



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada

## e Características de los fármacos antivíricos frente a virus del grupo herpes actualización 2009

Montse Tuset<sup>a,\*</sup>, Ester López-Suñé<sup>a</sup>, Carlos Cervera<sup>b</sup>, Asunción Moreno<sup>b</sup> y José M. Miró<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2009

Aceptado el 24 de noviembre de 2009

#### Palabras clave:

Agentes antivirales  
Herpesvirus  
Citomegalovirus

#### Keywords:

Antiviral drugs  
Herpes virus  
Cytomegalovirus

### RESUMEN

En este artículo se revisan las infecciones por el virus del herpes simple, herpes zóster y citomegalovirus y se resumen las características más destacadas de los antivirales empleados en su tratamiento. Se indica su dosificación en función de la indicación, el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, sus características farmacocinéticas más relevantes, así como sus principales efectos secundarios e interacciones.

© 2009 Elsevier España, S.L Todos los derechos reservados.

### Characteristics of antiviral drugs, excluding antiretroviral agents: Update 2009

#### ABSTRACT

This article aims to review herpes simplex, herpes zoster and cytomegalovirus and to summarize the main characteristics of the antiviral drugs available to treat those infections. The review of each drug focuses on dosage according to the treatment indication, dose adjustment in patients with impaired renal or hepatic function, the main pharmacokinetic features, and the most significant adverse effects and drug interactions.

© 2009 Elsevier España, S.L All rights reserved.

### Introducción

Existe un gran número de enfermedades causadas por virus que pueden afectar en mayor o menor grado a diferentes colectivos dependiendo del estado de su sistema inmunitario. Algunas de ellas pueden ser graves, especialmente en prematuros, ancianos, trasplantados o pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A continuación se revisan las infecciones causadas por el virus del herpes simple, herpes zóster y citomegalovirus, así como antivirales utilizados en su tratamiento en el adulto (tabla 1)<sup>1–7</sup>. Se describen sus características farmacocinéticas, sus efectos adversos e interacciones, su dosificación en el adulto en sus principales indicaciones (tabla 2)<sup>1–23</sup> y los ajustes de dosis en situaciones de insuficiencia renal o hepática (tabla 3)<sup>1–6</sup>. Se indican asimismo los principales fármacos en investigación.

En este artículo se actualiza la revisión publicada en esta revista en el año 2003<sup>24</sup>, por lo que se indican tan solo las citas bibliográficas nuevas. Para la actualización de esta revisión se realizó una búsqueda en PubMed (2003–2009) utilizando los términos «herpes simplex», «herpes zoster», «chickenpox», «cytomegalovirus infections» y «drug therapy (subheading)» y se limitó la búsqueda a «meta-analysis», «randomized controlled trial» o «review» publicados en lengua inglesa o castellana. Adicionalmente, se seleccionaron las revisiones de la Cochrane library relacionadas con el tema, así como la existencia de guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) o de la Infectious Diseases Society of America.

### Antivirales activos frente al virus del herpes

#### Virus del herpes simple

Se han identificado 2 tipos de virus del herpes simple (VHS): el VHS-1, que habitualmente causa herpes orolabial, y el VHS-2, asociado con mayor frecuencia a herpes genital y neonatal.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mtuset@clinic.ub.es (M. Tuset).

**Tabla 1**  
Características de los antivirales activos frente a herpesvirus y citomegalovirus

Nombre genérico	Aciclovir	Valaciclovir	Famciclovir	Brivudina	Ganciclovir	Valganciclovir	Foscarnet	Cidofovir
<b>Nombre comercial</b>	Varias especialidades comerciales.	Valaciclovir <sup>®</sup>	Ancivin <sup>®</sup>	Nervinex <sup>®</sup>	Cymevene <sup>®</sup>	Valcyte <sup>®</sup>	Foscavir <sup>®</sup>	Vistide <sup>®</sup>
<b>Presentación comercial</b>	comp. 200, 800 mg suspensión 400 mg/5 ml vial 250 mg	Valherpes <sup>®</sup> , Valtrex <sup>®</sup> Virval <sup>®</sup> comp. 500 mg comp. 1 g	Famciclovir <sup>®</sup> Famvir <sup>®</sup> comp. 125, 250 y 750 mg	comp. 125 mg	vial 500 mg	comp. 450 mg	vial 24 mg/ml en 250 ml	vial 375 mg/5 ml
<b>Biodisponibilidad oral</b>	15-30%	55%	77%	30%	5% (ayunas), 6-9% (con comida)	60% (administrar con alimentos)	-	-
<b>Vida media plasmática</b>	3 h (20 h en insuficiencia renal avanzada)	2,5 - 3,5 h	2-3 h (penciclovir)	16 h	2,5-5 h	4 h (6,6-6,8 h en pacientes trasplantados)	3 h	2,5 h metabolito activo intracelular 17-65 h
<b>Cmax</b>	9,8 mg/l (5 mg/kg i.v.); 22,9 mg/l (10 mg/kg i.v.); 0,83 mg/l (200 mg/4 h v.o.); 1,2 mg/l (400 mg/4 h v.o.); 1,6 mg/l (800 mg/ 4 h v.o.)	3,3-3,7 mg/l (500 mg v.o.); 4,6-5,5 mg/l (1.000 mg v.o.)	0,84 mg/l (125 mg v.o.)  1,59 mg/l (250 mg v.o.)  3,34 mg/l (500 mg v.o.) 5,09 mg/l (750 mg v.o.)	1,7 mg/ml	9,5-11,6 mg/l (5 mg/kg i.v.)	3,3 mg/l (450 mg c/ 24 h) 5,61 mg/l (900 mg con alimentos)	(en µM): 589 (60 mg/kg c/8 h); 623 (90 mg/kg c/12 h)	19,6 mg/l (5 mg/kg i.v.) 19,6 mg/l (5 mg/kg i.v.)
<b>Distribución</b>	UPP: 9-33% SNC:50% Buena distribución tisular (LCR, ojo, riñón pulmón, hígado, bazo, músculo, útero)	UPP: 14-18% SNC 50% Buena distribución tisular	UPP < 20% Buena distribución tisular	UPP > 95% Buena distribución tisular	UPP 1-2% SNC: 7-67% Buena penetración intraocular	UPP 1-2% SNC: 7-67% Buena penetración intraocular	UPP:14-17% SNC: 43% Elevada unión a hueso y cartilago	UPP: 0,5% SNC: niveles indetectables
<b>CI</b>	<b>50:</b> VHS-1: 0,02-0,7 mg/l; VHS-2: 0,01-3,2 mg/l; VVZ: 0,34-1,43 mg/l	<b>50:</b> VHS-1: 0,02-0,7 mg/l; VHS-2: 0,01- 3,2 mg/l; VVZ: 0,34-1,43 mg/l	<b>50:</b> VHS-1: 0,4 mg/l; VHS- 2: 1,5 mg/l; VVZ: 2-3,1 mg/l	<b>50:</b> VVZ: 0,001 mg/ mL (rango 0,0003 - 0,003 mg/ml)	<b>50:</b> VHS-1: 0,05-1 mg/ l; VHS-2: 0,05-4,8 mg/ l; VVZ: 0,4-10 mg/l; CMV: 0,3-4 mg/l; VEB: 0,3-1 mg/l; HHV-6:0,77-2,8 mg/l.	Igual que ganciclovir (es un profarmaco)	<b>50 (en µM):</b> CMV: 50 - 800; CMV resistente a Ganciclovir: 190; VHS-1, VHS-2 sensibles: 10 - 130; VZV: 48 - 90; VEB: < 500; HHV- 6: 49.	<b>50 (en µM):</b> CMV: 0,5-2,8; VHS-1 y 2: 12,7-31,7
<b>Actividad</b>	VHS-1, VHS-2, VEB, menos efectivo frente a VVZ, poco activo frente a CMV, VHH6 y VHH8	VHS-1, VHS-2, VEB, menos efectivo frente a VVZ, poco activo frente a CMV, VHH6 y VHH8	VHS-1, VHS-2, VVZ, VHB	VHS-1 y VVZ. (no presenta actividad frente a VHS-2).	CMV, VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, VHH6 y VHH8	Igual que ganciclovir (es un profarmaco)	CMV (incluyendo cepas resistentes a ganciclovir), VHS y VVZ (incluyendo cepas de VHS y VVZ resistentes a aciclovir), Influenza A, VIH	CMV (incluyendo cepas resistentes a ganciclovir), VHS-1, VHS-2 (incluyendo cepas resistentes a aciclovir), VVZ, VEB, VHH6, VHH8 y poxvirus
<b>Restricción dietética</b>	No	No	No	No	-	Con alimentos	-	-
<b>Metabol hepático</b>	Mínima	Mínima	Elevado (desacetilación y oxidación por aldehido oxidasa formando penciclovir activo)	Elevado (pirimidina fosforilasa)	No	Es metabolizado a ganciclovir por las esterasas plasmáticas	No	Mínima
<b>Excreción</b>	Eliminación renal mayoritaria (45-79% como fármaco inalterado)	Eliminación renal mayoritaria (80-89% como	Eliminación renal mayoritaria (60-65% como penciclovir); 27% por heces	Eliminación renal 65% (metabolitos; < 1% inalterado)	Eliminación renal mayoritaria (> 90% fármaco inalterado)	Eliminación igual que ganciclovir (es un profarmaco)	Eliminación renal mayoritaria (80-87% fármaco inalterado)	Eliminación renal mayoritaria (> 90% fármaco inalterado)

<b>Seguridad Embarazo (FDA*)</b>	B (amplia experiencia de uso)	fármaco inalterado) B (profármaco de aciclovir: probablemente seguro, pero menos experiencia que con aciclovir)	B	Contraindicado	C. contraindicado (teratógeno, carcinogeno y mutágeno en animals)	C. contraindicado (teratógeno, carcinogeno y mutágeno en animals)	C. contraindicado (anomalías esqueléticas en animales)	C. contraindicado (teratógeno y carcinógeno en animals)
<b>Lactancia Efectos Adversos (EA)</b>	Es seguro Alteraciones GI  Erupciones  Flebitis e inflamación en las zonas de infusión	Es seguro Alteraciones GI  Erupciones  Insuficiencia renal  Cefalea	Contraindicado Alteraciones GI Cefalea Mareo  Erupciones	Contraindicado Nauseas Erupciones	Contraindicado Neutropenia Trombocitopenia Anemia  Alteraciones GI  Nefrotoxicidad Fiebre Erupciones Hepatotoxicidad Síndrome confusional	Contraindicado Neutropenia Trombocitopenia Anemia  Alteraciones GI  Nefrotoxicidad Fiebre Erupciones Hepatotoxicidad Síndrome confusional	Contraindicado Nefrotoxicidad Alteraciones electrolíticas Alteraciones GI Anemia  Fiebre Cefalea Ulceraciones genitales	No recomendado Nefrotoxicidad  Alteraciones GI  Fiebre Escalofríos Erupción cutánea  Neutropenia
<b>Interacciones</b>	Aumento de los EA a nivel del SNC con probenecid	Aumento de los EA a nivel del SNC con probenecid.	Aumento de los EA con probenecid por aumento de los niveles de penciclovir Teóricamente, con fármacos metabolizados mediante la aldehído-oxidasa (aciclovir, ciclofosfamida, citalopram, quinina, metotrexato, nicotina, ziprasidona)	contraindicado con 5-fluorouracilo (incluyendo preparaciones tópicas), capecitabina, floxuridina, tegafur o flucitosina	Aumento de los EA con inmunosupresores, imipenem, zidovudina, didanosina, pirimetamina, probenecid y otros fármacos nefrotóxicos	Aumento de los EA con inmunosupresores, imipenem, zidovudina, didanosina, pirimetamina, probenecid y otros fármacos nefrotóxicos	Aumento de los EA con pentamidina, ciprofloxacino, imipenem ciclosporina y otros fármacos neurotóxicos	Evitar la administración con otros fármacos nefrotóxicos. Se administra junto con probenecid que inhibe la eliminación renal de muchos fármacos

CI50/90: concentración inhibitoria 50/90%; Cmax: concentración plasmática máxima; CMV: citomegalovirus; EA: efectos adversos; GI: gastrointestinal; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

\*Categorías seguridad embarazo (FDA): A: ausencia de riesgos para el feto; B: no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C: no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

**Tabla 2**Principales enfermedades víricas: dosificación de los antivirales en pacientes adultos con función renal normal (si insuficiencia renal, ver [tabla 3](#)).

Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
<b>Virus del Herpes Simple.</b> Herpes simple oro-labial primario. Tratamiento	Inmunocompetentes					En general no suele requerir tratamiento. En los casos más leves pueden emplearse los antivirales tópicos y en los más graves, los antivirales orales a las mismas dosis que para el tratamiento de las recurrencias (ver apartado correspondiente)
Herpes simple genital primario. Tratamiento	Inmunocompetentes	Aciclovir <sup>b,c</sup>	5 mg/kg c/8 h	i.v.	5–7 días	Todos los pacientes deben ser tratados y el tratamiento debe ser iniciado de forma temprana para obtener un resultado óptimo (primeras 48 h) No se recomiendan los preparados tópicos por su escasa efectividad.
		Aciclovir <sup>e</sup>	200 mg 5 veces al día (cada 4 h excepto noche) o 400 mg c/8 h (si malabsorción 400 mg 5 veces al día)	Oral	5 días, pudiéndose alargar dependiendo de la situación clínica. (en EEUU: 10 días, pudiéndose alargar si no se ha conseguido la curación)	
		Valaciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/12 h (en EEUU.: 1 g c/12 h)	Oral		En <b>mujeres embarazadas con herpes genital</b> , cuando se adquiere la infección durante el primer o segundo trimestre es preferible tratar con aciclovir oral o i.v. Si se adquiere después de la semana 34 de gestación y en los casos de herpes recurrente, debe considerarse la cesarea para reducir el riesgo de transmisión materno-fetal
		Famciclovir <sup>e</sup>	250 mg c/8 h	Oral		
Herpes mucocutáneo. Tratamiento	Pacientes inmunodeprimidos o enfermedad grave	Aciclovir <sup>b,c</sup>	250 mg/m <sup>2</sup> c/8 h o 5–10 mg/kg c/8 h (según NCCN hasta 12,5 mg/kg c/8 h si enfermedad diseminada) VIH: 5 mg/kg c/8 h	i.v.	7–14 días, o hasta curación de las lesiones en casos graves.	
		Aciclovir <sup>e</sup>	400 mg 5 veces al día VIH: 400 mg c/8 h ó 200 mg 5 veces al día.	Oral		
		Valaciclovir <sup>e</sup>	1 g c/6–8 h VIH: 1 g c/12 h	Oral		
		Famciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/12 h o 250 mg c/8 h (VIH: misma dosis)	Oral		

