

PROFILAXIS FARMACOLÓGICA DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

1.1. MEDIDAS GENERALES INDICADAS EN TODOS LOS PACIENTES

1.1.1. Prevención de la reactivación de infecciones latentes endémicas en otros países (cribado)

- Serología de *Trypanosoma cruzi* al diagnóstico de la enfermedad hematológica en todos los pacientes que sean originarios o hayan residido en Latinoamérica (centro y sudamérica), que hayan recibido transfusiones en zonas endémicas, y en hijos nacidos en España de madres originarias o que hayan residido en Latinoamérica. En pacientes ya inmunodeprimidos solicitar también PCR de *T. cruzi*.
- Serología de *Strongyloides stercoralis* al diagnóstico de la enfermedad hematológica en pacientes originarios, residentes o viajeros en áreas endémicas (incluso años antes): Latinoamérica (centro y sudamérica), África, India y sudeste asiático.
- Serología de *Schistosoma* spp., en pacientes procedentes del Caribe, Venezuela o Brasil.
- PCR de *Plasmodium* spp. (malaria): receptores procedentes de área endémica (América central, amazonas, África, India y sudeste asiático). Se recomienda el cribado también en viajeros e inmigrantes con estancia en zonas tropicales y subtropicales (especialmente si procedentes de África sub-Sahariana) en los últimos 3 años.

1.1.2. Despistaje de infección tuberculosa latente (ITL) en pacientes hematológicos

- Indicado en pacientes con alto riesgo de reactivación de tuberculosis (TBC):
 - Pacientes procedentes de países o áreas con incidencia elevada de TBC (≥ 100 casos por 100.000 habitantes) como África Subsahariana, subcontinente indio, Pakistán, Afganistán, sudeste asiático, y China y Nepal (**CIII**).
 - Pacientes con contacto previo con personas con tuberculosis activa (**AII**). En este caso el despistaje debe repetirse en 8-12 semanas si la primera determinación es negativa (**BII**).
 - Pacientes con lesiones radiológicas sugestivas de TBC previa que no hayan sido tratados (**BII**).
 - Pacientes que reciben tratamiento con ruxolitinib (**BII**), inhibidores de la BTK como ibrutinib, e inhibidores de la PI3K δ como idelalisib (con menor evidencia).
 - Pacientes que vayan a recibir terapia CAR-T, en el momento de la aféresis (previo a la administración de la quimioterapia puente) y pacientes que reciban tratamiento con anticuerpos biespecíficos.
 - En los pacientes con TBC previa tratada correctamente no está indicado el screening de ITL ni el tratamiento.
- Para realizar el despistaje de ITL: determinación del IGRA, especialmente en pacientes vacunados con BCG, o como alternativa intradermoreacción de Mantoux. Para ello realizar la solicitud electrónica (IGRA: interferón gamma, liberación (TB estimulada); Mantoux: Tuberculina intradermoreacción) y solicitar cita previa para su realización llamando al 313210 o 313220 o enviando al paciente con la petición electrónica a la secretaría de Microbiología, en la 2ª planta del Edificio de Laboratorio. Hay que tener en cuenta las limitaciones de los estudios de ITL en los pacientes inmunodeprimidos. En pacientes con test positivos es necesario excluir TBC activa mediante historia y exploración clínica, estudios radiológicos y estudio microbiológico del esputo o, si fuera necesario, lavado broncoalveolar, antes del tratamiento de la ITL. Si el resultado es indeterminado no está indicado repetirlo (**BII**).
- El tratamiento de la ITL puede hacerse con rifampicina 600 mg/d durante 3-4 meses (revisando interacciones medicamentosas) o con isoniazida 300 mg/d (vigilar toxicidad hepática).

1.1.3. Prevención de reactivación de hepatitis viral:

- En todos los pacientes hematológicos que vayan a recibir TPH, esteroides o quimioterapia debe realizarse determinación de anticuerpos frente al virus C de la hepatitis (y, si son positivos, determinación de RNA de VHC) (**AII**) y serología frente a VHB (**AI**): antígeno Australia (HbsAg), anticuerpo frente al antígeno de superficie (antiHBs) y frente al core (antiHBc) para poder clasificar el

estado serológico (Tabla 1). En aquellos pacientes con positividad frente al antígeno Australia (HBsAg+) o con anticuerpos anti-core (antiHBe +), se debe realizar además antiHBeAg y DNA del VHB.

