inducción (14 días mínimo):

- a. **Foscarnet iv:** de elección en caso de neutropenia grave (hasta el prendimiento) o fracaso del tratamiento con ganciclovir.

Dosis: 180 mg/kg/día cada 8-12 horas, sin infundir más rápido de 1 mg/kg/min, y durante 7-14 días. Contraindicado en caso de insuficiencia renal. Requiere hiperhidratación previa y posterior a su administración, además de monitorización del equilibrio hidroelectrolítico y de función renal.

- b. **Ganciclovir iv:** es el tratamiento de elección, pero no suele ser conveniente en estos pacientes hasta el prendimiento debido a la neutropenia.

Dosis: 5 mg/kg/12 horas durante 7-14 días; infusión IV en 1 hora [se prepara y envía de manera centralizada desde el Servicio de Farmacia, a una concentración de 5 mg/ml en suero salino fisiológico (SSF)]. Se ha de monitorizar la cifra de neutrófilos, al menos, dos veces por semana y valorar la administración de G-CSF si desciende por debajo de 1000 cels/uL.

- c. **Valganciclovir vo:** es el tratamiento de elección si es posible la vía oral.

Dosis: 16 mg/kg/12 horas (dosis máxima: 900 mg/12 horas). Se ha de monitorizar la cifra de neutrófilos, al menos, dos veces por semana y evitar en caso de que aquélla sea < 1000 cels/uL. Contraindicado en caso de EICR gastrointestinal o infección gastrointestinal por CMV.

- d. **Cidofovir iv:** alternativa a ganciclovir y foscarnet en caso de mielosupresión importante. Útil en caso de coinfección CMV/virus BK (de elección para este último).

Dosis: 5 mg/kg/semana durante dos semanas. Requiere hiperhidratación previa y posterior a su administración. Además, se debe administrar probenecid: 25-40 mg/kg (máx. 2000 mg), 3 horas antes de cidofovir y 10-20 mg/kg (máx. 1000 mg) a las 2 horas y a las 8 horas después de cidofovir.

Probenecid es un medicamento extranjero que debe tramitarse individualmente para cada paciente. Contactar con el Servicio de Farmacia.

2. Fase de mantenimiento o profilaxis secundaria (duración variable):

En caso de pacientes que no hayan presentado enfermedad por CMV, EICR crónica o inmunosupresión importante, con buen control virológico en la fase de inducción, se puede suspender tras negativización de la carga viral sanguínea y, posteriormente, realizar vigilancia y tratamiento anticipado en caso de detección de carga viral en sangre. En caso de enfermedad por CMV, EICR crónica o inmunosupresión importante, se mantendrá la profilaxis hasta resolución de estos factores de riesgo.

- a. **Ganciclovir iv:** profilaxis de elección, si se prefiere la vía iv.

Dosis: 5 mg/kg/24 horas. Se ha de monitorizar la cifra de neutrófilos, al menos, dos veces por semana, y evitar en caso de que sea < 1000 cels/ul. Seguir recomendaciones indicadas en “fase de inducción. Ganciclovir iv”.

- b. **Valganciclovir vo:** tratamiento de elección, si se prefiere la vía oral.

Dosis: 16 mg/kg/24h. Se ha de monitorizar la cifra de neutrófilos, al menos, una vez al mes, y evitar en caso de que sea < 1000 cels/μl. Contraindicado en caso de EICR gastrointestinal o infección gastrointestinal por CMV.

- c. **Foscarnet iv:**

Dosis: 90 mg/kg/24 horas. Seguir recomendaciones indicadas en “fase de inducción. Foscarnet iv”.

- d. **Cidofovir iv:**

Dosis: 5 mg/kg/cada 2 semanas. Seguir recomendaciones indicadas en “fase de inducción. Cidofovir iv”.

5.7.2 Resistencias a antivirales

El desarrollo de resistencia al tratamiento es muy raro. El aumento de la carga viral durante la primera semana no es indicativo de resistencia al fármaco, especialmente cuando el tratamiento se inicia con ganciclovir. Se pensará en ella en caso de persistencia o aumento de carga viral, así como progresión a enfermedad por CMV tras 2 semanas de tratamiento.