Encefalitis por VHS. Tratamiento		Aciclovir <sup>b,c</sup>	10–15 mg/kg c/8 h	i.v.	14–21 días	Duración mínima 14 días (se han descrito recaídas con tratamientos cortos)
Infecciones herpéticas oculares (VHS ó VVZ). Tratamiento		Aciclovir 3% pomada oftálmica	5 veces al día (cada 4 h excepto noche)	Tópica ocular	Hasta 3 días después de la curación	Interconsulta con oftalmólogo. Asociar con corticoides tópicos. La queratitis herpética puede requerir tratamiento sistémico
Sospecha de VHS resistente. Tratamiento		Foscarnet <sup>f</sup>	40 mg c/8 h o 60 mg c/12 h	i.v.	2–3 semanas o hasta curación	En algunos casos, puede emplazarse tratamiento tópico con foscarnet al 2,4% (fomentos de 20 min c/12 h) o cidofovir al 1% c/24 h (fórmula magistral) En caso de infección sistémica por un virus resistente a aciclovir y foscarnet, puede considerarse la administración de cidofovir intravenoso (excepto si encefalitis)
VHS labial recurrencias. Tratamiento	Inmunocompetentes	Aciclovir <sup>e</sup>	200–400 mg 5 veces al día (cada 4 h excepto noche)	Oral	5 días (hasta 10 días si episodio primario)	Los preparados tópicos tienen una efectividad modesta y se reservan a las afecciones leves y localizadas: aciclovir 5% cada 4 horas excepto noche durante 5 días o penciclovir 1% cada 2 horas excepto noche durante 4 días Es necesario iniciar el tratamiento de forma precoz, por lo que se recomienda que el paciente disponga de medicación en su domicilio
		Valaciclovir <sup>e</sup>	500 g c/12 h Pauta corta: 2 g c/12 h	Oral	5 días Pauta corta: 1 día (2 dosis)	
		Famciclovir <sup>e</sup>	1500 mg	Oral	dosis única	
VHS genital recurrencias. Tratamiento	Inmunocompetentes	Aciclovir <sup>e</sup>	200 mg 5 veces al día (cada 4 h excepto noche) o 400 mg c/8 h o 800 mg c/12 h	Oral	5 días	Iniciar tratamiento en fase prodromica o cuando aparezcan los primeros síntomas, por lo que se recomienda que el paciente disponga de medicación en su domicilio No se recomiendan los preparados tópicos por su escasa efectividad
		Valaciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/12 h	Oral	3–5 días (en un Ensayo Clínico no se observaron diferencias entre 3 y 5 días)	
		Famciclovir <sup>e</sup>	Según ficha técnica, 125 mg c/12 h (se han empleado dosis de 125 a 500 mg c/12 h) Pauta corta: 1 g c/12 h × 1 día	Oral	5 días  Pauta corta: 1 día	
Herpes mucocutáneo Recurrencias. Tratamiento	Pacientes inmunodeprimidos (en pacientes con infección por el VIH, se prefiere la terapia supresora)	Aciclovir <sup>e</sup>	200 mg 5 veces al día o 400 mg c/8 h.	Oral	7–10 días VIH: 14 días	Iniciar las primeras 48 h. La duración puede ser mayor en función de la resolución de los síntomas
		Aciclovir <sup>b,c</sup>	5 mg/kg c/8 h	i.v.		

Tabla 2 (continuación)

Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
		Valaciclovir <sup>e</sup>	1 g c/12 h	Oral		No hay datos sobre la efectividad y seguridad de las pautas cortas con famciclovir en pacientes inmunodeprimidos
		Famciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/12 h	Oral		
Herpes genital recurrente. Terapia supresora. (si aparecen más de 6 episodios/año, las recurrencias son graves o no presentan prodromos claros)	Inmunocompetentes	Aciclovir <sup>e</sup>	400 mg c/12 h Reducir dosis a lo largo del tiempo; en algunos pacientes es suficiente con 200 mg c/12-8 h	Oral	Hasta 6-12 meses	A los 6-12 meses, suspender tratamiento hasta que se produzcan 2 recurrencias en 6-12 meses  Si ≥10 recurrencias anuales, usar la misma pauta que para inmunodeprimidos  Es importante mantener una adecuada adherencia al tratamiento y que los intervalos entre dosis se mantengan estables (p. ej. en pautas c/12 h no dejar transcurrir más de 12 h) para que no se produzcan intervalos de tiempo con concentraciones bajas de fármaco
		Valaciclovir <sup>e</sup>	Si recurrencias frecuentes (≥10 episodios/año): 250 mg c/12 h (mas eficaz que 500 mg c/24 h en este subgrupo). (1 g c/24 h en EEUU) Si < 10 recurrencias/año: 500 mg c/24 h.	Oral		
		Famciclovir <sup>e</sup>	250 mg c/12 h	Oral		
	Inmunodeprimidos	Aciclovir <sup>e</sup>	400 mg c/8 h o 800 mg c/12 h	Oral		
		Valaciclovir <sup>e</sup>	VIH: misma pauta 500 mg/12 h (en VIH se han empleado también pautas de 1000 mg/24 h)	Oral		
		Famciclovir <sup>e</sup>	500 mg/12 h VIH: 250 mg c/12 h	Oral		
Herpes labial recurrente. Terapia supresora.	Inmunocompetentes	Aciclovir <sup>e</sup>	400 mg c/12 h	Oral	4 meses	
		Valaciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/24 h	Oral		
		Famciclovir <sup>e</sup>	250 mg c/12 h	Oral		
Profilaxis del herpes simple	Inmunodeprimidos: Sida					Profilaxis primaria: según el panel de expertos de GESIDA/PNS, la profilaxis primaria del VHS en pacientes con infección por el VIH no está indicada Ptofilaxis secundaria: en pacientes con recidivas frecuentes (> 6/año) o graves ver terapia supresora del herpes recurrente en pacientes inmunodeprimidos

Inmunodeprimidos (TPH, si donante o receptor seropositivos para VHS) (si se requiere profilaxis para CMV, ver apartado correspondiente: La profilaxis para CMV es activa frente a VHS y VVZ)	Aciclovir <sup>b,c,e</sup>	IV: 250 mg/m <sup>2</sup> /dosis c/12 h VO: 400 mg c/6 h o 800 mg/12 h	iv/ Oral	Desde el inicio del acondicionamiento hasta el implante o hasta resolución de la mucositis (como mínimo durante 30 días). Debe considerarse una mayor duración en pacientes sometidos a alo-TPH con EICH o reactivaciones frecuentes del VHS antes del trasplante	Estas pautas también podrían emplearse en pacientes con malabsorción intestinal Según el NCCN el riesgo es intermedio para el auto-TPH (se recomienda profilaxis solo en algunos pacientes con elevado riesgo de mucositis) y elevado para el alo-TPH (se recomienda profilaxis). En alo-TPH existe más experiencia con aciclovir y valaciclovir que con famciclovir
	Valaciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/8-12 h	Oral		
Inmunodeprimidos – TOS (La profilaxis para CMV es activa frente a VHS y VVZ)	Aciclovir <sup>e</sup>	200-400 mg c/8-12 h	Oral	Entre 30 y 90 días post-trasplante	
Inmunodeprimidos seropositivos para VHS: QT estándar en tumores sólidos (ver comentarios), leucemias agudas (inducción/consolidación) linfomas, mieloma múltiple, LLC, QT con análogos de purina (fludarabina, 2-Cda.), QT con alemtuzumab	Aciclovir <sup>e</sup>	400 mg c/6 h o 800 mg/12 h	Oral	Durante la neutropenia (ver comentarios)  En QT con alemtuzumab: como mínimo hasta 2 meses después de la administración (mantener hasta CD4 ≥ 200 cél./mm <sup>3</sup> )	Según el NCCN, en general en la QT estándar para tumores sólidos el riesgo es bajo y no requieren profilaxis a no ser que hayan presentado episodios previos de infección por el VHS
	Valaciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/8-12 h	Oral		Según el NCCN el riesgo es intermedio para pacientes sometidos a QT para el tratamiento de linfomas, mieloma múltiple, LLC o que reciban QT con dosis altas de corticoides o análogos de purina. En estos casos, puede considerarse la profilaxis. Si el paciente desarrolla una reactivación de la infección por el VHS que requiera tratamiento, se recomienda profilaxis en los episodios posteriores de neutropenia
	Famciclovir <sup>e</sup> (ver comentarios)	250 mg c/12 h	Oral		Según el NCCN el riesgo es elevado para pacientes sometidos a QT para leucemias agudas (inducción/consolidación) y en caso de QT con alemtuzumab, por lo que debe realizarse profilaxis para VHS Famciclovir: ausencia de datos en pacientes oncológicos (NCCN)

Tabla 2 (continuación)

Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
Varicela y herpes zoster Tratamiento de la varicela	En pacientes inmunocompetentes si no nuevas vesículas en las 24-48 h anteriores ni criterios de gravedad	Sólo tratamiento sintomático y observación por si aparecieran criterios de gravedad.				
	Intravenoso si: a) gestación > 36/40 semanas o riesgo de parto prematuro o con criterios de gravedad. b) infección grave c) pacientes inmunodeprimidos	Aciclovir <sup>b,c</sup>	10 mg/kg c/8 h o 500 mg/m <sup>2</sup> c/8 h  En caso de infección grave, se han utilizado hasta 15 mg/kg c/8 h	i.v.	7-10 días. Puede requerir tratamiento más prolongado en función de la sintomatología	<b>Varicela durante el embarazo:</b> el fármaco de elección es aciclovir 10-15 mg/kg c/8 h IV, seguido de aciclovir oral 800 mg 5 veces al día x7- 10días <b>Necrosis de la retina:</b> considerar aciclovir 10-15 mg/kg c/8 h IV x10-14 días, seguido de valaciclovir 1 g c/8 h oral x4-6 semanas <b>Necrosis retiniana externa rápidamente progresiva en pacientes con infección por el VIH:</b> emplear combinaciones de aciclovir o ganciclovir intravenoso con foscarnet. En algunos casos, puede considerarse también tratamiento intravítreo.
	Oral si no se cumplen los criterios para terapia intravenosa y han aparecido nuevas vesículas en las últimas 24-48 h. Embarazo: ver comentarios	Aciclovir <sup>e</sup>	800 mg c/4 h excepto noche (también se han utilizado pautas de c/6 h)	Oral	5-7 días  Casos graves o pacientes inmunodeprimidos: 7-14 días	Idealmente, iniciar dentro de las primeras 24 h de la aparición de la erupción. Dado que es difícil, en general se considera un periodo de 24-48 h
		Valaciclovir <sup>e</sup>	1 g c/8-12 h Casos graves o pacientes inmunodeprimidos: 1 g c/8 h			En el <b>embarazo</b> , si gestación < 36/40 semanas sin riesgo de parto prematuro ni criterios de gravedad es de elección el aciclovir oral
Famciclovir <sup>e</sup>		500 mg c/8 h			Por vía oral y en ausencia de embarazo se prefieren valaciclovir y famciclovir por su mejor biodisponibilidad en comparación con aciclovir	
Tratamiento del herpes zóster	Inmunocompetentes	Aciclovir <sup>b,c</sup>	5 mg/kg c/8 h	i.v.	5-7 días	Se recomienda iniciar el tratamiento en las primeras 72 h. Iniciar después de 72 h en algunos casos (nuevas vesículas tras 7 días de tratamiento, ≥ 50 años, dolor intenso o síntomas neurológicos, afectación ocular o visceral-encefalitis, neumonitis)

Aciclovir <sup>e</sup>	800 mg 5 veces al día (cada 4 horas excepto noche) (en EE.UU. 500 mg c/8 h)	Oral	7 días	<p>Con una duración mayor de 7 días parece que se obtiene un beneficio mínimo. Considerar duración superior en algunos casos (nuevas vesículas tras 7 días de tratamiento, complicaciones cutáneas, motoras, oculares o neurológicas)</p> <p>Por vía oral en pacientes no embarazadas se prefieren valaciclovir y famciclovir por su mejor biodisponibilidad)</p> <p>El uso de <b>corticoides</b> (siempre junto con antiviricos) reduce el dolor agudo inicial (prednisona 60 mg/día x7 días, seguido de 30 mg/día x7 días y 15 mg/día x7 días), pero no hay evidencia de que reduzca la neuralgia postherpética. Se puede considerar en caso de parálisis facial, afectación oftálmica o paciente anciano con dolor intenso inicial. No hay datos sobre su empleo en pacientes con infección por el VIH, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (Gesida no recomienda el uso de corticoides en herpes zoster localizado)</p>
Valaciclovir <sup>e</sup>	1 g c/8 h	Oral	7 días	
Famciclovir <sup>e</sup>	250 mg c/8 h o 750 mg c/24 h (500 mg c/8 h en EEUU)	Oral	7 días	
Brivudina	125 mg/24 h	Oral	7 días (no debe administrarse más de un ciclo de brivudina)	
				<p><b>Brivudina</b> no debe administrarse conjuntamente con 5-fluorouracilo (incluyendo preparados tópicos y profármacos)</p> <p>Si <b>afectación oftálmica</b>, interconsulta con un oftalmólogo. No se recomienda el uso tópico de antiviricos por falta de efectividad</p>

Tabla 2 (continuación)

Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios	
Tratamiento del herpes zóster	Pacientes inmunodeprimidos (enfermedades linfoproliferativas, trasplantados, VIH, tratamiento con corticoides). Ver comentarios	Aciclovir <sup>b,c</sup>	10 mg/kg c/8 h o 500 mg/m <sup>2</sup> /dosis c/8 h (según NCCN hasta 12,5 mg/kg c/8 h si enfermedad diseminada)	i.v.	7 días	Puede requerir se tratamiento más prolongado (hasta resolución de las lesiones en zoster diseminado o con afectación visceral o VIH con necrosis retiniana)	Utilizar aciclovir intravenoso en caso de inmunodepresión grave (sometidos a TPH dentro de los 4 primeros meses post-TPH, TPH con enfermedad del injerto contra el huésped moderada-grave o pacientes trasplantados sometidos a terapia inmunodepresora agresiva), pacientes con sospecha de diseminación visceral (encefalitis, neumonitis) zoster oftálmico <b>Encefalitis:</b> considerar terapia coadyuvante con corticoides. Como alternativa a aciclovir puede emplearse ganciclovir. No se recomienda el uso de cidofovir debido a su escasa penetración en el SNC. <b>Necrosis retiniana rápidamente progresiva en VIH:</b> considerar asociación de aciclovir 10 mg c/8 h I.V. + foscarnet <sup>f</sup> 60 mg/kg c/8 h I.V. Otras opciones: ganciclovir <sup>g</sup> 5 mg/kg c/12 h + foscarnet <sup>f</sup> 60 mg/kg c/8 h I.V. ó cidofovir <sup>j</sup> (± antivíricos intravítreos). Duración óptima de tratamiento no claramente establecida
		Aciclovir <sup>e</sup>	800 mg 5 veces al día VIH: 800 mg c/6 h	Oral	7–10 días, o hasta resolución de las lesiones en casos graves	En pacientes menos inmunodeprimidos o los gravemente inmunodeprimidos tras el tratamiento intravenoso, puede valorarse terapia oral Brivudina, debido al riesgo de interacción grave/mortal con 5-fluorouracilo, no se recomienda en pacientes inmunodeprimidos	
		Valaciclovir <sup>e</sup>	1 g c/8 h	Oral		En los pacientes con infección por el VIH, debido al riesgo de recaída, debe mantenerse el tratamiento hasta la curación de las lesiones (habitualmente más de los 7–10 días habituales). En estos pacientes no se recomienda el tratamiento con corticoides.	
		Famciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/8 h	Oral			