Tabla 1. Prevención de la reactivación del VHB

	Riesgo reactivación	Profilaxis antiviral	Seguimiento
Anti-HBc - HBsAg - AntiHBs -	No	No	Vacunación
Anti-HBc - HBsAg - AntiHBs +	No	No Confirmar antecedente de vacunación	Monitorizar el título de antiHBs trimestralmente durante el tratamiento IS (nivel óptimo>10)
Anti-HBc + HBsAg -	Bajo (<5%)	<ul style="list-style-type: none"> •No en general •Entecavir 0,5 mg/d si depleción de células B o TPH alogénico* 	Monitorizar serología VHB, DNA VHB y perfil hepático 3-6-9-12 meses durante el tratamiento IS y 3-6-12 meses tras finalizar profilaxis (si indicada)
HBsAg +	Alto (mayor si CV + y/o HBeAg+)	<ul style="list-style-type: none"> •Entecavir 0,5 mg/d si DNA VHB <2000 UI y transaminasas normales •Derivar a Digestivo 	Monitorizar serología VHB, DNA VHB y perfil hepático 3-6-9-12 meses durante el tratamiento IS y 3-6-12 meses tras finalizar profilaxis

*En el resto de pacientes (esteroides a altas dosis, antraciclínicos, antiTNF, inhibidores de TK y mTOR, inhibidores del proteosoma, inhibidores de citoquinas, metotrexate, mercaptopurina, ciclosporina...) como alternativa a la profilaxis se recomienda la monitorización trimestral de perfil hepático, serología VHB y DNA del VHB.

1.2. MEDIDAS ESPECÍFICAS EN PACIENTES CON LINFOMA, LLC Y MIELOMA MÚLTIPLE.

Profilaxis	Antiviral	Antifúngica	Antibacteriana	Otras
Fármaco	Aciclovir	Ninguno Posaconazol	Ninguno	Cotrimoxazol
Indicación	-Prevención de reactivación del VVZ en pacientes seropositivos que reciban análogos de las purinas, bortezomib, o bendamustina (AI) -Profilaxis secundaria si recurrencias frecuentes o episodios de herpes simple o zóster grave (ej. oftálmico) o extenso	-No indicada -Considerar en LLC refractaria con neutropenia prolongada o tratamiento inhibidores de BTK (CII). -Considerar en LNH refractario con neutropenia o dosis altas de esteroides o inhibidores de BTK (CII). -Considerar en MM que reciben anticuerpos bispecíficos con neutropenia prolongada y/o necesidad de esteroides por ICANS/CRS (recomendación de experto)	No indicada	Prevención de la neumonía por <i>P. jirovecii</i> en pacientes que reciban: -Fludarabina-ciclofosfamida-rituximab, o esteroides (prednisona >20 mg/día x >2 semanas o equivalente) (AI). -R-CHOP o BEACOPP (BII).
Duración	1 año tras finalizar el tratamiento	Mientras dure la situación que motivó la indicación	-	Mientras dure la QT o hasta que el recuento de células CD4 sea

				>200 células/ μ L (alantuzumab, análogos de las purinas u otros fármacos linfólitos)
--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------

QT: quimioterapia

1.2.1. Prevención de la infección por CMV en pacientes que reciben anticuerpos biespecíficos

- En los pacientes seropositivos está indicada la realización de una PCR basal de CMV antes del tratamiento (**AII**). Si es positiva, debe realizarse monitorización de la reactivación de CMV durante el tratamiento (**BII**). Los factores de riesgo de reactivación son SLC \geq grado 2, tratamiento con esteroides >3 días, o tratamiento combinado con anticuerpos antiCD38, inhibidores del proteosoma o IMiDs.
- Considerar tratamiento anticipado, de forma análoga a los receptores de TPH alogénico (apartado 1.6.5) en pacientes con PCR de CMV con carga viral elevada (>10.000 copias) o que se incremente en dos determinaciones consecutivas, especialmente en pacientes de alto riesgo (**AII**).
- Debe realizarse PCR de CMV en pacientes con fiebre que hayan recibido tratamiento con anticuerpos biespecíficos durante >4 semanas, especialmente si reciben tratamiento combinado con anticuerpos antiCD38, inhibidores del proteosoma o IMiDs (**AII**).

1.3. QUIMIOPROFILAXIS EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

- Profilaxis antiviral, antibacteriana y frente a *P. jirovecii*:

Profilaxis	Antiviral	Antibacteriana	Otras
Fármaco	Aciclovir	-	Cotrimoxazol
Indicación	Prevención de reactivación del <u>VHS</u> en pacientes seropositivos (A1)	No indicada de forma rutinaria	Prevención de la neumonía por <i>P. jirovecii</i> en pacientes con LLA (A1) y en pacientes con LMA, que reciban tratamiento con citarabina o tratamiento con análogos de las purinas (BIII) y en pacientes que reciban azacitidina + venetoclax (evidencia no disponible)
Duración	Hasta la recuperación de neutrófilos. En los que pacientes que reciban análogos de las purinas como fludarabina, mientras dure el tratamiento con QT. En los pacientes con recaída tras un trasplante alogénico, mantener de forma más prolongada (individualizar).	-	Hasta la recuperación de neutrófilos. En los que pacientes que reciban análogos de las purinas como fludarabina, mientras dure el tratamiento con QT. En los pacientes con recaída tras un trasplante alogénico, mantener de forma más prolongada (individualizar).