En caso de sospecha de resistencia, se debe disminuir la inmunosupresión, si es posible, y modificar el tratamiento:

- Si el paciente estaba siendo tratado con ganciclovir o valganciclovir, y tiene función renal normal, se cambiará por foscarnet. Cidofovir podría ser una alternativa aunque existe resistencia cruzada con ganciclovir.
- Si estaba recibiendo foscarnet, se asociará ganciclovir.
- Si no existe insuficiencia renal, se administrarán dosis altas de ganciclovir (7,5-10 mg/kg/12 horas).

Paralelamente, se debe realizar estudio de resistencias para valorar la mejor opción terapéutica.

5.7.3 Enfermedad por CMV

Se define la enfermedad por CMV como la presencia de signos o síntomas de afectación orgánica, junto con la detección de CMV en una muestra de fluido o tejido correspondiente (neumonitis, encefalitis, retinitis, hepatitis y gastroenteritis son las formas más comunes). En caso de colitis por CMV, la carga viral puede ser indetectable, por lo que, ante la sospecha, se considerará la toma directa de muestras (biopsia intestinal, entre otras) en estos casos.

En caso de enfermedad por CMV, el tratamiento es controvertido. Se administrará ganciclovir iv 5 mg/kg/12 horas y, en caso de neumonitis, se individualizará además si se podría beneficiar de añadir

inmunoglobulinas iv. El tratamiento con ganciclovir se debe mantener al menos 14 días, o más prolongado en caso de que persista la PCR positiva.

El tratamiento en su fase de inducción se mantendrá durante, al menos, 2 semanas, asegurando la negativización de la PCR de CMV durante, al menos, una semana. En caso de tardar más de tres semanas en negativizar la PCR de CMV, habría que considerar continuar posteriormente con profilaxis, individualizando su duración.

5.8. Monitorización y tratamiento de reactivación del VEB

En caso de reactivación, existe riesgo de enfermedad por VEB y síndromes linfoproliferativos en pacientes con TPH alogénico, aunque en menor medida que en el trasplante de órgano sólido.

No está indicada la profilaxis primaria ni secundaria.

Monitorización de la reactivación del VEB post-TPH alogénico:

- Determinación cada dos semanas de PCR cuantitativa durante los primeros 100 días post TPH mientras esté ingresado el paciente y, posteriormente, coincidiendo con cada control analítico, y más allá si EICR crónica.
- Si CV es superior a 1000 copias/ml, se optará por alguna de las siguientes opciones:
 1. Retirada o disminución de la inmunosupresión.
 2. Si no se consigue control, se debe confirmar el diagnóstico de síndrome proliferativo por VEB mediante biopsia de adenopatía siempre que sea posible. En caso contrario, se puede realizar también prueba de imagen. En caso de confirmarse: **rituximab** 375 mg/m² IV, 1 vez a la semana, durante 4 semanas. Se prepara centralizado desde el Servicio de Farmacia. Siempre que se prescriba en paciente no ingresado, se debe avisar por teléfono al Servicio de Farmacia.

5.9. Manejo de las infecciones por adenovirus

No es necesaria la profilaxis primaria.

No se realizará PCR sin sospecha de enfermedad. En caso de sospecha clínica, se solicitará PCR sanguínea, nasofaríngea y de heces (hepatitis mantenida, cuadro de sepsis, neumonitis o neumonía no explicadas por otra causa, fiebre sin foco que no responde a antibioterapia...)

Considerar tratamiento en caso de PCR sanguínea positiva, sospecha de infección grave o enfermedad (hepatitis, neumonitis, shock...).