Sospecha de resistencia VVZ. Tratamiento		Foscarnet <sup>f</sup>	40 mg c/8 h o 60 mg c/12 h	i.v.	2-3 semanas o hasta curación	Foscarnet <sup>f</sup> : evitar en insuf renal moderada a grave. Reducir dosis en caso de IR leve. (Tabla 3) Asegurar hidratación adecuada y monitorizar función renal y electrolitos
		Ganciclovir <sup>g</sup> +Foscarnet <sup>f</sup>	Ganciclovir: 5 mg/kg c/12 h Foscarnet: 60 mg/kg c/8 h	i.v.		
Profilaxis VVZ	Pacientes inmunodeprimidos - TPH, si donante o receptor seropositivos para VVZ) (si se requiere profilaxis para CMV, ver apartado correspondiente)	Aciclovir <sup>b,c,e</sup>	250 mg/m <sup>2</sup> c/12 h	i.v.	No existe unanimidad. Algunos grupos realizan profilaxis desde inicio del acondicionamiento y durante 30 días	Ver también profilaxis CMV en TPH
			400 mg c/6 h o 800 mg/12 h	Oral		Algunos grupos no realizan la profilaxis con aciclovir para el VVZ debido al largo periodo de riesgo.
		Valaciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/8-12 h	Oral	En el alo-TPH, el NCCN recomienda mantener la profilaxis hasta el 1.º año post-TPH y considerar un periodo mayor en los pacientes que continúen recibiendo terapia inmunodepresora. Según NCCN la profilaxis puede considerarse en auto-TPH	Algunos grupos emplean la <b>vacunación</b> pre-trasplante dado que contiene virus atenuados.
						<b>Profilaxis post-exposición</b> tras contactos de riesgo en pacientes seronegativos: inmunoglobulina específica (Varitect <sup>®</sup> ) 1 ml (25 UI)/kg o inmunoglobulina inespecífica IV (Flebogamma <sup>®</sup> y Endobulin <sup>®</sup> , entre otras) 100-200 mg/kg (en algunos lugares se emplean dosis mayores, hasta 400 mg/kg). <sup>m</sup> Administrar dentro de las 96 h (preferiblemente 48 h) posteriores al contacto. No es necesario administrarla si el paciente ha recibido inmunoglobulinas inespecíficas IV en las 3 semanas previas a la exposición Contacto de riesgo: contacto de más de 15 minutos en la misma habitación o 5 minutos en una conversación cara a cara con un paciente afecto de varicela susceptible de transmitir la enfermedad (desde 48 h antes de la aparición del exantema cutáneo hasta la formación de costras en las lesiones) o bien el contacto con un paciente afecto de herpes zoster diseminado o con lesiones cutáneas activas (úlceras y vesículas)

Tabla 2 (continuación)

Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
Profilaxis VVZ	Inmunodeprimidos-TOS (si se requiere profilaxis para CMV, ver apartado correspondiente: La profilaxis para CMV es activa frente a VHS y VVZ)	Aciclovir <sup>e</sup>	200-400 mg c/8-12 h	Oral	Entre 30 y 90 días post-trasplante	Vacunación con la cepa atenuada como mínimo de 4 a 6 semanas antes del trasplante (contraindicada en el postrasplante). Deben vacunarse también las personas que convivan con estos pacientes y sean susceptibles. <b>Profilaxis postexposición</b> tras contactos de riesgo en pacientes seronegativos: inmunoglobulina específica (Varitect <sup>®</sup> ) 1 ml (25 UI)/kg o inmunoglobulina inespecífica I.V. (Flebogamma <sup>®</sup> y Endobulin <sup>®</sup> , entre otras) 100-200 mg/kg (en algunos lugares se emplean dosis mayores, hasta 400 mg/kg) <sup>m</sup> . Administrar dentro de las 96 h (preferiblemente 48 h) posteriores al contacto. Contacto de riesgo: contacto de más de 15 minutos en la misma habitación o 5 minutos en una conversación cara a cara con un paciente afecto de varicela susceptible de transmitir la enfermedad (desde 48 h antes de la aparición del exantema cutáneo hasta la formación de costras en las lesiones) o bien el contacto con un paciente afecto de herpes zoster diseminado o con lesiones cutáneas activas (úlceras y vesículas). Según en NCCN el riesgo es elevado para la QT con alemtuzumab y se recomienda realizar profilaxis. El riesgo es intermedio para QT en linfomas, mieloma múltiple, LLC, QT con análogos de purina (fludarabina, 2-Cda.), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) y bortezomib. En estos casos la profilaxis puede considerarse Famiciclovir: ausencia de datos en pacientes oncológicos (NCCN).
	Inmunodeprimidos seropositivos para VVZ: QT en linfomas, mieloma múltiple, LLC, QT con análogos de purina (fludarabina, 2-Cda.), QT con alemtuzumab	Aciclovir <sup>b,c,e</sup>	250 mg/m <sup>2</sup> c/12 h	i.v.	Durante la neutropenia	
			400 mg c/6 h o 800 mg/12 h	Oral	En QT con alemtuzumab, el NCCN recomienda como mínimo hasta 2 meses después de la administración (mantener hasta CD4 ≥ 200 cél/mm <sup>3</sup> )	
		Valaciclovir <sup>e</sup>	500 mg c/8-12 h	Oral		
	Famiciclovir <sup>e</sup> (ver comentarios)	250 mg c/12 h	Oral			

	Pacientes inmunodeprimidos - VIH Pacientes susceptibles a VVZ que han tenido un contacto de riesgo (ver comentarios)	1. <sup>a</sup> opción: Inmunoglobulina anti-VVZ i.m. dentro de las 96 h posteriores al contacto	1 ml (25 UI)/kg	i.v.		<p><b>Profilaxis post-exposición</b> tras contactos de riesgo en pacientes seronegativos: inmunoglobulina específica (Varitect<sup>®</sup>) 1 ml (25 UI)/kg o inmunoglobulina inespecífica IV (Flebogamma<sup>®</sup> y Endobulin<sup>®</sup>, entre otras) 100–200 mg/kg (en algunos lugares se emplean dosis mayores, hasta 400 mg/kg)<sup>m</sup> Administrar dentro de las 96 h (preferiblemente 48 h) posteriores al contacto No debe emplearse la vacuna en pacientes con infección por el VIH muy inmunodeprimidos, dado que contiene virus atenuados. Sí deben vacunarse las personas que convivan con estos pacientes y sean susceptibles</p> <p>Contacto de riesgo: contacto de más de 15 minutos en la misma habitación o 5 minutos en una conversación cara a cara con un paciente afecto de varicela susceptible de transmitir la enfermedad (desde 48 h antes de la aparición del exantema cutáneo hasta la formación de costras en las lesiones) o bien el contacto con un paciente afecto de herpes zoster diseminado o con lesiones cutáneas activas (úlceras y vesículas)</p>
		2. <sup>a</sup> opción: Aciclovir <sup>e</sup>	800 mg 5 veces al día	Oral	7 días	
<p><i>Citomegalovirus</i> Enfermedad aguda por CMV, incluyendo retinitis, neumonitis, colitis esofagitis, y otras afectaciones viscerales o infecciones sistémicas graves. Tratamiento</p>	De elección:	Ganciclovir <sup>g</sup>	<p><b>Inducción:</b> 5 mg/kg c/12 h <b>Mantenimiento:</b> 5 mg/kg/día 7 días por semana o 6 mg/kg/día 5 días por semana</p>	i.v.	<p><b>Inducción: VIH-retinitis:</b> 2–3 semanas</p> <p><b>Inducción: neumonitis, colitis o esofagitis:</b> 3–6 semanas o hasta resolución de los síntomas <b>Después pauta de mantenimiento</b> (duración variable: 4 semanas en neumonitis; según recuento de CD4 en VIH)</p>	<p>Monitorizar función renal y electrolitos En <b>retinitis</b>, junto con implantes oculares de ganciclovir</p> <p>El panel de expertos de GESITRA-SEIMC y RESITRA recomienda en caso de <b>neumonía por CMV</b> en pacientes sometidos a TPH, asociar ganciclovir I.V. a dosis altas de inmunoglobulina inespecífica intravenosa 500 mg/kg<sup>m</sup> a días alternos (en total 7–10 dosis), seguido de 500 mg/kg por semana otras 4 semanas (junto con terapia de mantenimiento con ganciclovir). En cambio, no se recomienda para otro tipo de infecciones por CMV</p>

Tabla 2 (continuación)

Indicación	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
					En <b>enfermedad gastrointestinal</b> por CMV la utilidad de una pauta de mantenimiento no ha sido establecida. Considerar si enfermedad grave o recaída. <b>VIH:</b> mantener pauta de mantenimiento hasta CD4 > 200/μl durante al menos 6 meses y, en algunos casos, puede considerarse la suspensión entre 100 y 200/μl.
	Valganciclovir <sup>h</sup> (en investigación para la indicación de tratamiento en pacientes trasplantados, farmacocinética favorable)	<b>Inducción:</b> 900 mg c/ 12 h  <b>Mantenimiento:</b> 900 mg c/24 h	Oral	<b>Inducción:</b> <b>Retinitis:</b> 2–3 semanas <b>Colitis o esofagitis:</b> 3–6 semanas o hasta resolución de los síntomas  <b>Después pauta de mantenimiento</b>	Dado que se considera potencialmente teratogeno y carcinógeno, se recomienda especial precaución para los cuidadores que manipulen los comprimidos: manipular con guantes (evitar el contacto directo de comprimidos rotos o triturados con piel y mucosas. En caso de producirse lavar abundantemente) En <b>retinitis</b> , junto con implantes oculares de ganciclovir En <b>enfermedad gastrointestinal</b> no emplear si los síntomas son suficientemente graves como para impedir su absorción En <b>enfermedad gastrointestinal</b> la utilidad de una pauta de mantenimiento no ha sido establecida. Considerar si enfermedad grave o recaída
	Ganciclovir implantes intravítreos para retinitis por CMV	1 implante de 4,5 mg (asociado a terapia sistémica)	Intravítreo	Un implante dura de 5 a 8 meses. Sustituir cuando se aprecie progresión de la retinitis	Utilizar los implantes intravítreos en combinación con valganciclovir <sup>h</sup> 900 mg c/24 h para evitar la infección del ojo contralateral
Alternativas:	Foscarnet <sup>f</sup> (activo frente a cepas resistentes a ganciclovir)	<b>Retinitis: Inducción:</b> 60 mg/kg c/8 h o 90 mg/kg c/12 h <b>Infecciones extraoculares:</b> 90 mg/kg c/12 h	i.v.	<b>Inducción:</b> <b>Retinitis:</b> 2–3 semanas <b>Neumonitis, colitis o esofagitis:</b> 3–6 semanas o hasta resolución de los síntomas	Valorar foscarnet en pacientes con clínica o viremia persistentes a pesar de tratamiento con ganciclovir o valganciclovir, aparición de sintomatología en paciente bajo profilaxis de larga duración con ganciclovir o valganciclovir y en pacientes con leucopenia grave que no puedan recibir ganciclovir El panel de expertos de GESITRA-SEIMC y RESITRA recomienda en caso de <b>neumonía por CMV en</b>

**Después pauta de mantenimiento:** entre 90 y 120 mg/kg c/24 h (ver también profilaxis secundaria de la retinitis por CMV en pacientes con infección por el VIH)

**Cepa resistente:** mínimo 3 semanas

**Después pauta de mantenimiento** (duración variable: como mínimo 2 semanas; en neumonitis 4 semanas; en VIH según recuento de CD4)

pacientes sometidos a TPH, asociar ganciclovir I.V. a dosis altas de inmunoglobulina inespecífica intravenosa 500 mg/kg<sup>m</sup> a días alternos (en total 7-10 dosis), seguido de 500 mg/kg por semana otras 4 semanas (junto con terapia de mantenimiento). En cambio, no se recomienda para otro tipo de infecciones por CMV

En **enfermedad gastrointestinal** por CMV la utilidad de una pauta de mantenimiento no ha sido establecida. Considerar si enfermedad grave o recaída.

En cepas resistentes puede emplearse foscarnet en combinación con ganciclovir. Esta asociación ha demostrado *sinergia in vitro* y clínicamente ha sido de utilidad en algunos casos de resistencia a ganciclovir. No debe combinarse foscarnet con cidofovir, debido al riesgo de nefrotoxicidad grave  
**VIH:** mantener pauta de mantenimiento hasta CD4 > 200/μL durante al menos 6 meses y, en algunos casos, puede considerarse la suspensión entre 100 y 200/μL.

Ganciclovir <sup>g</sup> +Foscarnet <sup>f</sup> (en cepas con resistencia a ganciclovir ó pacientes con afectación neurológica)	Ganciclovir: 5 mg/kg c/12 h Foscarnet: 60 mg/kg c/8 h	i.v.
---	--	------

Indicación	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
<i>Citomegalovirus</i> Enfermedad aguda por CMV	Alternativas Cidofovir <sup>l</sup> (activo frente a cepas resistentes a ganciclovir; alternativa de segunda línea debido a su toxicidad)	<b>Inducción:</b> 5 mg/kg una vez por semana (junto con probenecid).  <b>Mantenimiento:</b> 5 mg/kg	i.v.	<b>Inducción:</b> 2 semanas  <b>Después pauta de mantenimiento</b> cada 2 semanas	Iniciar cidofovir solo si Cr ≤ 1.5 mg/dL (ClCr > 55 mL/min) y proteinuria < 100 mg/dL (< 2 cruces)  Hidratar previamente (> 1 L de suero fisiológico; si es posible, 1L antes en 1 h y 1L durante o inmediatamente después en 1-3 h) y administrar probenecid 2 g oral (con alimentos) 3 h antes y 1 g a las 2 h y 8 h después de finalizar la infusión. Monitorizar función renal y electrolitos. Si aumento de Cr en 0,3 - 0,4 mg/dL por encima del valor basal, reducir dosis a 3 mg/kg. Suspender si el aumento Cr

Tabla 2 (continuación)