- Profilaxis antifúngica:

Situación	Indicación	Comentarios
Pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LMA) que reciban quimioterapia intensiva de inducción (riesgo de mucositis oral y/o gastrointestinal)	- Fluconazol (B1)	-La profilaxis con fluconazol debe ir acompañada de una estrategia de diagnóstico precoz de la IFI (figura 2 y tabla 9).
Pacientes con especial riesgo de aspergilosis:	-Elección: posaconazol (A1)	-En pacientes que no toleren la vía oral o con absorción no asegurada

<p>-LMA en inducción (AI) con circunstancias que aumentan el riesgo: QT intensiva fuera de áreas con presión positiva, esteroides concomitantes, patología pulmonar, neutropenia al diagnóstico, brote hospitalario...</p> <p>-LMA en tratamiento de rescate (re-inducción, inducción de la recaída, recaída postrasplante) (AI)</p> <p>-SMD que reciban tratamiento con azacitidina como rescate tras quimioterapia intensiva** (CIII).</p> <p>-SMD que reciban QT intensiva (AI)</p> <p>-Neoplasia mieloide y mutación de GATA2.</p>	<p>-Alternativas: anfotericina B inhalada (BI) + fluconazol o micafungina (BII)</p>	<p>utilizar posaconazol por vía intravenosa.</p>
<p>Leucemia aguda mieloblástica en tratamiento de consolidación</p>	<p>-Considerar posaconazol en pacientes ≥ 60 años que reciban citarabina a altas dosis (BII).</p>	
<p>Leucemia aguda linfoblástica</p>	<p>-No recomendada profilaxis con voriconazol o posaconazol (DII).</p> <p>-No indicada en pacientes que reciben inhibidores de TK (DIII).</p> <p>-Fluconazol o isavuconazol (CIII) para prevenir infección por <i>Candida</i> spp.</p>	<p>-Importante interacción de triazoles con vincristina y en menor medida con ciclofosfamida.</p> <p>-Considerar profilaxis frente a hongos filamentosos en pacientes con especial riesgo (inducción, neutropenia esperada >7 días) con una alternativa a los triazoles.</p>
<p>Pacientes tratados con fármacos dirigidos frente a diana y neutropenia esperada o presente ≥ 7 días</p>	<p>-Venetoclax (BII): posaconazol Iniciar venetoclax con dosis de 100->200->400 mg y tras haber finalizado azacitidina, añadir posaconazol con reducción de dosis de venetoclax a 50-70 mg/d. Como alternativa isavuconazol reduciendo la dosis a la mitad.</p> <p>-Inhibidores de FLT3 como midostaurina o gilteritinib: posaconazol (elección) o isavuconazol (alternativa) sin necesidad de ajuste de dosis.</p> <p>-Ivosidenib (BIII) profilaxis con posaconazol reduciendo dosis a 250 mg/d.</p>	<p>-Posaconazol es la profilaxis de elección. Es necesario monitorizar estrechamente los eventos adversos* (ECG, perfil hepático, valoración respiratoria) pero no se recomienda la reducción de dosis del inhibidor de FLT3 por riesgo de reducir su eficacia.</p> <p>-Isavuconazol (BII) es la alternativa ya que también presenta riesgo de interacción, es necesaria la monitorización de eventos adversos, no está aprobada para profilaxis y hay un posible mayor riesgo de IFI de brecha.</p> <p>-Otras alternativas son anfotericina B inhalada (BI) o micafungina (BII)</p>
<p>Profilaxis secundaria (episodio previo de IFI por levaduras u hongos filamentosos)</p>	<p>-Posaconazol o voriconazol en caso de aspergilosis invasora.</p> <p>-Fluconazol en caso de candidiasis invasora o según antifungigrama en caso de infección documentada por <i>Candida</i> sp. resistente a fluconazol.</p>	<p>-En pacientes que reciban tratamiento con venetoclax hay que ajustar la dosis de éste a 70 mg/día, y en pacientes que reciban tratamiento con inhibidores de FLT3 hay que monitorizar el perfil hepático, el ECG y la pulsioximetría.</p>
<p>Duración</p>	<p>-Profilaxis primaria</p> <p>-Profilaxis secundaria</p>	<p>-Desde el inicio de la QT hasta la recuperación medular (neutrófilos $>0.5 \times 10^9/L$).</p> <p>-Al menos mientras dure el</p>

		tratamiento con quimioterapia. Individualizar cada caso después de haber finalizado el tratamiento con quimioterapia.
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Eventos adversos: digestivos (náuseas y vómitos), prolongación del QT, derrame pleural y neumonitis.