Tratamiento: **cidofovir** 5 mg/kg una vez a la semana IV durante dos semanas (en caso de paciente críticamente enfermo, con viremia persistente, se puede prolongar). Posteriormente, se mantiene cidofovir 5 mg/Kg IV cada dos semanas hasta negativización de la PCR en plasma y recuperación linfocitaria por encima de 400/mm³. Se puede valorar suspender también en caso de recuperación linfocitaria y carga viral baja mantenida. Cidofovir requiere hiperhidratación previa y posterior a su administración: 20 ml/kg de SSF antes y durante la infusión y 10-20 ml/kg de SSF u otro fluido de mantenimiento después de la infusión. Además, se debe administrar **probenecid**: 25-40 mg/kg (máx. 2000 mg) 3 horas antes del cidofovir y 10-20 mg/kg (máx. 1000 mg) a las 2 h y a las 8 h después del cidofovir. En caso de insuficiencia renal, la pauta de cidofovir que debe administrarse es de 1 mg/kg, 3 veces a la semana (no precisándose en ese caso probenecid pues el riesgo de nefrotoxicidad se reduce drásticamente a esa dosis).

5.10. Manejo de las infecciones por poliomavirus

Los poliomavirus que infectan al hombre son: virus BK, virus JC y virus simio 40. En el paciente sometido a TPH, el BK produce enfermedad nefrourológica (cistitis hemorrágica y nefritis) y el JC se ha asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva.

No se realizarán estudios previos al TPH, ni se realizará PCR sin sospecha de enfermedad.

En caso de hematuria, cistitis hemorrágica o disfunción renal sin causa clara:

- PCR cuantitativa en sangre para BK (la incidencia de los otros virus es muy baja); es preciso conocer que el virus BK puede estar presente en el individuo sano.
- En caso de cistitis hemorrágica o nefritis y negatividad del virus BK, se deben valorar otras posibilidades diagnósticas como el CMV, VHH6, adenovirus o virus JC.
- Valorar iniciar tratamiento con **cidofovir** junto a **probenecid** en caso de cistitis hemorrágica moderada-grave o nefritis por virus BK. Dosis: 5 mg/kg/semana durante 2 semanas seguido de 5 mg/kg cada 2 semanas hasta negativización de PCR y mejoría de los síntomas. Se debe vigilar la función renal por riesgo de nefrotoxicidad grave. Valorar suspensión del tratamiento si persiste viremia con carga viral baja, pero han remitido los síntomas/signos. Requiere hiperhidratación previa y posterior a su administración. Además, se debe administrar probenecid: 25-40 mg/kg (máx. 2000 mg), 3 horas antes de cidofovir y 10-20 mg/kg (máx. 1000 mg) a las 2 horas y a las 8 horas después de cidofovir.

5.11. Monitorización y manejo de las infecciones por parvovirus B19

En caso de aplasia medular o de la serie roja excesivamente prolongada, ausencia de prendimiento adecuado o cuadro clínico compatible (exantema típico), se debe investigar la posibilidad de infección por parvovirus B19 mediante PCR sanguínea y/o en médula ósea.

Tratamiento: valorar la administración de **gammaglobulina IV** a dosis altas: 2 g/kg en total, administrado en 1-2 días. Se debe solicitar la autorización de subgerencia asistencial pues se trata de un uso en condiciones distintas de las autorizadas (según normativa aplicable disponible en el centro (intranet/Comisiones/Comisión de Farmacia y Terapéutica/Prescripción de medicamentos especiales/Solicitud de uso fuera de ficha técnica) → cumplimentar los documentos: Anexo III y Solicitud de conformidad por la Dirección.

Dada la determinación actual mediante ciclos totales de la PCR de parvovirus B19 en el laboratorio de Microbiología, se debe tener en cuenta la dinámica de dichas determinaciones a lo largo de las semanas para valorar la respuesta al tratamiento y confirmar que se trata de una infección real.

5.12. Manejo de las infecciones por virus herpes humano tipo 6 (VHH-6)

No es necesaria la profilaxis primaria. No se realizará PCR sin sospecha de enfermedad.

Se debe descartar una infección por VHH-6 en caso de clínica neurológica, especialmente encefalitis, aunque también se puede presentar como pérdida de memoria a corto plazo, convulsiones, delirio, deterioro cognitivo o cefalea. Se solicitará PCR VHH-6 en LCR y en sangre, y se excluirán otras posibles causas (infecciosas o no). Solo se considera patógeno el VHH-6B, aunque en nuestro centro no se puede diferenciar, por lo que una vez que se obtenga un resultado positivo de la PCR VHH-6 en nuestro centro, se enviará inmediatamente a La Paz para su serotipado. El tratamiento está indicado en caso de demostrarse la presencia del VHH-6 en el SNC en paciente con clínica compatible. En otras circunstancias (por ej, neumonitis con viremia asociada) valorar individualmente.