Indicación	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios	
					es $\geq$ 0,5 mg/dL o proteinuria $\geq$ 3 cruces Cidofovir puede ser útil en CMV resistente a ganciclovir y foscarnet, pero la alta resistencia a ganciclovir por alteraciones en el gen de la polimerasa se asocia a resistencia cruzada a cidofovir	
	Fomivirsén <sup>9</sup> (en retinitis)	<b>Inducción:</b> 330 mcg c/2 semanas <b>Mantenimiento:</b> 330 mcg cada mes.	Intravítreo	Un total de 2 administraciones.  <b>Después pauta de mantenimiento</b>	Formivirsén es activo frente a CMV resistentes a ganciclovir, foscarnet o cidofovir. Monitorizar campos visuales y presión intraocular.	
Encefalitis ó poliradiculitis por CMV. Tratamiento	De elección:	Ganciclovir <sup>g</sup> +Foscarnet <sup>f</sup>	Ganciclovir: 5 mg/kg c/12 h Foscarnet: 60 mg/kg c/8 h	i.v.	Hasta mejoría de los síntomas	No se recomienda el uso de cidofovir debido a su escasa penetración en el SNC.
Tratamiento anticipado ("preemptive")	De elección	Ganciclovir <sup>g</sup>	<b>Inducción:</b> 5 mg/kg c/12 h <b>Mantenimiento:</b> 6 mg/kg/día 5 días a la semana ó 5 mg/kg/día 7 días a la semana	i.v.	<b>TPH:</b> inducción 2 semanas (si antigenemia persistente alargar 2 semanas más); si la antigenemia o PCR no se negativizan durante la inducción, se puede continuar con dosis de mantenimiento hasta negativización o hasta el día +100 post-trasplante (algunos centros no realizan mantenimiento; en su lugar, si aparecen nuevas determinaciones positivas se vuelve a tratar)	Monitorizar función renal y electrolitos  Monitorizar recuento de neutrófilos como mínimo una vez por semana. Si descienden entre 750 y 1000/ $\mu$ L intentar mantener ganciclovir junto con G-CSF. Suspender ganciclovir si recuento de neutrófilos < 750/ $\mu$ L 2 días consecutivos. Reiniciar si recuento de neutrófilos > 1000/ $\mu$ L 2 días consecutivos. Ganciclovir no debe administrarse si el recuento de plaquetas es < 250.000/ $\mu$ L. Empleado en tratamiento anticipado, valganciclovir ha demostrado una buena biodisponibilidad incluso en pacientes con EICH intestinal de grados I y II Un aumento de la antigenemia o PCR durante la primera semana no indican fracaso del tratamiento. Sí pueden indicarlo a partir de la segunda semana. Si la antigenemia/PCR se negativizan durante la inducción, se puede dar el tratamiento por finalizado, aunque algunos centros prolongan el tratamiento 1 o 2 semanas más. Si no se
En TPH (alo-TPH de bajo riesgo siempre que pueda cumplirse el protocolo de monitorización virológica, si no, emplear profilaxis-; TPH autólogo de elevado riesgo). En el TPH autólogo de bajo riesgo no está indicada la prevención de CMV		Valganciclovir <sup>h</sup> (en investigación para la indicación de tratamiento en pacientes trasplantados, farmacocinética favorable)	<b>Inducción:</b> 900 mg c/12 h <b>Mantenimiento:</b> 900 mg c/24 h	Oral		
Monitorizar antigenemia en sangre al menos semanalmente desde el postrasplante (días 0-10) hasta al menos el día +100. El NCCN recomienda mantener la vigilancia hasta los 6 meses después de un alo-TPH						
En algunas situaciones se requiere un tiempo mayor (EICH grave, reactivación de la infección por CMV, alo-TPH de donante no emparentado o HLA no idéntico, y en los mini-alo-TPH). En general, mientras persista la inmunodepresión. (ver						

protocolos específicos de cada centro)

negativizan, se puede indicar la continuación del tratamiento con una dosis de mantenimiento  
No se recomienda el tratamiento combinado con ganciclovir y foscarnet a mitad de dosis en el tratamiento anticipado

Alternativa de 1ª línea

Foscarnet<sup>f</sup>

**Inducción:** 60 mg/kg c/12 h  
**Mantenimiento** 90 mg/kg 5 días por semana

i.v.

**TPH:** inducción 2 semanas (si antigenemia persistente alargar 2 semanas más); mantenimiento hasta al menos el día +100 (algunos centros no realizan mantenimiento; en su lugar, si aparecen nuevas determinaciones positivas se vuelve a tratar)

Foscarnet ha demostrado una eficacia similar a ganciclovir. Ambos se diferencian en su perfil de toxicidad. Evitar foscarnet en insuf renal moderada a grave. Reducir dosis en caso de IR leve Asegurar hidratación adecuada y monitorizar función renal y electrolitos  
Un aumento de la antigenemia o PCR durante la primera semana no indican fracaso del tratamiento. Si pueden indicarlo a partir de la segunda semana Si la antigenemia/PCR se negativizan durante la inducción, se puede dar el tratamiento por finalizado, aunque algunos centros prolongan el tratamiento 1 o 2 semanas más. Si no se negativizan, se puede indicar la continuación del tratamiento con una dosis de mantenimiento.  
No se recomienda el tratamiento combinado con ganciclovir y foscarnet a mitad de dosis en el tratamiento anticipado

Indicación		Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
Tratamiento anticipado ("preemptive")	De segunda línea	Cidofovir <sup>j</sup>	<b>Inducción:</b> 3 mg/kg <b>Mantenimiento:</b> 3 mg/kg		<b>Inducción:</b> una vez/semana x 2 dosis en total, seguido de <b>mantenimiento</b> cada 2 semanas	Iniciar solo si Cr ≤ 1.5 mg/dL (ClCr > 55 mL/min) y proteinuria < 100 mg/dL ( < 2 cruces) Hidratar previamente ( > 1 L SF; si es posible, 1L antes en 1 h y 1L durante o inmediatamente después en 1-3 h) y administrar probenecid 2 g oral (con alimentos) 3 h antes y 1 g a las 2 h y 8 h después de finalizar la infusión. Monitorizar función renal y electrolitos. Suspender si el aumento Cr es ≥ 0.5 mg/dL por encima del valor basal o proteinuria ≥ 3 cruces

Tabla 2 (continuación)

Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
Tratamiento anticipado en el trasplante de órgano sólido (TOS)		Ganciclovir <sup>g</sup>	5 mg/kg c/12 h	i.v.	En general 14 días y monitorización posterior	En pacientes sometidos a <b>TOS cardíaco</b> con enfermedad por CMV recidivante, descartar hipogammaglobulinemia. El panel de expertos de GESITRA-SEIMC y RESITRA recomienda en caso de <b>neumonía por CMV</b> en pacientes sometidos a TPH, asociar ganciclovir I.V. a dosis altas de inmunoglobulina inespecífica intravenosa 500 mg/kg <sup>m</sup> a días alternos (en total 7–10 dosis), seguido de 500 mg/kg por semana otras 4 semanas (junto con terapia de mantenimiento con ganciclovir). En cambio, no se recomienda para otro tipo de infecciones por CMV
De <b>riñón, corazón e hígado</b> , si receptor+para CMV		Valganciclovir <sup>h</sup> (en investigación para la indicación de tratamiento en pacientes trasplantados, farmacocinética favorable)	900 mg c/12 h	Oral	El inicio del seguimiento y duración del mismo dependerán del órgano trasplantado	Adicionalmente, en <b>TOS intestinal</b> es especialmente importante la monitorización periódica del VEB mediante PCR cuantitativa. Ante evidencia de replicación de CMV o VEB, administrar ganciclovir <sup>g</sup> IV 5 mg/kg c/12 h o valganciclovir <sup>h</sup> oral 900 mg c/12 h hasta negativización. Empleado en tratamiento anticipado, valganciclovir ha demostrado una buena biodisponibilidad incluso en pacientes con EICH intestinal de grados I y II
De <b>pulmón</b> en todos los casos, después de la profilaxis durante los 3 primeros meses					En el TOS de pulmón e intestino la monitorización debería ser semanal al menos hasta el 6.º mes y posteriormente en cada visita hasta el 2.º año postrasplante En QT con alemtuzumab: como mínimo hasta 2 meses después de la administración (mantener hasta CD4 ≥ 100 cél./mm <sup>3</sup> ).	
<b>Renopancreático</b> después de la profilaxis (a las 3 semanas si R+ o a los 3 meses si D+/R-)						
<b>Intestinal</b> , después de la profilaxis (a partir del 3.º mes en R+y a partir del 6.º mes en D+/R- o tratamiento con anticuerpos antitímocíticos)						
Cada tipo de trasplante tiene un punto de corte para la antigenemia en el cual iniciar tratamiento (ver protocolos específicos de cada centro)						
Tratamiento anticipado en la QT con alemtuzumab						
Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
Profilaxis CMV (cuando donante o el receptor presenten serología positiva; en caso de donante y receptor seronegativos, evitar la exposición a CMV (medidas higiénicas, uso de preservativo y administración de hemoderivados negativos para CMV o filtros adecuados)	<b>TPH:</b> cuando no sea posible cumplir el protocolo de monitorización virológica que requiere el tratamiento anticipado o cuando se trate de un alo-TPH de alto riesgo.	Ganciclovir <sup>g</sup>	5 mg/kg c/12 h x 5 días, seguido de 5 mg/kg c/24 h	i.v.	Inciar en el prendimiento del injero y mantener hasta el día +100 (posteriormente se puede continuar con terapia anticipada mientras persista la inmunodepresión).También puede emplearse un curso breve pretrasplante	

	Valganciclovir <sup>h</sup> (indicación en investigación)	900 mg c/12 h x 5 días, seguido de 900 mg c/24 h	Oral		Administrar con alimentos  Dado que se considera potencialmente teratógico y carcinógeno, se recomienda especial precaución para los cuidadores que manipulen los comprimidos: manipular con guantes (evitar el contacto directo de comprimidos rotos o triturados con piel y mucosas. En caso de producirse lavar abundantemente)
	Foscarnet <sup>f</sup>	90 mg/kg c/12 h x 5 días, seguidos de 90 mg/kg/día 3 días por semana. (según NCCN: 60 mg/kg c/8-12 h x 7 días, seguido de 90-120 mg/kg c/24 h)	i.v.	Iniciar en el preñimiento y mantener hasta el día +100  Después de la profilaxis, continuar con terapia anticipada.	
	Aciclovir <sup>b,c,e</sup>	500 mg/m <sup>2</sup> IV c/8 h del día -5 al +30 ± 800 mg VO c/5-6 h	i.v./Oral	Iniciar en el preñimiento y mantener hasta el día +30 (o hasta +120-180)	Aciclovir y valaciclovir son alternativas aceptables para evitar la toxicidad de ganciclovir, valganciclovir o foscarnet en profilaxis prolongadas. Sin embargo, dado que su eficacia frente a CMV es modesta, han de emplearse siempre bajo elevada supervisión y tratamiento anticipado de la infección por CMV con ganciclovir, valganciclovir o foscarnet
	Valaciclovir <sup>e</sup>	1 g c/6 h (2 g c/6 h según NCCN)	Oral	Iniciar en el preñimiento y mantener hasta el día +30 (o hasta +120-180)	
Profilaxis primaria	Ganciclovir <sup>g</sup>	5 mg/kg c/24 h TOS riñón, corazón e hígado	i.v.	TOS riñón, corazón e hígado: iniciar tan pronto como sea posible después del TOS y mantener habitualmente hasta 3 meses posttrasplante (en pacientes de alto riesgo puede ser necesario un tratamiento más prolongado)	En el TOS renal, diferir la profilaxis hasta que el aclaramiento de creatinina sea > 10 ml/min, dada la eliminación renal de estos fármacos. Ver ajustes de dosis en tabla 3
<b>TOS de riñón, corazón e hígado:</b> en situaciones de elevado riesgo: donante +/- receptor -; uso de anticuerpos antilinfocitarios (globulinas antilinfocíticas o antitimocíticas o anticuerpos monoclonales OKT3)	Valganciclovir <sup>h</sup>	900 mg c/24 h	Oral		
	Valaciclovir <sup>e</sup> (solo hay estudios en TOS renal)	2 g c/6 h	Oral		

Tabla 2 (continuación)

Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
Profilaxis CMV	Profilaxis primaria <b>TOS de pulmón:</b> en todos los pacientes	Ganciclovir <sup>g</sup> Valganciclovir <sup>h</sup>	Ganciclovir 5 mg/kg c/12 h hasta tolerancia oral, seguido de valganciclovir 900 mg c/24 h	i.v./Oral	Hasta el 3.º mes	El uso de gammaglobulina anti-CMV siempre en asociación con ganciclovir I.V. puede constituir un beneficio en pacientes de elevado riesgo
	Profilaxis primaria <b>TOS renopáncreático:</b> en todos los pacientes	Ganciclovir <sup>g</sup> Valganciclovir <sup>h</sup>	Ganciclovir 5 mg/kg c/12 h o valganciclovir 900 mg c/12 h	iv / Oral iv / Oral	Durante las primeras 3 semanas. Después pasar a terapia anticipada si R+ o mantener profilaxis con valganciclovir <sup>h</sup> 900 mg c/24 h hasta completar 3 meses en D+/R- o en pacientes que hayan recibido más de 3 días de ATG u OKT3 (después continuar con terapia anticipada)	
	Profilaxis primaria <b>TOS intestinal:</b> en todos los pacientes	Ganciclovir <sup>g</sup> Valganciclovir <sup>h</sup>	Ganciclovir 5 mg/kg c/12 h durante las 2–3 primeras semanas, seguido de valganciclovir <sup>h</sup> 900 mg c/24 h hasta completar 3 meses			Durante 3 meses. En D+/R- o en pacientes que hayan recibido anticuerpos antitímocíticos, mantener la profilaxis hasta el mes +6
Indicación	Grupo de población	Fármaco	Dosis	Vía	Duración	Comentarios
Profilaxis CMV	VIH-profilaxis primaria Pacientes con CD4 ≤ 50/μL y serología positiva a CMV En pacientes con serología negativa, evitar la exposición a CMV (medidas higiénicas, uso de preservativo y administración de hemoderivados negativos para CMV o filtros adecuados)	1.ª opción: TARGA  2.ª opción: valganciclovir <sup>h</sup>	900 mg c/24 h	Oral		Panel de expertos de GESIDA y PNS recomiendan como 1.ª opción TARGA con revisiones oftalmológicas periódicas –con o sin determinación de CMV en sangre por PCR– para detectar precozmente la enfermedad durante 3–4 meses después del inicio del TARGA (en caso de positividad valorar tratamiento anticipado con valganciclovir) (ver apartado CMV-tratamiento anticipado). Sin embargo, en caso de enfermedad del SNC por CMV, algunos expertos recomiendan demorar el inicio del TARGA hasta mejoría de la sintomatología neurológica por temor a la reacción inflamatoria asociada a la reconstitución inmunológica
	VIH-profilaxis secundaria (terapia de mantenimiento) Pacientes con retinitis por CMV en remisión tras un ciclo de inducción	1.ª opción: Valganciclovir <sup>h</sup>	900 mg/24 h	Oral		VIH: aunque se desconoce la cifra de CD4 a partir de la cual parece seguro suspender la profilaxis, parece razonable hacerlo en pacientes con retinitis por CMV inactiva con CD4 > 200/μl durante al menos 6 meses y, en algunos casos, puede considerarse entre 100 y 200/μl

Alternativa: Ganciclovir <sup>e</sup>	5 mg/kg c/24 h 7 días por semana o 6 mg/kg c/24 h 5 días por semana o 10 mg/kg 3 días por semana	i.v.
Alternativa: Ganciclovir implantes intravítreos	1 implante de 4,5 mg c/6-9 meses (asociado a valganciclovir <sup>h</sup> oral) Sustituir el implante cuando se aprecie progresión de la retinitis.	Intravítreo
Alternativa: Foscarnet <sup>f</sup>	90-120 mg/kg 5-7 días por semana	i.v.
Alternativa: Cidofovir <sup>j</sup>	5 mg/kg c/2 semanas. Iniciar 15 días después de finalizar inducción.	i.v.
Alternativa: Fomivirsen <sup>k</sup> intravítreo	330 mcg cada mes	Intravítreo

posible, 1L antes en 1 h y 1L durante o o inmediatamente después en 1-3 h) y administrar probenecid 2 g oral (con alimentos) 3 h antes y 1 g a las 2 h y 8 h después de finalizar la infusión. Monitorizar función renal y electrolitos. Si aumento de Cr en 0,3 - 0,4 mg/dL por encima del valor basal, reducir dosis a 3 mg/kg. Suspender si el aumento Cr es  $\geq$  0,5 mg/dL o proteinuria  $\geq$  3 cruces  
Fomivirsen: monitorizar campos visuales y presión intraocular

El tratamiento de mantenimiento en pacientes con CMV extraocular no está bien establecido. Considerar si enfermedad grave o recaída

CMV: citomegalovirus; Cr: creatinina; D: donante; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; GeSida: Grupo de Estudio del Sida de la SEIMC; IR: insuficiencia renal, IV: intravenoso; LLC: leucemia linfocítica crónica; NCCN: National Comprehensive Cancer Network, OKT3: muromonab-CD3; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PNS Plan Nacional sobre el Sida, QT: quimioterapia; R: receptor; RESITRA: red de estudio de infección en el trasplante; SEIMC: sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; SF: suero fisiológico; SG5%: suero glucosado al 5%; SNC: sistema nervioso central; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; VEB: virus de Epstein-Barr; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VO: oral; VVZ, L: virus varicela zoster.  
<sup>a</sup>Si no se especifica lo contrario, la dosis indicada es la que debe utilizarse en cada administración (p.ej. 20 mg/kg c/8 h = 60 mg/kg diarios).