**No indicada en general cuando se indica azacitidina en monoterapia y en primera línea

1.4. MEDIDAS ESPECÍFICAS EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA CAR-T

1.4.1. Medidas para prevenir las infecciones endógenas:

-No se realizará monitorización rutinaria de reactivación CMV ni galactomanano sérico, salvo sólo en caso de sospecha clínica, receptores de TPH alogénico y pacientes que reciban CAR-T alogénico (reciben alentuzumab).

-La monitorización de CMV se hará, semanalmente, en pacientes seropositivos (**AII**) con criterios de alto riesgo de reactivación: SLC o ICANS grado 3-4, tratamiento con ≥ 2 inmunosupresores o linfopenia persistente $< 200/\mu\text{L}$, o con una PCR de CMV basal positiva. Se mantendrá entre 2-6 semanas tras la infusión (**AII** para pacientes de alto riesgo). Considerar tratamiento anticipado de forma similar a los receptores de TPH alogénico (apartado 1.6.5) en pacientes con viremia elevada o con rápido incremento en 2 determinaciones consecutivas (**BII**).

1.4.2. Quimioprofilaxis:

Profilaxis	Antiviral	Antifúngica	Antibacteriana	Otras
Fármaco	Aciclovir	Fluconazol Posaconazol	Ninguno	Cotrimoxazol Pentamidina
Indicación	-Prevención de reactivación del VHS y VVZ en pacientes seropositivos	-No indicada de forma rutinaria. -Considerar fluconazol durante la neutropenia si hay mucositis significativa. - Posaconazol si neutropenia previa o prolongada (≥ 3 semanas), esteroides a dosis altas o de forma prolongada (dexametasona $> 20\text{mg}/\text{día}$ durante más de una semana) u otro inmunosupresor, IFI previa o TPH alogénico reciente.	No indicada de forma rutinaria	-Prevención de la <u>neumonía por <i>P. jirovecii</i></u> -1ª dosis de pentamidina al iniciar la QTLD -Cotrimoxazol desde la resolución de la neutropenia -2ª dosis de pentamidina si la neutropenia persiste > 30 días post-CAR-T
Duración	Desde la QTLD hasta al menos un 1 año post-infusión, y siempre que el recuento de CD4 sea > 200 células/ μL	Mientras dure el motivo de la indicación	-	Hasta al menos un 1 año post-infusión, y siempre que el recuento de CD4 sea > 200 células/ μL

QTLD: quimioterapia linfodeplectiva

1.5. QUIMIOPROFILAXIS EN LOS RECEPTORES DE TPH AUTÓLOGO

Profilaxis	Antiviral	Antifúngica	Antibacteriana	Otras
Fármaco	Aciclovir	Ninguno Fluconazol	Ninguno	Cotrimoxazol
Indicación	-Prevención de la reactivación del VHS en pacientes seropositivos durante el primer mes postrasplante (AI) y la reactivación de VVZ postrasplante sobre todo en pacientes con linfopenia persistente.	-No indicada de forma rutinaria. -Considerar fluconazol durante la neutropenia si mucositis gastrointestinal grado 2 o mayor	No indicada de forma rutinaria	-Prevención de la neumonía por <i>P. jirovecii</i>
Duración	Al menos 3 meses postrasplante, y más en pacientes con linfopenia persistente.	-	-	Al menos 3-6 meses después del trasplante.

1.6. MEDIDAS ESPECÍFICAS EN LOS RECEPTORES DE TPH ALOGÉNICO

1.6.1. Profilaxis antiviral, antibacteriana y frente a *P. jirovecii*:

Profilaxis	Antiviral	Antibacteriana	Otras
Fármaco	Aciclovir	-	Cotrimoxazol
Indicación	-Prevención de la reactivación del VHS en pacientes seropositivos durante el primer mes postrasplante (AI) y la reactivación de VVZ postrasplante (AII) sobre todo en pacientes con EICR crónica	No indicada de forma rutinaria	-Prevención de la neumonía por <i>P. jirovecii</i> en todos los receptores de TPH alogénico(AI).
Duración	Mantener ≥ 1 año post-TPH alogénico (AII), más en caso de EICR. Para suspender es deseable un recuento de células CD4 >200 células/ μ L	-	Desde el prendimiento hasta un mínimo de 6 meses postrasplante, o más si mantiene tratamiento inmunosupresor y especialmente en pacientes con EICR crónica.