Tratamiento: **ganciclovir** iv (5 mg/kg/12 horas) o **foscarnet** iv (90 mg/kg/12 horas) durante, al menos, 3 semanas, o más prolongado si persiste la carga viral positiva en sangre o en LCR. Si es posible, se debe reducir la inmunosupresión. En casos graves, se puede plantear el tratamiento combinado de foscarnet + ganciclovir.

En caso de infección por VHH-6 y otras enfermedades orgánicas graves, como neumonitis o hepatitis, el tratamiento (ganciclovir iv 5 mg/kg/12 horas o foscarnet iv 90 mg/kg/12 horas) debe mantenerse 2 semanas, pudiendo retirarse antes en caso de mejoría clínica o aclaramiento de la viremia.

5.13. Monitorización y profilaxis de virus respiratorios

Se debe recomendar activamente la vacunación antigripal de todo el personal sanitario, convivientes y familiares en contacto con el paciente.

Mantener estrictas medidas de higiene y seguir las recomendaciones sanitarias vigentes en cada momento para prevenir la infección por SARS-CoV-2. Se debe tener un alto índice de sospecha en caso de fiebre o sintomatología respiratoria.

Evitar contacto con cualquier persona con algún síntoma catarral o fiebre. En caso de aparición de síntomas respiratorios de vías altas en los pacientes, se realizará PCR multiplex para virus respiratorios, así como SARS-CoV-2 en el exudado/aspirado nasofaríngeo, y se valorará iniciar tratamiento en caso de influenza, VRS, SARS-CoV-2 o adenovirus (ver secciones/protocolos correspondientes).

5. 14. Prevención y manejo de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS)

La profilaxis primaria se realiza con palivizumab, anticuerpo monoclonal frente a VRS de administración intramuscular mensual durante la época epidémica en aquellos pacientes que presenten indicaciones para ello. En el caso de los niños inmunocomprometidos, está indicado en menores de 24 meses que presentan inmunosupresión grave (linfopenia menor a 1000 células/uL) durante la época epidémica. Para su administración, se debe contactar con la Sección de Infecciosas Pediátricas.

No se realizará PCR sin sospecha de enfermedad.

En el caso de infección respiratoria confirmada por VRS, se deberá administrar el tratamiento sintomático adecuado según la gravedad clínica del proceso y los protocolos vigentes del centro. Respecto al tratamiento específico, no existe actualmente ninguna evidencia de ningún fármaco que sea efectivo. El uso de ribavirina se podrá valorar en situaciones excepcionales.

5.15. Monitorización y profilaxis de la infección por virus de la hepatitis B

Ver protocolo “Cribado infeccioso y vacunación pretrasplante de progenitores hematopoyéticos” disponible en:

<https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/profesionales/enfermedades-infecciosas-pediatricas>

5.16. Monitorización y profilaxis de la infección por virus de la hepatitis C

Ver protocolo “Cribado infeccioso y vacunación pretrasplante de progenitores hematopoyéticos” disponible en:

<https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/profesionales/enfermedades-infecciosas-pediatricas>

5.17. Abordaje de las infecciones por *Clostridioides difficile* (CD)

Se recomienda instaurar aislamiento de contacto (y lavado de manos con jabón) ante la sospecha de infección por CD. Debe mantenerse hasta 48 horas después de la desaparición de la diarrea.

Consultar el protocolo correspondiente para obtener una información más extendida.

5.18. Control de la colonización por bacterias multirresistentes

Se solicitarán exudados de superficie frente a bacterias multirresistentes cada 2 semanas en todos los pacientes ingresados en la Unidad de Oncohematología Infantil.

Los exudados a solicitar son:

- Exudado rectal: detección de enterococo resistente a vancomicina, bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas y de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs).
- Exudado nasal: detección de *S. aureus*.