<sup>b</sup> Aciclovir: dosis máxima IV en el adulto 12,5 mg/kg c/8 h. En pacientes obesos, dosificar aciclovir según peso corporal ideal.

<sup>c</sup> Aciclovir: reconstituir el vial de 250 mg con 10 mL API ó SF. Diluir dosis total en 50-100 mL SF o SG5% (a una conc. < 5 mg/ml). Administrar en mínimo 60 min. Asegurar una adecuada hidratación del paciente para evitar la nefropatía por formación de cristales, que puede aparecer con dosis altas.

<sup>e</sup> Con o sin alimentos.

<sup>f</sup> Foscarnet: i.v. por vía central sin diluir (24 mg/ml) o por vía periférica diluyendo a la mitad (12 mg/ml) con SF ó SG5%. Administrar en 1-2 h (según dosis). Evitar en IR moderada a grave. Reducir dosis en caso de IR leve (tabla 3). Asegurar hidratación adecuada y monitorizar función renal y electrolitos.

<sup>g</sup> Ganciclovir: reconstituir vial con API. Diluir en SF o SG 5% (conc. máx. 10 mg/mL). Administrar en 60 min.

<sup>h</sup> Valganciclovir: administrar con alimentos. Dado que se considera potencialmente teratogénico y carcinógeno, se recomienda especial precaución para los cuidadores que manipulen los comprimidos: manipular con guantes (evitar el contacto directo de comprimidos rotos o triturados con piel y mucosas. En caso de producirse lavar abundantemente).

<sup>j</sup> Cidofovir: en 100 mL SF en 1 h.

<sup>k</sup> Fomivirsen (Vitravene<sup>®</sup>) no se encuentra comercializado en la Unión Europea: solo disponible en Suiza, puede obtenerse mediante "uso compasivo".

<sup>m</sup> Se recomienda consultar específicamente con el Laboratorio fabricante, dado que el contenido puede variar en función de la marca comercial, lote y país de procedencia).

**Tabla 3**  
Ajustes de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal

Farmaco	Insuficiencia renal (CI Cr expresado en ml/min)	Hemodialisis, Dialisis Peritoneal y otros	Insuficiencia Hepática
Aciclovir IV	Administrar la misma dosis (5 o 10 mg/kg según indicación) y espaciar intervalos: <b>CI Cr 25-50:</b> c/12h; <b>CI Cr 10-25:</b> c/24 h	<b>HD:</b> mitad de dosis (2,5 o 5 mg/kg según indicación) c/24 h Administrar post-HD o suplementar 50% dosis. <b>CAPD:</b> mitad de dosis c/24h; no requiere suplementos. <b>TCSR:</b> variable en función de la técnica apliada. A modo orientativo, basado en un flujo de dializado de 1L/h: <b>CAVH:</b> 3,5 mg/kg c/24 h. <b>CVVH/CVVHD/CVVHDF:</b> 5–10 mg/kg C/24 h (10 mg/kg c/24 h si VVZ o afectación neurológica)	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
Aciclovir V.O.	<b>VHS: CI Cr ≤10:</b> 200 mg c/12 h  <b>VVZ: CI Cr 10-25:</b> 800 mg c/6–8 h <b>CI Cr &lt; 10:</b> 800 mg c/12 h	<b>HD: VHS:</b> 200 mg c/12 h  <b>VVZ:</b> 800 mg c/12 h Administrar post-HD o suplementar 50% dosis	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
Cidofovir	<b>CI Cr &gt; 55:</b> dosis habitual Contraindicado en pacientes con <b>Cr &gt; 133 μM (&gt; 1.5 mg/dl)</b> o <b>ClCr &lt; 55 o proteinuria &gt; 2+ (100 mg/dL)</b> . Si durante la terapia se produce un aumento de Cr serica de 0,3–0,5 mg/dL o proteinuria > 2+, reducir la dosis a 3 mg/kg. Suspender si el aumento Cr es ≥ 0.5 mg/dL ó proteinuria ≥ 3 cruces	No recomendado <b>HD:</b> elimina aprox 50% (HD de flujo elevado). Dosificar post-HD <b>CAPD:</b> no lo elimina de forma significativa <b>HF:</b> no hay datos	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
Famciclovir	(CI Cr expresado en ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> ) <i>herpes genital (primer episodio):</i> <b>30–59:</b> 250 mg c/24 h <b>10–29:</b> 125 mg c/24 h <i>Recurrencias del herpes genital :</i> <b>30–59:</b> 250 mg c/24 h <b>10–29:</b> 125 mg c/24 h <i>Tratamiento supresor de las recurrencias del herpes genital:</i> ≥ <b>30:</b> No es necesario ajuste de dosis <b>10–29:</b> 125 mg c/12 h  <i>Herpes simplex en pacientes inmunocomprometidos:</i> <b>30–59:</b> 250 mg c/12 h <b>10–29:</b> 125 mg c/12 h  <i>Tratamiento del herpes zoster:</i> <b>30–59:</b> 250 mg c/12 h <b>10–29:</b> 250 mg c/24 h	<b>HD:</b> <i>herpes zoster:</i> 250 mg c/48 h. <i>Recurrencias del herpes genital:</i> 250 mg c/48 h <i>Tratamiento supresor de las recurrencias del herpes genital:</i> 125 mg c/48 h <i>Recurrencias de herpes mucocutáneo en VIH:</i> 250 mg c/48 h  Administrar post-HD (una sesión de HD de 4 h reduce aprox. un 75% las concentraciones plasmáticas de penciclovir)  <b>CAPD:</b> no hay datos. <b>HF:</b> no hay datos	No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática compensada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave descompensada
Foscarnet	<b>(CI Cr expresado en mL/kg/min):</b> <i>Inducción retinitis CMV en SIDA:</i> Equivalente a pauta habitual de 90 mg/kg c/12 h: <b>CI Cr &gt; 1,4:</b> 90 mg/kg c/12 h; <b>CI Cr &lt; 1,4–1:</b> 70 mg/kg c/12 h; <b>CI Cr &lt; 1–0,8:</b> 50 mg/kg c/12 h; <b>CI Cr &lt; 0,8–0,6:</b> 80 mg/kg c/24 h; <b>CI Cr &lt; 0,6–0,5:</b> 60 mg/kg c/24 h; <b>CI Cr &lt; 0,5–0,4:</b> 50 mg/kg c/24 h; <b>CI Cr &lt; 0,4:</b> no recomendado. Equivalente a pauta habitual de 60 mg/kg c/8 h: <b>CI Cr &gt; 1,4:</b> 60 mg/kg c/8 h; <b>CI Cr &lt; 1,4–1:</b> 45 mg/kg c/8 h; <b>CI Cr &lt; 1–0,8:</b> 35 mg/kg c/8 h; <b>CI Cr &lt; 0,8–0,6:</b> 40 mg/kg c/12 h; <b>CI Cr &lt; 0,6–0,5:</b> 30 mg/kg c/12 h; <b>CI Cr &lt; 0,5–0,4:</b> 25 mg/kg c/12 h; <b>CI Cr &lt; 0,4:</b> no recomendado <i>Mantenimiento retinitis CMV en SIDA:</i> Equivalente a pauta habitual de 90 mg/kg c/24 h: <b>CI Cr &gt; 1,4:</b> 90 mg/kg c/24 h; <b>CI Cr &lt; 1,4–1:</b> 70 mg/kg c/24 h; <b>CI Cr &lt; 1–0,8:</b> 50 mg/kg c/24 h; <b>CI Cr &lt; 0,8–0,6:</b> 80 mg/kg	No recomendado en CI Cr < 20 mL/min excepto en caso de insuficiencia renal irreversible en <b>HD:</b> dosis de carga de 60–90 mg/kg post-HD, seguido de 45–60 mg/kg post-HD tres veces por semana (la HD elimina aprox un 38%)  <b>CAPD:</b> misma dosis que para CI Cr < 10 mL/min <b>CAVHDF/CVVHDF:</b> misma dosis que para CI Cr 10–50 mL/min	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis

Tabla 3 (continuación)

Farmaco	Insuficiencia renal (Cl Cr expresado en ml/min)	Hemodialisis, Dialisis Peritoneal y otros	Insuficiencia Hepática
	<p>kg c/48 h; <b>Cl Cr &lt; 0,6–0,5:</b> 60 mg/kg c/48 h; <b>Cl Cr &lt; 0,5–0,4:</b> 50 mg/kg c/48 h; <b>Cl Cr &lt; 0,4:</b> no recomendado</p> <p>Equivalente a pauta habitual de 120 mg/kg c/24 h: <b>Cl Cr &gt; 1,4:</b> 120 mg/kg c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 1,4–1:</b> 90 mg/kg c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 1–0,8:</b> 65 mg/kg c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 0,8–0,6:</b> 105 mg/kg c/48 h; <b>Cl Cr &lt; 0,6–0,5:</b> 80 mg/kg c/48 h; <b>Cl Cr &lt; 0,5–0,4:</b> 65 mg/kg c/48 h; <b>Cl Cr &lt; 0,4:</b> no recomendado</p> <p><i>Enfermedad gastrointestinal por CMV:</i> Equivalente a pauta habitual de 90 mg/kg c/12 h: <b>Cl Cr &gt; 1,4:</b> 90 mg/kg c/12 h; <b>Cl Cr &lt; 1,4–1:</b> 70 mg/kg c/12 h; <b>Cl Cr &lt; 1–0,8:</b> 50 mg/kg c/12 h; <b>Cl Cr &lt; 0,8–0,6:</b> 80 mg/kg c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 0,6–0,5:</b> 60 mg/kg c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 0,5–0,4:</b> 50 mg/kg c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 0,4:</b> no recomendado</p> <p><i>Infecciones mucocutáneas por VHS:</i> Equivalente a pauta habitual de 40 mg/kg c/8 h: <b>Cl Cr &gt; 1,4:</b> 40 mg/kg c/8 h; <b>Cl Cr &lt; 1,4–1:</b> 30 mg/kg c/8 h; <b>Cl Cr &lt; 1–0,8:</b> 20 mg/kg c/8 h; <b>Cl Cr 0,8–0,6:</b> 25 mg/kg c/12 h; <b>Cl Cr 0,6–0,5:</b> 20 mg/kg c/12 h; <b>Cl Cr 0,5–0,4:</b> 15 mg/kg c/12 h; <b>Cl Cr &lt; 0,4:</b> no recomendado</p>		
Ganciclovir IV	<p><i>Inducción:</i></p> <p><b>Cl Cr ≥ 70:</b> 5 mg/kg c/12 h <b>Cl Cr 50–69:</b> 2,5 mg/kg c/12 h <b>Cl Cr 25–49:</b> 2,5 mg/kg c/24 h <b>Cl Cr 10–24:</b> 1,25 mg/kg c/24 h</p> <p><i>Mantenimiento:</i></p> <p><b>Cl Cr ≥ 70:</b> 5 mg/kg c/24 h <b>Cl Cr 50–69:</b> 2,5 mg/kg c/24 h <b>Cl Cr 25–49:</b> 1,25 mg/kg c/24 h <b>Cl Cr 10–24:</b> 0,625 mg/kg c/24 h</p>	<p>Puede reducir un 50% los niveles plasmáticos</p> <p>En inducción 1,25 mg/kg post- <b>HD</b> y mantenimiento 0,625 mg/kg post-HD. Máximo tres veces por semana.</p> <p><b>CAPD:</b> en inducción 1,25 mg/kg 3 veces por semana y mantenimiento 0,625 mg/kg 3 veces por semana</p> <p><b>CVVHD:</b> 5 mg/kg c/48 h en inducción y 2,5 mg/kg c/48 h en mantenimiento (datos limitados)</p> <p><b>CAVH/CVVH:</b> 2,5 mg/kg c/24 h</p>	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
Valaciclovir	<p><i>Herpes labialis:</i> <b>Cl Cr ≥ 50:</b> 2 g c/12 h 2 dosis; <b>Cl Cr 30–49:</b> 1 g c/12 h 2 dosis; <b>Cl Cr 10–29:</b> 500 mg c/12 h 2 dosis; <b>Cl Cr &lt; 10:</b> 500 mg dosis única</p> <p><i>Herpes zoster:</i> <b>Cl Cr ≥ 50:</b> 1 g c/8 h; <b>Cl Cr 30–49:</b> 1 g c/12 h; <b>Cl Cr 15–30:</b> 500 mg c/12 h; <b>Cl Cr &lt; 15:</b> 500 mg c/24 h.</p> <p><i>Herpes genital inicial:</i> <b>Cl Cr ≥ 30:</b> 1 g c/12 h; <b>Cl Cr 10–29:</b> 1 g c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 10:</b> 500 mg c/24 h</p> <p><i>Herpes genital recurrencias:</i> <b>Cl Cr ≥ 30:</b> 500 mg c/12 h; <b>Cl Cr &lt; 29:</b> 500 mg c/24 h.</p> <p><i>Herpes genital-terapia supresiva (para una dosis con función renal normal de 1000 mg c/24 h):</i> <b>Cl Cr ≥ 30:</b> 1 g c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 29:</b> 500 mg c/24 h</p> <p><i>Herpes genital-terapia supresiva (para una dosis con función renal normal de 500 mg c/24 h):</i> <b>Cl Cr ≥ 30:</b> 500 mg c/24 h; <b>Cl Cr &lt; 29:</b> 500 mg c/48 h</p> <p><i>Herpes genital-terapia supresiva en inmunodeprimidos VIH+ (para una dosis con función renal normal de 500 mg c/12 h):</i> <b>Cl Cr ≥ 30:</b> 500 mg c/12 h; <b>Cl Cr &lt; 29:</b> 500 mg c/24 h</p> <p><i>Profilaxis de la infección y enfermedad causada por CMV en pacientes trasplantados</i></p>	<p><b>HD:</b> 500 mg c/24 h</p> <p>Administrar post-HD (Una sesión de diálisis de 4 h elimina aprox. 1/3 de la cantidad presente en el organismo)</p> <p><b>CAPD:</b> 500 mg c/24–48 h (no requiere suplementos)</p> <p><b>HF:</b> no se elimina. Considerar 500 mg c/24 h</p>	<p>No requiere ajuste de dosis</p> <p>No se dispone de datos sobre el uso de dosis altas (8 g al día) en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto se recomienda administrarlo con precaución, bajo estrecha monitorización</p>