1.6.2. Profilaxis antifúngica:

Profilaxis antifúngica primaria		
Desde el acondicionamiento hasta el día +30 o el alta		Comentarios
Sin alto riesgo de hongos filamentosos	Fluconazol (elección) AI Micafungina BI (alternativa si toxicidad hepática, SOS/EVOH) Isavuconazol : alternativa en pacientes con toxicidad hepática por posaconazol (sin evidencia disponible)	-No se precisa ajuste de dosis de anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus) e inhibidores de mTOR (sirolimus) pero sí monitorizar niveles hasta el estado de equilibrio.
Con alto riesgo de hongos filamentosos: - Neutropenia prolongada pre-TPH (aplasia, algunos SMD)	Posaconazol (BII) : elección Isavuconazol : alternativa en pacientes con toxicidad hepática por posaconazol (sin evidencia disponible)	En pacientes que reciben anticalcineurínicos y/o inhibidores de mTOR: -Para posaconazol hay que

- Leucemia aguda activa - Sangre de cordón - Donante alternativo con algún factor de riesgo adicional: EICR aguda y/o tratamiento con esteroides a 2 mg/kg y/o retraso en el prendimiento y/o infección precoz por CMV.	Anfotericina* liposomal (CII) , alternativa en caso de toxicidad ó interacciones) Anfotericina* inhalada + fluconazol (CIII) Micafungina (CI) si contraindicación de triazoles o toxicidad o interacciones significativas.	reducir la dosis (30-65%) y monitorizar los niveles del inmunosupresor hasta el estado de equilibrio (normalmente 2 veces a la semana x 2 semanas y luego de forma regular cada 2-3 semanas). -Para isavuconazol no es necesario ajuste de dosis inicial pero sí monitorización estrecha de niveles plasmáticos.
Tras prendimiento		Comentarios
Pacientes con riesgo de hongos filamentosos: -Infección precoz por CMV -EICR aguda grado ≥ 2 que requiere corticoides o EICR crónica extensa con inmunosupresión intensa y prolongada. -Pacientes sin riesgo de hongos filamentosos	Posaconazol (elección) AI Isavuconazol alternativa si toxicidad hepática por posaconazol (BII) Micafungina (CII) si contraindicación de triazoles, toxicidad o interacciones. Anfotericina liposomal* (CII) , alternativa (si toxicidad o interacciones) Anfotericina inhalada + fluconazol (alternativa sin evidencia disponible) -Continuar profilaxis con fluconazol o micafungina hasta el prendimiento o hasta el alta. Posteriormente no está indicada.	En pacientes que reciben anticalcineurínicos y/o inhibidores de mTOR: -Para posaconazol hay que reducir la dosis (30-65%) y monitorizar los niveles del inmunosupresor hasta el estado de equilibrio (normalmente 2 veces a la semana x 2 semanas y luego de forma regular cada 2-3 semanas). -Para isavuconazol no es necesario ajuste de dosis inicial pero sí monitorización estrecha de niveles plasmáticos.
Duración:	Hasta reducción de dosis de esteroides a días alternos	

*Evidencia pobre sobre eficacia y dosificación: 5-7 mg/kg/semana, habitualmente 1 mg/kg/d; aerosolizada 10 mg/2 veces/semana. No evidencia en el periodo pre-prendimiento en pacientes de alto riesgo de hongos filamentosos.

Profilaxis antifúngica secundaria*		
Aspergilosis invasora previa	Voriconazol, posaconazol (AIII) Isavuconazol (BII)	Alternativa: micafungina en pacientes en los que se considere contraindicado un triazol
Candidiasis invasora previa	Fluconazol Voriconazol, posaconazol	-Antecedentes de candidiasis invasora posible o por <i>Candida</i> sp. sensible a fluconazol -Antecedentes de candidiasis invasora por <i>Candida</i> sp. resistente a fluconazol

*Ver tabla de profilaxis antifúngica primaria para el ajuste de dosis de los inmunosupresores

1.6.3.Prevencción de la infección y de la enfermedad por citomegalovirus.

▪ Monitorización de la replicación de CMV postrasplante:

Indicación	Periodicidad	Comentarios
Todos los receptores CMV+ o receptores negativos con donante + (AII)	Semanal	Los primeros 100 días postrasplante
Pacientes que precisan monitorización más prolongada (BII)	Individualizar*: en general -Cada 2 semanas del día +100 al día +180	-Disparidad HLA (mismatched) -Trasplante con sangre de cordón