En caso de encontrarse en situación de brote o de tratarse pacientes con colonizaciones conocidas, se seguirán las indicaciones del Servicio de Medicina Preventiva y se consultará con la Sección de Infecciosas Pediátricas.

6. Recursos

6.1. Profesionales implicados

- Sección Infectología Pediátrica:
 - Responsables de la consulta pre-TPH en la que se realiza el cribado infeccioso y la actualización vacunal tanto del donante como del receptor del TPH.
 - Interconsultores durante el post-TPH ante cualquier sospecha de complicación infecciosa así como para adecuar la profilaxis antiinfecciosa.
- Sección Oncohematología Infantil:
 - Médicos responsables del donante y del receptor del TPH.
- Servicio de Farmacia:
 - Revisión de las dosis de los fármacos y las formulaciones utilizadas.
- Servicio de Microbiología:
 - Realización de todas las pruebas microbiológicas

6.2. Instalaciones y medios

- Consulta de Infectología Pediátrica y de Oncohematología Infantil
- Hospital de día de Oncohematología Infantil
- Planta de hospitalización de Oncohematología Infantil

6.3. Registros generados

- Historias clínicas

7. Revisión y evaluación

Se revisará el protocolo cada 5 años, para actualizarlo según las últimas recomendaciones de las sociedades científicas y la bibliografía más reciente.

Se valorará la efectividad de las medidas propuestas comparando la complejidad, la morbimortalidad y el consumo de antiinfecciosos generado por las complicaciones infecciosas surgidas en estos pacientes, antes y después de la instauración del protocolo.

8. Anexo 1

CONTROLES ANALÍTICOS A LOS PACIENTES SOMETIDOS A TPH DESDE EL INGRESO

	L	M	X	J	V	S	D
URGENTE							
HEMOGRAMA	x	x	x	x	x	x	x
Bioq perfil OHI	x	x	x	x	x	x	x
Sist. orina	x						
Gasometría venosa (si nutrición parenteral)	x	x	x	x	x	x	x
Coagulación: TP, APTT, FBN, Dímero-D	x			x			
NO URGENTE							
HEMOGRAMA CON RETICULOCITOS (desde el d+7)	x						
Cistatina	x						
En alo-TPH:							
Niveles de Ciclosporina/Tacrolimus (*)	x		x		x		
Quimerismo día +15 y +28	x						
Médula ósea día +30	x						
ELASTOGRAFÍA en día+5 y +14	x						
Mes +3: vacuna Prevenar13 + <i>H. influenzae</i> (en <2 años)	x						
CULTIVOS DE RUTINA TRAS EL TPH							
Al ingreso (cualquier día de la semana) y cada 2 semanas (miércoles): Exudado rectal BLEE, enterococo vanco-R y carbapenemasas y exudado nasal <i>S. aureus</i>			x				
PCR CMV (alo-TPH)							
- donante IgG-/receptor IgG-	x						
- resto de situaciones	x			x			
PCR toxo (alo-TPH y sólo si receptor IgG+)	x semanalmente hasta prendimiento e inicio de TMP/SMX						
PCR VEB (alo-TPH, a partir del día+15)	x (bisemanal)						
PCR adenovirus, virus BK y VHH-6 (alo-TPH)	Se solicitarán sólo si existe sospecha de enfermedad (ver protocolo cribado infeccioso tras TPH)						
PCR parvovirus (alo-TPH)	Si ausencia de prendimiento en día +2:						
Galactomanano + ampliar β-D-glucano	sospecha de IFI						
Si 1º pico de fiebre:							
Hemocultivo de todas las vías y diferenciales	x						
Urocultivo	x						
Coprocultivo y virus en heces y <i>Cl. difficile</i> (si clínica compatible)	x						
Galactomanano + ampliar β-D-glucano	x						
PCR multiplex de virus respiratorios y de SARS-CoV-2	x						
Valorar Rx tórax	x						
Repetir HC de vía/72 horas si persiste febril o hasta HC estéril	x						