Tabla 3 (continuación)

Farmaco	Insuficiencia renal (CI Cr expresado en ml/min)	Hemodialis, Dialisis Peritoneal y otros	Insuficiencia Hepática
Valganciclovir	<p>(correspondiente a una dosis de 2 g c/6 h en pacientes con función renal normal):</p> <p><b>CI Cr 50–75:</b> 1500 mg c/6 h  <b>CI Cr 25–49:</b> 1500 mg c/8 h  <b>CI Cr 10–24:</b> 1500 mg c/12 h  <b>CI Cr &lt; 10:</b> 1500 mg c/24 h</p> <p><b>Inducción:</b>  <b>CI Cr ≥ 60:</b> 900 mg dos veces al día  <b>CI Cr 40–59:</b> 450 mg dos veces al día</p> <p><b>CI Cr 25–39:</b> 450 mg una vez al día  <b>CI Cr 10–24:</b> 450 mg c/48 h.</p> <p><b>Mantenimiento:</b>  <b>CI Cr ≥ 60:</b> 900 mg una vez al día  <b>CI Cr 40–59:</b> 450 mg una vez al día  <b>CI Cr 25–39:</b> 450 mg c/48 h  <b>CI Cr 10–24:</b> 450 mg dos veces por semana</p>	<p>El laboratorio fabricante no lo recomienda</p> <p>Considerar en <b>HD/HF:</b> 900 mg c/48 h en inducción y 450 mg c/48 h en mantenimiento. Dosificar post-HD (la HD elimina aprox. un 50%).  <b>CAPD:</b> no hay datos</p>	<p>Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis</p>

CAPD: diálisis peritoneal continua ambulatoria; CAVH: hemofiltración continua arterio-venosa; CAVHDF: hemodiafiltración continua arterio-venosa; CI Cr: aclaramiento de creatinina; Cr: creatinina sérica; CMV: citomegalovirus; CVVH: hemofiltración continua veno-venosa; CVVHD: hemodiafiltración continua veno-venosa; CVVHDF: hemodiafiltración continua veno-venosa; HD: hemodiafiltración (estándar); HF: hemofiltración; IV: intravenoso; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TCSR: técnicas continuas de sustitución renal; VHS: virus del herpes simple; VO: oral; VVZ: virus varicela-zoster.

Después de una infección primaria, el virus permanece en forma latente en los ganglios sensitivos y pueden producirse reactivaciones de forma imprevisible. Los posibles factores desencadenantes serían las situaciones de estrés físico o mental, la menstruación, las radiaciones ultravioletas o el láser, el daño tisular, la fiebre, el uso de corticoides o infecciones del tracto respiratorio superior. El herpes labial primario afecta a 1,6 de cada 1.000 pacientes por año<sup>17,25</sup>. Habitualmente, el VHS causa infecciones leves y autolimitadas. El episodio primario no suele tratarse, a excepción de casos graves, especialmente en inmunodeprimidos. Las recurrencias se tratan o no en función de su gravedad, su frecuencia y las características del individuo.

En los casos de herpes labial no complicado pueden aplicarse antivirales tópicos (aciclovir crema 5 veces al día o penciclovir crema cada 2 h), aunque las pautas son incómodas y la eficacia limitada. En un reciente estudio multicéntrico aleatorizado y ciego para el investigador, en el que se incluyó a 728 individuos, los parches hidrocoloides Compeed<sup>®</sup> antiherpes presentaron una eficacia clínica similar al aciclovir crema al 5% en individuos con herpes labial recidivante cuando ambos se administraron hasta la curación de las lesiones (como máximo 10 días). Estos parches se sustituyen cada 8 h y son transparentes, por lo que suponen una mayor comodidad para el paciente a un coste similar<sup>26</sup>. Otro estudio aleatorizado abierto en el que se incluyó a 74 pacientes con la misma patología demostró que el silica gel (Silicea<sup>®</sup> gel labial) 5 veces al día era tan efectivo como el aciclovir crema al 5% cuando ambos eran aplicados durante 10 días<sup>27</sup>. Tanto Compeed<sup>®</sup> parches antiherpes como el silica gel son productos bien tolerados y no contienen agentes antivirales. En casos más graves, puede considerarse la administración de antivirales por vía oral. Las nuevas pautas cortas con valaciclovir y famciclovir son más cómodas y han demostrado una mayor eficacia. Se han realizado diversos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para evaluarlas. La administración de valaciclovir (2 g/12 h en 2 dosis) para el tratamiento de las recurrencias de herpes labial redujo un día la duración de los síntomas<sup>28</sup>, y la administración de famciclovir (1.500 mg en dosis única o 750 mg/12 h en 2 dosis) redujo 2 días la duración de los síntomas. No se observaron diferencias entre ambas pautas de famciclovir<sup>29,30</sup>.

Para la prevención de la recurrencias (tratamiento supresor) sólo ha demostrado eficacia la administración de antivirales orales<sup>25</sup>. Las recurrencias del VHS-1 en pacientes inmunodeprimidos son más agresivas, dolorosas y lentas en su curación. Requieren un tratamiento más prolongado, con mayor riesgo de aparición de resistencias.

El herpes simple ocular es una infección prevalente causada principalmente por el VHS-1. Presenta recurrencias y puede causar blefarconjuntivitis, queratitis, uveítis y, con menor frecuencia, retinitis. Los episodios reiterados pueden ocasionar lesiones en la córnea con pérdida de la visión. Habitualmente se trata con antivirales por vía tópica en colirio o pomada oftálmica, si bien en algunos casos se requiere tratamiento sistémico<sup>22</sup>.

La encefalitis herpética es una manifestación grave, causada en más del 90% de los casos por el VHS-1 y en el resto por el VHS-2. Aunque es poco frecuente (1-2,5 casos cada un millón de habitantes por año), su mortalidad se sitúa entre un 6 y un 11%<sup>31</sup>. Debe tratarse con dosis altas de aciclovir por vía intravenosa de forma precoz<sup>16,31</sup>.

En el paciente sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS), la reactivación del VHS condiciona la aparición de lesiones de la mucosa oral o genital en aproximadamente un tercio de los pacientes en ausencia de profilaxis. Aunque suele ser leve, algunos pacientes pueden presentar lesiones ulcerativas graves que se complican con sobreinfección bacteriana y con afectación esofágica. Excepcionalmente, la reactivación o la infección primaria por VHS pueden causar neumonitis, hepatitis, traqueobronquitis o infección diseminada, cuadros muy graves y con elevada mortalidad<sup>32</sup>. La profilaxis para el citomegalovirus (CMV) es también activa frente al VHS y al virus de la varicela zóster (VVZ). Se han empleado dosis de aciclovir de entre 200 y 400 mg/8–12 h los primeros 30–90 días posttrasplante<sup>33</sup>. En pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), la profilaxis con aciclovir está plenamente justificada en los pacientes seropositivos al disminuir la reactivación del VHS de un 80% hasta un 25% dentro de los primeros meses del trasplante. Con ello se consigue disminuir la gravedad de las mucositis y las manifestaciones viscerales de la enfermedad. Sin embargo, actualmente no está clara la conveniencia de mantener la profilaxis oral con aciclovir más allá del mes inicial<sup>34</sup>.

El VHS-2 es el agente etiológico más frecuente del herpes genital, aunque a éste también puede causar el VHS-1<sup>35</sup>. Es una enfermedad de transmisión sexual. La prevalencia de infección por el VHS-2 es variable; en Europa es de alrededor del 15%. La infección primaria por el VHS-2 puede cursar de forma asintomática o con lesiones genitales. Aun en presencia de infección asintomática, se produce la liberación del virus de forma intermitente en el tracto genital, con mayor frecuencia en el VHS-2 y durante los 12 primeros meses<sup>35</sup>. La mayoría de los pacientes que presentan síntomas durante la infección primaria suelen presentar recurrencias, con una media de 4 o 5 al año, o más si la primoinfección ha sido más grave. Las recurrencias son mucho menos habituales en las infecciones genitales por el VHS-1<sup>35</sup>. En los pacientes con infección por el VIH (especialmente cuando el recuento de linfocitos CD4 es bajo) las reactivaciones son más frecuentes y de mayor duración y gravedad. El herpes genital se ha relacionado con un incremento del riesgo de transmisión del VIH, y viceversa, debido a la presencia de úlceras genitales. En mujeres africanas con infección por el VIH, el tratamiento supresor ha demostrado reducir la excreción genital tanto del VHS como del VIH, lo que podría reducir la probabilidad de transmisión de ambas infecciones<sup>36</sup>.

El herpes genital<sup>37</sup> primario siempre debe tratarse con antivirales por vía oral o intravenosa en función de la gravedad. No se recomiendan los antivirales tópicos dada su escasa utilidad<sup>38</sup>. Las recurrencias leves y poco frecuentes pueden no requerir tratamiento. Las recurrencias de gravedad moderada pueden controlarse con ciclos cortos de antivirales por vía oral cuando su frecuencia de aparición es baja y con prodromos claros. El valaciclovir ha demostrado una eficacia similar al aciclovir, tanto en el tratamiento de los episodios recurrentes de herpes genital como en el tratamiento supresor<sup>14</sup>. Leone et al compararon la eficacia del valaciclovir (500 mg/12 h) administrado durante 5 días o 3 días, sin que se observaran diferencias entre ambas pautas: la mediana de tiempo hasta la curación de las lesiones fue de unos 4 días y medio y la duración del dolor de unos 2 días y medio<sup>39</sup>. Aoki et al realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de famciclovir (1 g/12 h) durante un día iniciado por el paciente en las primeras 6 h tras la aparición de los prodromos o las lesiones genitales. El famciclovir redujo el tiempo de curación de las lesiones (4,3 días frente a 6,1 días con placebo), así como la duración del dolor, y el porcentaje de sujetos en los que las lesiones no progresaron fue mayor<sup>40</sup>. Aunque no existen comparaciones directas entre las pautas cortas de famciclovir y otros antivirales, los resultados sugieren una eficacia igual o mayor del famciclovir, con unas pautas más cómodas para el paciente, pero suponen un mayor coste<sup>30</sup>.

En la actualidad, se tiende más al empleo de tratamiento supresor continuado durante 6–12 meses debido a su eficacia y seguridad y al beneficio en la calidad de vida del paciente. Adicionalmente, podría reducir la transmisión de la enfermedad. El tratamiento supresor reduce en un 70–80% las recurrencias y es de elección si aparecen más de 6 episodios por año o si éstos son graves<sup>41</sup>. También debe considerarse en parejas serodiscordantes<sup>35</sup>. Se prefieren fármacos con una semivida más larga y pautas más cómodas, como el valaciclovir o el famciclovir, y es necesario mantener una adecuada adherencia al tratamiento para evitar períodos con concentraciones plasmáticas bajas que faciliten la replicación viral<sup>37</sup>. La necesidad de continuar con este tratamiento debe reevaluarse a los 6–12 meses, ya que existe una tendencia natural a la reducción de la frecuencia de las recurrencias en el tiempo.

En pacientes que, a pesar del tratamiento supresor, no logren controlar las recurrencias puede ser necesario aumentar las dosis o realizar un test de resistencia. En un estudio del CDC, la

prevalencia de aislados del VHS resistentes al aciclovir fue del 0,18% en pacientes no infectados por el VIH en comparación con el 5,3% en los VIH positivos. A pesar de un aumento en el uso del aciclovir, la prevalencia de resistencias se ha mantenido estable durante los últimos 20 años<sup>38</sup>. En algunos casos, la resistencia puede revertirse al suspender el aciclovir<sup>37</sup>. Los aislados resistentes pueden tratarse con foscarnet o cidofovir por vía intravenosa o tópica. Se han publicado algunos casos de éxito con foscarnet al 2,4% en fomentos de 20 min 2 veces al día<sup>42</sup> o cidofovir crema al 1% una vez al día (fórmula magistral)<sup>37</sup>, aunque los datos son limitados y se ha descrito también ausencia de eficacia con foscarnet en crema al 0,3%. La dosis máxima tolerada de cidofovir en crema queda por definir, aunque se han empleado concentraciones de entre el 0,3 y el 5% y la toxicidad local ha dependido de la dosis<sup>37</sup>.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos en diferentes fases con vacunas para el herpes genital. Aunque es poco probable que estas vacunas puedan impedir la infección genital por el virus, sí parecen útiles para reducir la gravedad de los síntomas<sup>41</sup>. Se están investigando asimismo formulaciones de liberación retardada de aciclovir basadas en micropartículas para mejorar las pautas posológicas.

#### *Virus de la varicela-zóster*

El virus de la varicela-zóster (VVZ) causa 2 tipos de enfermedades: la varicela y el herpes zóster (HZ). La infección se controla mediante la inmunidad humoral y celular. Después de la infección primaria, el virus permanece en forma latente en los ganglios de las raíces dorsales, y puede reactivarse ante cualquier alteración de la inmunidad celular y producir el HZ<sup>11</sup>. La varicela en niños menores de 12 años habitualmente es autolimitada y no requiere tratamiento (sólo debe tratarse en caso de que el niño o sus contactos presenten enfermedades de base). En adolescentes, adultos, durante el embarazo o en pacientes inmunodeprimidos puede ser más grave. Alertan sobre la presencia de una infección grave los síntomas respiratorios, una elevada densidad de vesículas, la presencia de exantema hemorrágico o hemorragia (hemoptisis, hemorragia digestiva, etc.), la afectación neurológica o la persistencia de fiebre y aparición de nuevas vesículas después de 6 días<sup>11</sup>. Las complicaciones graves son la neumonitis, la encefalitis o la necrosis retiniana externa rápidamente progresiva en pacientes con infección por el VIH<sup>36</sup>. En todos estos casos es necesario iniciar el tratamiento antiviral de forma temprana. Las sobreinfecciones bacterianas son frecuentes en la varicela y requieren tratamiento antibiótico adicional<sup>11</sup>.

El tratamiento de la varicela debe iniciarse en las primeras 24 h para obtener algún beneficio. Sin embargo, es difícil que los pacientes acudan al médico en este intervalo, por lo que se sugieren 24–48 h. Pasadas 24–48 h, solo debe considerarse el tratamiento en los casos graves. Los inmunodeprimidos deben tratarse en caso de nuevas lesiones o fiebre en las 24–48 h previas, independientemente del tiempo transcurrido desde la aparición de las primeras lesiones<sup>11</sup>. Tunbridge et al, en las guías de la British Infection Society, establecen un algoritmo de tratamiento según el cual los pacientes inmunodeprimidos, los que cumplan criterios de gravedad y las gestantes a término o con amenaza de parto prematuro deben tratarse con aciclovir intravenoso. En pacientes no inmunodeprimidos en los que no hayan aparecido nuevas vesículas en las últimas 24–48 h se recomienda tratamiento sintomático y monitorización clínica (si aparecen signos de gravedad, deben tratarse con antivirales por vía intravenosa). Aunque el uso de corticoides puede ser de utilidad en algunos casos de neumonía por varicela, en la actualidad no existe suficiente evidencia científica que apoye su uso<sup>11</sup>. En pacientes

no inmunodeprimidos en los que hayan aparecido nuevas vesículas en las últimas 24–48 h se recomienda tratamiento con antivirales orales (o por vía intravenosa si hay signos de gravedad). Por vía oral se prefieren el valaciclovir o el famciclovir, dado que presentan una mejor biodisponibilidad que el aciclovir y el VVZ presenta una  $IC_{90}$  elevada. Se recomienda una duración mínima del tratamiento de 7 días. Los pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad grave pueden requerir 2 semanas de tratamiento (tabla 2)<sup>11</sup>. En estos pacientes puede emplearse como coadyuvante la inmunoglobulina frente al VVZ (Varitect<sup>®</sup>) en dosis de 1–2 ml (25–50 UI) por kg con administraciones adicionales en función de la evolución clínica<sup>43</sup>.