	-Más prolongada (hasta un año postrasplante o más)	umbilical -Trasplante haploidéntico con depleción T -EICR aguda o crónica activa -Episodio de reactivación viral -Tratamiento esteroideo -Inmunodeficiencia persistente (otras infecciones severas postrasplante). -EICR crónica con inmunosupresión intensificada
Receptores seronegativos de donante seronegativo	Individualizar, riesgo bajo si se transfunde desleucocitado	Riesgo bajo si se puede asegurar la transfusión de hemoderivados CMV-
Durante la profilaxis con letermovir (AI)	Semanalmente	Puede haber "blips**" durante la profilaxis. Considerar tratamiento anticipado si PCR+ en sucesivas determinaciones con aumento progresivo en la carga viral
Durante el tratamiento anticipado	Semanalmente	La carga viral puede aumentar en las 2 primeras semanas de tratamiento sin que se considere fracaso terapéutico (si no hay clínica asociada <i>de novo</i>)

*Si se precisa una monitorización más estrecha (> que semanal) debe indicarse en la petición de Microbiología para evitar el rechazo automático de la muestra.

**Blip: presencia de PCR + de CMV con cualquier carga viral en una muestra aislada de plasma, suero o sangre, precedida y seguida de una PCR negativa (habitualmente separadas 1 semana).

Las distintas opciones de profilaxis primaria y secundaria, tratamiento anticipado (o dirigido) y de rescate se resumen en la siguiente tabla:

Infección por CMV	Indicaciones	Fármaco	Comentarios
Profilaxis primaria	Pacientes seropositivos y: -Donante mismatched (emparentado o no), y que no lleve sirolimus como profilaxis de EICR -Donante haploidéntico -Fuente de cordón umbilical -Depleción de células T -EICR activa en tratamiento con corticoides $\geq 1\text{mg/kg}$.	Letermovir³ (AI)	-Dosis de 480mg/d oral (240 mg si se usa junto con CsA) -Desde el día 0 hasta el día +100 del TPH alogénico. -Más prolongada (hasta día +200) de forma individualizada en pacientes de muy alto riesgo (BI).
Profilaxis secundaria	Infección previa por CMV y: -EICR activa con necesidad de tratamiento esteroideo $\geq 1\text{ mg/kg/d}$. -Injerto pobre con linfopenia mantenida -Intolerancia o contraindicación de tratamiento antiviral (insuficiencia renal, trastornos iónicos o	Letermovir³ (BI)	-Dosis de 480mg/d oral (240 mg si se usa junto con CsA) -Mientras dure la situación que la indicó

	citopenias).		
Tratamiento anticipado	-PCR-CMV ¹ > 500 UI/mL, confirmado al menos en 2 determinaciones consecutivas separadas por 48-72h, en pacientes de alto riesgo de replicación de CMV. - PCR-CMV > 1000 UI/mL, preferentemente confirmada en segunda determinación en las siguientes 48-72h, en el resto de casos.	Valganciclovir v.o (AII) Ganciclovir i.v (AI) Foscarnet i.v (AI) Maribavir³	- Ganciclovir IV si EICR digestiva severa, intolerancia oral, enfermedad de órgano grave o tras fracaso de valganciclovir oral) -Foscarnet si toxicidad hematológica presente o probable por ganciclovir. Riesgo de toxicidad renal y alteraciones iónicas ² . -Considerar maribavir ³ en pacientes con neutropenia (BI) e insuficiencia renal sin posibilidad de usar foscarnet (BII) .
Tratamiento de rescate: Refractariedad y/o intolerancia o efectos adversos	Refractariedad y/o intolerancia a ganciclovir y foscarnet: injerto pobre, fracaso renal o trastornos hidroelectrolíticos; o paciente ambulatorio sin posibilidad de utilizar ganciclovir.	Maribavir³ (AI)	-No indicado si hay afectación de SNC/ojo (DII) . Si carga viral elevada (>10.000 copias) utilizar si es posible inducción previa con otro agente (foscarnet o ganciclovir según el utilizado en primera línea).
	Refractariedad a ganciclovir sin fracaso renal en pacientes hospitalizados	-Foscarnet (BII)	-Foscarnet si infección del SNC/ojo o carga viral elevada (>10.000 copias).
	Otras alternativas	-Cidofovir (BII) +probenecid -Ganciclovir + foscarnet (BII) , leflunomida o artesunato.	-Cidofovir: alternativa si retinitis/SNC. Monitorización estrecha de la función renal -No deben combinarse maribavir ³ + (val)ganciclovir (DII)
Otras medidas	-Siempre -No indicada de forma rutinaria -En casos seleccionados con infección refractaria	-Reducir inmunosupresión en lo posible -IgG de alta carga de CMV -Terapia celular adoptiva dirigida frente a CMV (o múltiples patógenos)	
Duración	-Mínimo 14 días, hasta disponer de 2 determinaciones negativas de PCR-CMV (<100). En el caso de maribavir ³ , mínimo de 6 semanas. -Individualizar si: infección por CMV recidivante (≥2 episodios), enfermedad por CMV, ausencia de negativización de la PCR-CMV tras 1-2 semanas de tratamiento, aumento de la	Cualquiera	Valorar la profilaxis secundaria con letermovir³ en los casos de alto riesgo especificados anteriormente

	carga viral con tratamiento.		
--	------------------------------	--	--

¹No se puede recomendar un punto de corte específico cuando la reactivación ocurre bajo profilaxis con letermovir, pero en general cambios >0,5 log pueden motivar la toma de decisiones clínicas.