9. Bibliografía

1. Neofytos D. Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):361–380.
2. NCCN Guidelines Version 1. 2019. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.
3. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol.* 2013;59(4):814–829.
4. O’Gorman MA, Michaels MG, Kaplan SL, et al. Safety and Pharmacokinetic Study of Fidaxomicin in Children With Clostridium difficile-Associated Diarrhea: A Phase 2a Multicenter Clinical Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):210–218.
5. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Clostridium Difficile Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients [published online ahead of print, 2018 Sep 14]. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):JCO1800407.
6. Wattles BA, Kim AJ, Cheerva AC, Lucas KG, Elder JJ. Cytomegalovirus Treatment in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(4):241–248.
7. Danziger-Isakov L, Englund J, Green M, Posfay-Barbe KM, Zerr DM. Cytomegalovirus in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case-Based Panel Discussion of Current Challenges. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(suppl_2):S72–S74.
8. Jaing TH, Chang TY, Chen SH, et al. Factors associated with cytomegalovirus infection in children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(4):e14172.
9. Storek J, Dawson MA, Lim LC, et al. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(3):337–346.
10. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation [published online ahead of print, 2019 Nov 2]. *Clin Infect Dis.* 2019;ciz1082.
11. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [published correction appears in Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Feb;16(2):294. Boeckh, Michael A [corrected to Boeckh, Michael J]]. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143–1238.
12. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1–e48.
13. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2019 Jul 2;322(1):84]. *JAMA.* 2018;320(10):995–1004.
14. Peixoto D, Prestes DP. Parasitic Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient, Including Toxoplasmosis and Strongyloidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):567–591.
15. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435–1455.
16. Gouveia-Alves F, Gouveia R, Ginani VC, et al. Adherence and immune response to revaccination following hematopoietic stem cell transplantation at a pediatric onco-hematology reference center. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(4):e12903.
17. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(4):283–292.
18. Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):593–609.

19. Anastasiou OE, Almpani F, Herrmann A, Gerken G, Ditschkowski M, Ciesek S. HBV reactivation in allogeneic stem cell transplant recipients: Risk factors, outcome, and role of hepatitis B virus mutations. *Hepatol Commun*. 2017;1(10):1014–1023. Published 2017 Nov 6.
20. 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.
21. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *AnPediatr (Barc)*, 75 (2011), pp. e1-e22.
22. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e44.
23. Moraga-Llop FA, Campins Martí M. Comment on *An Pediatr (Barc)*. 2011 Dec;75(6):413.e1-22.
24. American Academy of Pediatrics. [Chaptertitle.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018
25. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 58, Issue 3, 1 February 2014, Pages e44–e100
26. CDC. Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. General Recommendations on Immunisation. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html>
27. Wada-Shimosato Y, Tanoshima R, Hiratoko K, et al. Effectiveness of acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(3):e13061. doi:10.1111/tid.13061
28. Han SB, Kim SK, Lee JW, et al. Varicella zoster virus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children using a relatively short duration of acyclovir prophylaxis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(14):e6546. doi:10.1097/MD.00000000000006546
29. Levy ER, Musick L, Zinter MS, et al. Safe and Effective Prophylaxis with Bimonthly Intravenous Pentamidine in the Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):135-141. doi:10.1097/INF.0000000000000946
30. Safety and Effectiveness of Intravenous Pentamidine for Prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Pediatric Hematology/Oncology Patients
31. Betts BC, Young JA, Ustun C, Cao Q, Weisdorf DJ. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Oct;17(10):1562-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.04.004. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21549850; PMCID: PMC3285510.
32. Ogata M, Satou T, Inoue Y, Takano K, Ikebe T, Ando T, Ikewaki J, Kohno K, Nishida A, Saburi M, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Fukuda T, Kadota J. Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Feb;48(2):257-64. doi: 10.1038/bmt.2012.121. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22750998.
33. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, de la Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, Navarro D, Robin C, Cordonnier C, Ljungman P; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):2155-2163. doi: 10.3324/haematol.2019.223073. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31467131; PMCID: PMC6821622.
34. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis*. 2015 Jul 1;61(1):31-9. doi: 10.1093/cid/civ215. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25778751; PMCID: PMC4542910.