La infección primaria por varicela durante el embarazo afecta aproximadamente de 2 a 3 de cada 1.000 embarazos<sup>44</sup> y se asocia a un elevado riesgo de neumonitis y otras complicaciones. En cualquier momento del embarazo puede dar lugar a muerte fetal y aumenta el riesgo de aborto o parto prematuro<sup>11</sup>. Durante los 2 primeros trimestres puede dar lugar, aproximadamente en un 12% de los casos, al síndrome de varicela congénita, caracterizado por lesiones cutáneas, defectos neurológicos, enfermedades oculares y anomalías esqueléticas<sup>44</sup>. El fármaco de elección es el aciclovir, ya que existe mayor experiencia sobre su uso durante el embarazo, y debe iniciarse en las primeras 24 h. En caso de gestación menor de 36/40 semanas sin riesgo de parto prematuro ni criterios de gravedad, puede administrarse aciclovir oral. En gestantes a término, amenaza de parto prematuro o con criterios de gravedad, debe administrarse aciclovir intravenoso (tabla 2)<sup>11</sup>. En el neonato, la causa de la varicela es la adquisición del virus por parte de la madre durante las 3 últimas semanas de gestación, que se transmite por vía transplacentaria y se manifiesta en el recién nacido en los primeros 10–12 días de vida. Si la madre presenta la erupción cutánea entre los 5 días preparto a 2 días posparto, el neonato puede presentar, en el 20% de los casos, una varicela neonatal grave o incluso mortal, que requiere tratamiento urgente con aciclovir intravenoso en dosis altas, además de la administración de inmunoglobulina frente al VVZ<sup>44</sup>.

En el adulto, la profilaxis frente a la varicela con inmunoglobulina tras una exposición de riesgo estaría indicada en pacientes inmunodeprimidos susceptibles (o sus contactos) que hayan tenido una exposición de riesgo (contacto de más de 15 min en la misma habitación o 5 min en una conversación cara a cara con un paciente afectado de varicela susceptible de transmitir la enfermedad —desde 48 h antes de la aparición del exantema cutáneo hasta la formación de costras en las lesiones— o bien contacto con un paciente afectado de HZ diseminado o con lesiones cutáneas activas —úlceras y vesículas—). Si se repite el contacto después de 3 semanas o más, se requiere una nueva administración de inmunoglobulina. La inmunoglobulina frente al VVZ (Varitect<sup>®</sup>) ha demostrado reducir en un 40% el riesgo de infección y atenuar su gravedad<sup>11</sup>. Para la indicación de profilaxis postexposición, la dosis recomendada es de 1 ml (25 UI)/kg por vía intravenosa y debe administrarse dentro de las 96 h después de la exposición. En caso de contactos repetidos (convivencia) es preferible emplear dosis mayores<sup>43</sup>. La inmunoglobulina específica frente al VVZ no se encuentra comercializada en España y puede importarse a través del departamento de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo. Sin embargo, como alternativa pueden utilizarse las inmunoglobulinas inespecíficas que son igualmente eficaces y más baratas. Existen diferentes preparados comerciales de inmunoglobulinas inespecíficas por vía intravenosa e intramuscular; sin embargo, el inconveniente de los preparados por vía intramuscular es el elevado volumen que debe administrarse y que obliga a realizar varias inyecciones. El contenido puede variar en función de la marca comercial, el lote y el país de procedencia. Los laboratorios fabricantes pueden ofrecer información detallada del

contenido de cada inmunoglobulina específica en los distintos lotes de inmunoglobulina inespecífica, aunque en general 100–200 mg/kg de inmunoglobulina inespecífica intravenosa contienen las concentraciones adecuadas de inmunoglobulina anti-varicela<sup>45</sup>. Algunos autores recomiendan dosis mayores de hasta 400 mg/kg<sup>3</sup>.

El HZ se produce por la reactivación de la infección por el VVZ latente, habitualmente debido a una alteración de la inmunidad celular. Su incidencia en la población europea varía de entre 0,3 cada 1.000 niños menores de 10 años a 10 cada 1.000 adultos de más de 80 años<sup>17</sup>. Un segundo episodio de HZ ocurre en menos del 5% de casos, aunque con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos<sup>12</sup>. El HZ se asocia con frecuencia a neuralgia postherpética<sup>46–48</sup>. No se conocen con precisión los factores desencadenantes. Es más frecuente en pacientes con déficit de inmunidad celular como ancianos, pacientes con linfoma o pacientes con infección por el VIH. Puede ser grave en pacientes inmunodeprimidos con trasplante de médula ósea o TOS<sup>12,13</sup>. A diferencia de la varicela, el HZ durante el embarazo no se ha asociado a defectos en el neonato<sup>44</sup>.

La estrategia de prevención es la vacuna con el virus de la varicela atenuado (cepa Oka). Esta vacuna ha demostrado una alta efectividad en la prevención de la varicela en niños. También deberían vacunarse las personas con riesgo de presentar una varicela grave (inmunodeprimidos) y las personas que conviven con ellas si no han padecido esta enfermedad. En el año 2006, tanto la Food and Drugs Administration como la European Medicines Agency autorizaron una nueva vacuna frente al HZ (Zostavax<sup>®</sup>), obtenida también a partir de la cepa Oka pero con un contenido de virus atenuado 14 veces mayor que la vacuna de la varicela. Esta vacuna está indicada para la prevención del HZ en individuos con una edad de 50 años o más y se administra mediante una dosis única por vía subcutánea. Se tolera bien, y sus principales efectos adversos, de carácter leve, son reacciones en el punto de inyección. La autorización se basó en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>49</sup> en 38.546 adultos con una edad de 60 años o más. La vacuna redujo el número de casos de HZ a la mitad y la incidencia de neuralgia postherpética un 66%.

El tratamiento antiviral sistémico del HZ está claramente recomendado en pacientes inmunodeprimidos o en los inmunocompetentes que cumplan alguno de los siguientes criterios: 50 años o más, dolor moderado a intenso, exantema moderado a grave o afectación extratranca<sup>12</sup>. Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados controlados y de metaanálisis indican que la administración de aciclovir, valaciclovir, famciclovir o brivudina<sup>50</sup>(tabla 2) en las primeras 72 h tras la aparición del exantema reducen la gravedad y la duración de éste, la formación de nuevas vesículas y el dolor agudo. Asimismo, los resultados de los metaanálisis y de la mayoría (aunque no todos)<sup>51</sup> los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado una reducción de la incidencia y la duración de la neuralgia postherpética. En los ensayos clínicos comparativos, el famciclovir, el valaciclovir y la brivudina han demostrado una eficacia similar en cuanto a curación de lesiones cutáneas y reducción del dolor agudo<sup>12</sup>. El famciclovir administrado en distintas pautas (250 mg/8 h, 500 mg/12 h o 750 mg/24 h por vía oral) ha demostrado una eficacia comparable al aciclovir (800 mg 5 veces al día por vía oral)<sup>52,53</sup>. El famciclovir, el valaciclovir y la brivudina han demostrado una eficacia algo superior al aciclovir en lo que se refiere a la duración de la neuralgia postherpética<sup>50,54</sup>. Esto podría deberse en parte al mejor perfil farmacocinético del famciclovir, el valaciclovir y la brivudina en comparación con el aciclovir cuando éste se administra por vía oral (tabla 1). Los antivirales por vía tópica carecen de eficacia. La administración intravenosa de aciclovir es de elección en los pacientes gravemente inmunodeprimidos, dado

que ha demostrado prevenir la diseminación del VVZ habitual en estos pacientes. Los pacientes trasplantados con sospecha de diseminación visceral (encefalitis o neumonitis) deben recibir aciclovir intravenoso en dosis altas (10 mg/kg o 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 h)<sup>12,16</sup>. Cuando la inmunodepresión es de menor gravedad, puede valorarse la administración oral (tabla 2)<sup>12</sup>.

El HZ debe tratarse dentro de las primeras 72 h de la aparición de las lesiones cutáneas para minimizar el daño neuronal; sin embargo, este límite se debe a la escasez de estudios que evalúan el inicio posterior del tratamiento. Algunos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento antiviral iniciado aun después de que hayan transcurrido más de 72 h, entre ellos: a) los que presenten aparición de nuevas vesículas (la aparición de nuevas vesículas después de 7 días alerta sobre una posible inmunodeficiencia); b) pacientes de 50 años o más; c) pacientes que tengan dolor intenso o alteraciones neurológicas para reducir el riesgo de neuralgia postherpética; d) pacientes con HZ oftálmico, ya que en un pequeño porcentaje de pacientes puede dar lugar a secuelas graves, como inflamación ocular crónica, pérdida de visión y dolor, y e) pacientes con afectación grave (neumonitis, encefalitis)<sup>12,13</sup>. En pacientes con infección por el VIH se recomienda iniciar el tratamiento aun después de las 72 h debido a que es frecuente la aparición de lesiones durante más de una semana y a que la afectación de la rama oftálmica del trigémino reviste una especial gravedad<sup>36</sup>. En general, se recomienda una duración del tratamiento de 7 días, dado que la información disponible sugiere un beneficio mínimo con una duración superior; sin embargo, se requieren más estudios al respecto. Debe considerarse prolongar el tratamiento en los pacientes que presenten nuevas vesículas tras 7 días de tratamiento o en aquellos que presenten complicaciones cutáneas, motoras, oculares o neurológicas. En los pacientes con infección por el VIH, debido al riesgo de recaída, debe mantenerse el tratamiento hasta la curación de las lesiones.

Aunque es poco frecuente, se han descrito cepas del VVZ resistentes al aciclovir en pacientes inmunodeprimidos con infección por el VIH<sup>55</sup>. Ante la presencia de lesiones atípicas o la ausencia de curación con el tratamiento antiviral después de un tratamiento correcto, debe evaluarse la presencia de resistencia. En caso de resistencia al aciclovir, puede utilizarse foscarnet<sup>56</sup> o cidofovir (aunque este último no se recomienda en caso de encefalitis debido a su escasa penetración en el sistema nervioso central)<sup>12</sup>. Finalmente, durante el embarazo, si bien puede producirse varicela congénita, no se ha documentado su asociación con HZ materno. Se recomienda tratar a las mujeres embarazadas cuando el beneficio potencial sea superior al riesgo (exantema grave, dolor agudo intenso o HZ oftálmico). El fármaco de elección es el aciclovir. Durante los últimos meses de embarazo, el riesgo potencial para el feto es menor<sup>12</sup>.

Respecto a la profilaxis del VHS y el VVZ, en pacientes inmunodeprimidos seronegativos puede emplearse la inmunoglobulina inespecífica después de un contacto de riesgo, como ya se ha descrito anteriormente. Si se han sobrepasado las 96 h después del contacto, puede valorarse la profilaxis posexposición con antivirales orales<sup>57</sup>. En pacientes trasplantados seronegativos, puede emplearse en la vacuna con el virus de la varicela atenuado. Esta vacuna debe administrarse como mínimo de 4 a 6 semanas antes del trasplante y está contraindicada en el postrasplante. Debería también administrarse a sus contactos próximos. Las profilaxis empleadas habitualmente para el CMV son también activas frente al VHS y al VVZ; sin embargo, si se utiliza tratamiento anticipado para el CMV, se recomienda el empleo de profilaxis con antivirales entre 30 y 90 días postrasplante. Se han empleado dosis de aciclovir de entre 200 y 400 mg/8–12 h<sup>57</sup>. Boeckh et al<sup>15</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de una

profilaxis a largo plazo con aciclovir para la prevención de la enfermedad por el VVZ después de un alo-TPH. Se incluyó a 77 pacientes que recibieron aciclovir (800 mg/12 h) o placebo desde 1–2 meses hasta un año después del trasplante. El aciclovir redujo significativamente las infecciones por el VVZ hasta el primer año después del alo-TPH (HR: 0,16), si bien este efecto beneficioso no se mantuvo después de la suspensión de la profilaxis.

A continuación se describen los principales antivirales utilizados en las infecciones por VHS y VVZ, así como los nuevos fármacos en investigación. Sus principales características se describen en la tabla 1, sus indicaciones y pautas posológicas se indican en la tabla 2 y su ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal en la tabla 3.

### Aciclovir

El aciclovir es un nucleósido sintético análogo de la purina, estructuralmente relacionado con la guanina. Para su activación requiere la fosforilación a su derivado trifosfato. La timidina-cinasa viral convierte al aciclovir en aciclovir monofosfato (de ahí la selectividad por las células infectadas) y, posteriormente, enzimas celulares realizan la conversión a difosfato y trifosfato activo. El aciclovir trifosfato inhibe la síntesis del ADN y la replicación viral, compite con la desoxiguanosina trifosfato por la ADN-polimerasa viral y se incorpora en el ADN viral, lo que causa la terminación de la cadena. Este proceso es altamente selectivo para las células infectadas. El aciclovir intravenoso es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones graves causadas por el VHS tipo 1 y 2 o el VVZ. En las infecciones menos graves puede utilizarse por vía oral, aunque su biodisponibilidad es baja. El VHS puede desarrollar resistencia a aciclovir a través de la selección de mutantes deficientes en timidina-cinasa o de la alteración de la especificidad del sustrato por parte de esta enzima. Sin embargo, los virus deficientes en timidina-cinasa suelen presentar una menor infectividad. Más raramente, las resistencias pueden producirse mediante mutaciones del gen de la ADN-polimerasa viral<sup>58</sup>. A pesar de su amplio uso, la frecuencia de aparición de resistencias a aciclovir es baja (el 0,3% en pacientes inmunocompetentes y el 6–12% en los inmunodeprimidos)<sup>58</sup>. Las cepas del VHS resistentes a aciclovir habitualmente presentan resistencia cruzada a penciclovir y a famciclovir<sup>3</sup>. Las infecciones por el VHS o el VVZ resistentes a aciclovir pueden responder a foscarnet<sup>5</sup>, ya que este fármaco no requiere la timidina-cinasa viral para su activación.

Dado que el aciclovir se elimina principalmente inalterado por vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal (tabla 3). Debe utilizarse también con precaución en pacientes con alteraciones neurológicas, hipoxia importante, alteraciones electrolíticas e insuficiencia hepática grave.