²Es necesaria la monitorización y reposición de iones. Administrar previo a la infusión 100 mL de suero fisiológico con 1 ampolla de gluconato cálcico y otra de sulfato de magnesio.

³Sólo es activo frente a CMV por lo que es necesaria la profilaxis anti-herpética concomitante con aciclovir.

1.7. MEDIDAS ESPECIFICAS EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS DIRIGIDOS FRENTE A DIANAS TERAPÉUTICAS ESPECIFICAS

En las siguientes tablas (2, 3 y 4) se resumen los riesgos de infección específicos, las infecciones que hay que considerar en el diagnóstico diferencial y las estrategias preventivas específicas si las hay en los pacientes que reciben tratamientos dirigidos frente a dianas específicas con indicaciones en pacientes hematológicos y receptores de trasplante hematopoyético.

Tabla 2. Anticuerpos monoclonales dirigidos frente a antígenos de superficie

Agente Riesgo	Neutropenia	VHS VVZ	CMV	PCP	VHB	Otros riesgos	Estrategias preventivas
Fármacos frente a antígenos de superficie							
AntiCD19 Blinatumumab	No (38%)	Sí	ND	Sí	Sí	IFI LMP Infección CVC	Cotrimoxazol Aciclovir Prevención reactivación VHB IgG sustitutiva si hay hipogammaglobulinemia
AntiCD20 Rituximab Ofatumumab Obinutuzumab	Sí Sí Potencial	ND ND ND	ND ND ND	Posible ND ND	Sí Sí Sí	LMP, Enterovirus	Cotrimoxazol*, aciclovir** Cotrimoxazol, aciclovir** Cotrimoxazol, aciclovir**
AntiCD52 Alemtuzumab	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	IFI, virus BK, LMP	Cotrimoxazol, aciclovir Prevención reactivación VHB Monitorización de CMV
AntiCD22 Inotuzumab	No	No	No	No	No	No parece aumentar el riesgo de infección	Cotrimoxazol** Considerar monitorizar VHB Puede prolongar el QT con uso concomitante de levofloxacin o posaconazol
AntiCD30 Brentuximab	Si	ND ¹	Sí	ND ¹	Sí	LMP	Cotrimoxazol** Aciclovir** Prevención reactivación VHB Monitorización de CMV
AntiCD38 Daratumumab	Sí	Sí (VVZ)	No	Posible	Posible	IO similares al Sd Hiper IgM (IFI, CMV, PCP)	Cotrimoxazol* Aciclovir Prevención reactivación VHB
AntiCD319 Elotuzumab	No	Sí (VVZ)	No	Posible	ND		Cotrimoxazol* Aciclovir Prevención reactivación VHB**

PCP: *P. jirovecii*; VVZ: virus varicella zóster; VHS: virus herpes simple; IO: infecciones oportunistas; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; CVC: catéter venoso central. ND: no datos.

*Si tratamiento concomitante con esteroides (20 mg prednisona o equivalente ≥ 4 semanas)

**Si tratamiento concomitante con otras terapias, pacientes pretratados o indicación por otro motivo (TPH)

¹Teóricamente posible

Tabla 3. Inhibidores de tirosín-kinasa, mTOR y otros

Agente Riesgo	Riesgo de infección	Riesgo de IO	PCP	VHB	Estrategias preventivas
Inhibidores de tirosín-kinasa y de mTOR					
BCR-ABL, c-Kit y otros: Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib	Moderado Neutropenia febril, infección respiratoria, neumonía, infección cutánea (ponatinib)	IFI, VVZ, CMV, TB (>si dasatinib o HSCT) Neutropenia	No	Sí	No indicada profilaxis antifúngica rutinaria No precisan cotrimoxazol ni aciclovir Prevención reactivación VHB
TK de Bruton: Ibrutinib	Moderado*	IFI, LMP	Sí*	Sí	No indicada profilaxis antifúngica rutinaria Cotrimoxazol** Prevención reactivación VHB Despistaje de ITL
Ras/PI3K/Akt: Idelalisib	Alto Neumonitis, colitis y hepatitis (tóxicas)	IFI, CMV	Sí	No	Cotrimoxazol 2-6 meses tras suspender Monitorización de CMV durante el tratamiento Suspender en caso de neumonitis o hepatotoxicidad grado 3-4 Despistaje de ITL
FMS-like tirosín-kinasa III: gilteritinib, midostaurina	Alto Neumonitis tóxica, derrame pleural	IFI (neutropenia prolongada) Neutropenia febril	Sí*	No	Indicada profilaxis antifúngica primaria en su indicación combinada con quimioterapia intensiva en LMA, o si hay neutropenia prolongada Cotrimoxazol y Aciclovir** Riesgo de QT largo con triazoles (midostaurina)
Tirosín-kinasa tipo II: quizartinib, sorafenib	Alto	IFI (neutropenia prolongada) Neutropenia febril, neumonía	Sí*	No	Indicada profilaxis antifúngica primaria en su indicación combinada con quimioterapia intensiva en LMA, o si hay neutropenia prolongada Cotrimoxazol y Aciclovir** Riesgo de QT largo con triazoles
Inhibidores de meninas: Ziftomenib, bleximenib, revumenib y otros	ND	ND	ND	ND	Indicada profilaxis antifúngica primaria (por su uso como rescate en LMA refractaria) Cotrimoxazol y Aciclovir** Tener en cuenta el uso concomitante de esteroides para prevenir el síndrome de diferenciación.
Inhibidores de IDH-1: ivosidenib	Febrile neutropenia ICD	ND	ND	ND	Las mismas que en la LMA Ausencia de evidencia para recomendar profilaxis antifúngica Riesgo QT largo y aumento de la exposición con uso concomitante de triazoles
Bcl-2: Venetoclax	No	No elevado	No	Sí	Prevención reactivación VHB Cotrimoxazol y Aciclovir** Profilaxis antifúngica con triazoles en pacientes con LMA
JAK/STAT: Ruxolitinib	Alto	VVZ, TB CMV, VEB, LMP	Sí*	Sí	Prevención reactivación VHB Cotrimoxazol** Despistaje de ITL previo al inicio
mTOR: Sirolimus, everolimus, temsirolimus	Alto*	VVZ, TB	No	Sí	Prevención reactivación VHB Screening de ITL previo al inicio Aciclovir y cotrimoxazol**

PCP: *P. jirovecii*; VVZ: virus varicella zóster; VHS: virus herpes simple; IO: infecciones oportunistas; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; TB: tuberculosis; ITL: infección tuberculosa latente; ND: no datos.

*Riesgo dependiente de otros tratamientos concomitantes o inmunosupresión concomitante

**Si tratamiento concomitante con otras terapias, pacientes pretratados, indicación por otro motivo (TPH u otros) o toxicidad hematológica actual o probable.

Tabla 4. Otros fármacos dirigidos frente a dianas específicas

Agente Riesgo	Riesgo de infección	PCP	VVZ VHS	Otros	Estrategias preventivas
Inhibidores del check point					
AntiPD1 o PD-L1: nivolumab, pembrolizumab	Indirecto (esteroides por EA autoinmunes)	Aumentado si esteroides	No	Riesgo de SRI que enmascare IO latente (TB)	Cotrimozaxol* Despistaje ITL
Inhibidores del proteosoma					
Bortezomib Carfilzomib Ixazomib	Depleción de células T Aumentado riesgo infección viral; riesgo de Infecciones respiratorias atribuible a enfermedad de base	No	Sí	IO son raras	Cotrimozaxol* Vacunación frente a varicela 1 mes antes (pacientes seronegativos) Vacunación antineumocócica y antigripal Aciclovir hasta 4 semanas tras finalizar
AntiTNF					
Infliximab	Riesgo aumentado, dependiente de esteroides y tratamientos concomitantes	No		TB Infecciones granulomatosas bacterianas, fúngicas, oportunistas, virales) VHB	Prevención reactivación VHB Screening de ITL previo al inicio Vacunación antineumocócica y antigripal
Moléculas solubles inmunoefectoras					
C5: eculizumab	Elevado Bloquea C5	No	VHS	Meningococo Gonococemia diseminada Infecciones respiratorias	Vacuna antimeningocócica tetravalente (ACWY) y frente a meningococo B. Profilaxis antibiótica en periodo ventana tras vacunación (mínimo hasta 4 semanas tras última dosis, pero indefinida en inmunodeprimidos o en vacunados simultáneamente a la administración del fármaco) Vacuna frente a neumococo y Hib

EA: eventos adversos; PCP: *P. jirovecii*; VVZ: virus varicella zóster; VHS: virus herpes simple; IO: infecciones oportunistas; TB: tuberculosis; ITL: infección tuberculosa latente; SRI: síndrome de reconstitución inmune.

*Si tratamiento concomitante con esteroides (20 mg prednisona o equivalente ≥ 4 semanas)