El aciclovir puede causar alteraciones gastrointestinales, cefalea y erupciones cutáneas. Por vía intravenosa puede producir flebitis e inflamación en las zonas de infusión o extravasación. El aciclovir intravenoso también puede causar disfunción renal reversible debida a nefropatía cristalina; la infusión rápida, la deshidratación, la insuficiencia renal y las dosis altas aumentan el riesgo. Es por esto que debe administrarse en perfusión lenta (1 h), asegurar una adecuada hidratación del paciente y evitar la asociación a otros nefrotóxicos. El fármaco por vía intravenosa (y raramente por vía oral) se ha asociado a encefalopatía, incluyendo letargia, somnolencia, temblores, alucinaciones, convulsiones y coma. El riesgo es mayor en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal. Raramente se ha descrito hepatitis. Se han descrito algunos casos de púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico-urémico en pacientes inmunodeprimidos que recibieron dosis altas por vía parenteral.

Por vía tópica, especialmente cuando se aplica a lesiones genitales, puede producir escozor, prurito y eritema. La pomada ocular puede producir también escozor, blefaritis o conjuntivitis.

#### *Valaciclovir*

El valaciclovir es un profármaco del aciclovir (éster de valina) que se metaboliza casi totalmente a aciclovir tras su administración oral. Su eficacia es similar a la del aciclovir y su mejor biodisponibilidad (55%) permite una posología más cómoda. Con 2 g/8 h de valaciclovir por vía oral se alcanzaron unas concentraciones plasmáticas similares a las alcanzadas con 10 mg/kg c/8 h de aciclovir por vía intravenosa<sup>59</sup> y de 3 a 4 veces mayores a las alcanzadas con aciclovir oral<sup>11</sup>. El valaciclovir requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal (tabla 3). Suele tolerarse bien, con efectos adversos superponibles al aciclovir dado que es su profármaco.

#### *Penciclovir*

Al igual que el aciclovir, es un análogo de guanosina pero, debido a su escasa biodisponibilidad oral, solamente está indicado por vía tópica en el tratamiento del herpes labial. Su posología es incómoda (cada 2 h, excepto de noche) y su eficacia limitada, por lo que se lo utiliza poco.

#### *Famciclovir*

El famciclovir es un profármaco (diacetilester) del penciclovir y se convierte rápidamente en éste tras su administración oral. Constituye una alternativa al aciclovir con una mejor biodisponibilidad (75%). Al igual que el aciclovir y el valaciclovir, requiere fosforilación mediante la timidina-cinasa viral y es un inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa, sin embargo, se diferencia en que no causa terminación de la cadena<sup>58</sup>. Aunque el aciclovir tiene mayor afinidad por la ADN-polimerasa viral, el penciclovir trifosfato tiene una mayor semivida intracelular<sup>17</sup>, lo que se traduce en una eficacia clínica similar. Su larga semivida permite pautas posológicas más cómodas, aunque su coste es mayor. Es activo frente al VHS-1 y 2 y el VVZ. No obstante, las cepas del virus del VHS y del VVZ resistentes a aciclovir o valaciclovir suelen presentar resistencia cruzada a famciclovir. Las resistencias a famciclovir se asocian a mutaciones en la timidina-cinasa viral y, en menor medida, en el gen de la ADN-polimerasa<sup>17</sup>.

Dado que el famciclovir se elimina principalmente inalterado por vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal (tabla 3). Los efectos adversos más frecuentes de este fármaco son cefalea, náuseas y diarrea.

#### *Brivudina*

La brivudina es un análogo de la timidina con una elevada potencia y selectividad *in vitro* frente al VVZ y al VHS-1. La brivudina está indicada en el tratamiento del HZ en pacientes adultos y no debe administrarse a pacientes inmunodeprimidos. La brivudina no debe administrarse conjuntamente con 5-fluorouracilo, incluyendo también sus preparaciones tópicas o sus profármacos (por ejemplo, capecitabina, floxuridina, tegafur) u otras 5-fluoropirimidinas (por ejemplo, flucitosina). Ello se debe a que el principal metabolito de la brivudina, el bromoviniluracilo, inhibe la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa, encargada del metabolismo de las 5-fluoropirimidinas, por lo que estos fármacos podrían acumularse y producir toxicidad hematológica grave (potencialmente mortal) por supresión de la médula ósea. Es

necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas antes de iniciar un tratamiento con fármacos 5-fluoropirimidínicos y, como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa antes de iniciar cualquier tratamiento con 5-fluoropirimidinas en pacientes a los que se haya tratado recientemente con brivudina. No se requiere ajuste de dosis en ancianos ni en caso de insuficiencia renal o hepática<sup>12,60–62</sup>.

#### *Nuevos fármacos*

Se están investigando nuevas formulaciones para mejorar el perfil farmacocinético del aciclovir (polímeros solubles, micropartículas y liposomas, entre otros) y optimizar su eficacia terapéutica, aunque estas formulaciones tardarán todavía en estar disponibles para su uso en la clínica diaria<sup>63</sup>. Los antivirales empleados en la actualidad para tratar el VHS tienen como diana terapéutica la ADN-polimerasa del virus. Una diana alternativa es el complejo enzimático helicasa primasa del VHS-1 y 2. El primer fármaco descubierto del grupo fue el T157602. Otros fármacos en investigación que actúan sobre este complejo son el BILS 179BS, el BILS 22BS y el BAY 57-1293. Todos ellos son potentes inhibidores de la replicación del VHS. El BAY 57-1293 ha demostrado una actividad superior a los antivirales disponibles en la actualidad en modelos animales y podría ser una alternativa terapéutica útil, incluso en caso de resistencia a aciclovir. Sin embargo, un inconveniente es la facilidad con la que aparecen resistencias a estos fármacos *in vitro*. Se han detectado aislados resistentes a BAY 57-1293 en aislados clínicos del VHS-1<sup>64</sup>.

Respecto al VVZ, se encuentra en investigación una nueva clase de análogos de nucleósidos con estructura de pirimidina bicíclica. Estos fármacos presentan una actividad selectiva para el VVZ (no son activos frente al VHS ni otros virus) debido a una elevada selectividad por la timidina-cinasa del VVZ. Se cree que su diana terapéutica es la ADN-polimerasa del VVZ. Sus compuestos más representativos son el Cf 1743 y su éster de valina, el FV-100, con una mejor farmacocinética. Se están realizando los primeros ensayos clínicos con FV-100<sup>64</sup>.

#### **Antivirales activos frente a citomegalovirus**

El CMV es un betaherpesvirus ubicuo que infecta a animales y humanos. Entre un 40 y un 90% de la población es seropositiva para CMV<sup>33</sup>. El CMV puede causar infección o enfermedad: infección es la evidencia de replicación viral en ausencia de síntomas clínicos, mientras que la enfermedad por CMV es la presencia de replicación viral asociada a sintomatología, que puede ir desde un síndrome viral hasta una enfermedad invasiva. Existen métodos de detección precoz que permiten detectar la presencia de infección antes de que aparezca la enfermedad. Los métodos empleados con mayor frecuencia son la antigenemia (detección del antígeno pp65 del virus en leucocitos de sangre periférica) y la detección del ADN del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>65</sup>.

Tras la infección primaria, que suele pasar desapercibida, el CMV humano persiste en una forma latente que puede reactivarse y producir enfermedad por CMV. Esta reactivación suele producirse en pacientes inmunodeprimidos (trasplantados o con infección por el VIH) o en huéspedes con el sistema inmunológico inmaduro. En los pacientes con infección por el VIH, suele ser más frecuente en aquéllos con inmunodepresión avanzada (CD4 < 50/μl) que no reciben tratamiento antirretroviral o en los que éste ha fracasado<sup>36</sup>. En el paciente trasplantado, la infección por CMV puede ser por reactivación en un receptor seropositivo (R+) o también como consecuencia de una exposición primaria al virus

(por el injerto o por la administración de productos sanguíneos) en un receptor seronegativo (R-) o bien de la reinfección por una segunda cepa viral procedente del donante en un R+<sup>66</sup>. Los trasplantes con mayor riesgo son aquellos en los que el donante es seropositivo (D+) y el receptor es R-, dado que el receptor carece de inmunidad frente al CMV; en cambio, se ha relacionado la presencia de una elevada respuesta CD8 específica frente al CMV con un menor riesgo de enfermedad<sup>33</sup>. Respecto al tipo de trasplante, el riesgo es elevado en el alotrasplante de pulmón, intermedio en los de páncreas y corazón, y bajo en los de hígado y riñón. El riesgo está también relacionado con el tipo de tratamiento inmunodepresor utilizado, y es mayor con la administración de anticuerpos antitimocíticos u OKT3 (muromonab-CD3)<sup>33</sup>. En los pacientes con TPH, el riesgo de enfermedad por CMV es mayor en el trasplante alogénico que en el autógeno. La aparición de enfermedad del injerto contra el huésped es un factor de riesgo para la infección por CMV. Tanto en el TOS como en el TPH, la infección por CMV suele producirse en los 3 primeros meses, aunque el empleo de medidas profilácticas ha hecho que se vean reactivaciones tardías (> 100 días), que tienen el mismo pronóstico desfavorable y deben tratarse<sup>67</sup>.

La presentación clínica más común y menos grave es el síndrome mononucleósico, que consiste en la aparición de fiebre, mialgias, artralgias, odinofagia y mal estado general, junto con leucocitopenia, trombocitopenia y elevación ocasional de las enzimas hepáticas<sup>66</sup>. En pacientes inmunodeprimidos, la infección activa por CMV puede producir enfermedad invasiva (nefritis, hepatitis, miocarditis, pancreatitis, colitis, esofagitis o retinitis) y afectación del SNC, así como efectos indirectos: enfermedades linfoproliferativas, síndrome de Guillain-Barré, enfermedades cardiovasculares y afectación crónica del injerto<sup>68</sup>. La inmunodepresión que produce puede facilitar la aparición de enfermedades oportunistas<sup>65</sup>.

El tratamiento de elección (tabla 2) es el ganciclovir intravenoso. La duración del tratamiento varía habitualmente entre las 2 y las 4 semanas en función de la respuesta clínica y virológica<sup>33</sup>. El ganciclovir oral ya no se utiliza debido a su escasa biodisponibilidad. En su lugar se emplea el valganciclovir, profármaco del ganciclovir que se administra por vía oral y ha demostrado una eficacia comparable al ganciclovir con incluso mayor actividad antiviral (menor incidencia de viremia y picos menores de carga viral de CMV durante el tratamiento con valganciclovir)<sup>33</sup>. El estudio VICTOR, un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico en el que se incluyó a 321 pacientes con TOS e infección por CMV, demostró que el valganciclovir frente al ganciclovir intravenoso no es inferior (ambos se utilizaron durante 21 días en dosis de tratamiento, seguido de valganciclovir en dosis profilácticas durante 28 días)<sup>69</sup>. Len et al, investigadores de la Red de Estudio de Infección en el Trasplante (RESITRA)<sup>70</sup>, presentaron los resultados de un estudio prospectivo de cohortes en el que se compararon 3 estrategias (ganciclovir intravenoso, ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir oral o únicamente valganciclovir oral) en el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes con TOS. Se incluyó a 3.467 pacientes que se siguieron durante 2 años. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia entre las 3 pautas<sup>70</sup>.

El tratamiento durante un tiempo prolongado o con dosis subóptimas puede favorecer la aparición de cepas resistentes a ganciclovir (y, por tanto, a valganciclovir). La frecuencia de aparición de cepas de CMV resistentes a ganciclovir en pacientes con TOS puede llegar a un 5–15% en grupos de alto riesgo, como el de trasplante de pulmón. En caso de resistencia a ganciclovir puede emplearse foscarnet. La resistencia a foscarnet es excepcional entre las cepas de CMV resistentes a ganciclovir<sup>32</sup>. El cidofovir es de segunda elección debido a su toxicidad y habitualmente conserva su actividad frente a CMV resistentes a los anteriores.

Después del tratamiento de inducción durante 3 semanas (2 semanas en caso del cidofovir), los pacientes inmunodeprimidos requieren tratamiento de mantenimiento para evitar las recaídas. Este puede realizarse con dosis menores de ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral (tabla 2). En pacientes con retinitis por CMV, las pautas que incluyen implantes intraoculares de ganciclovir consiguen mejores resultados y reducen sustancialmente la progresión de la retinitis en comparación con las que incluyen solo ganciclovir intravenoso. Estos implantes deben ir asociados a un tratamiento sistémico con ganciclovir o valganciclovir para evitar la infección del ojo contralateral o la diseminación extraocular<sup>10,36</sup>. El aciclovir no debe emplearse en el tratamiento del CMV dado que su actividad es mucho menor y los ensayos clínicos no han demostrado beneficio<sup>33</sup>.

En los pacientes trasplantados hay 2 estrategias para prevenir la enfermedad por CMV: la profilaxis y el tratamiento anticipado. La profilaxis consiste en la administración de un antiviral con actividad frente a CMV en dosis profilácticas a un paciente sin síntomas clínicos ni datos microbiológicos de infección por CMV durante un período de tiempo determinado de mayor riesgo de infección. Su objetivo es evitar la infección en pacientes seronegativos para CMV o la reactivación en pacientes seropositivos para CMV. El tratamiento anticipado consiste en la administración de un antiviral con actividad frente a CMV en dosis terapéuticas en un paciente sin síntomas pero con datos de infección por CMV mediante antigenemia o PCR. Estas determinaciones deben realizarse de forma periódica y debe iniciarse tratamiento ante una única determinación positiva de antigenemia o 2 determinaciones consecutivas positivas de PCR<sup>71</sup>. No existe consenso acerca de cuál de los 2 abordajes (profilaxis o tratamiento anticipado) es mejor. La selección de uno u otro se realizará en función de diferentes factores, incluyendo el riesgo del paciente. La profilaxis ha demostrado reducir la incidencia de enfermedad por CMV y enfermedades oportunistas, así como la mortalidad relacionada con CMV y la mortalidad por todas las causas. Adicionalmente, previene la reactivación del VHS y del VVZ<sup>33</sup>. En general, la profilaxis suele reservarse para los pacientes con mayor riesgo, dado que implica un mayor tiempo de exposición al fármaco. El tratamiento anticipado presenta las ventajas de una menor exposición al fármaco (que teóricamente reduciría el riesgo de aparición de resistencias), toxicidad y coste. Sin embargo, el éxito de su aplicación depende de la posibilidad de realizar de forma continuada y periódica las determinaciones de antigenemia o PCR. Kalil et al<sup>72</sup> y Small et al<sup>73</sup> realizaron 2 metanálisis en los que comparaban la profilaxis con el tratamiento anticipado. Estos autores concluyeron que ambas aproximaciones reducen la enfermedad por CMV en comparación con placebo, sin que se observen diferencias significativas; sin embargo, sólo la profilaxis ha demostrado ser efectiva en los pacientes de alto riesgo (D+/R-). Si bien ambas redujeron el rechazo, sólo la profilaxis redujo las infecciones bacterianas y fúngicas<sup>72</sup>. Una revisión de la biblioteca Cochrane evaluó el riesgo-beneficio del tratamiento antiviral para la prevención de la enfermedad por CMV y la mortalidad en el TOS. Se concluye que, cuando el receptor es R+ o cuando es R- y el donante es D+, la profilaxis con aciclovir, valganciclovir o ganciclovir, en comparación con placebo o ausencia de tratamiento, reduce significativamente el riesgo de enfermedad por CMV (19 estudios: riesgo relativo [RR] de 0,42; IC95%: 0,34–0,52), infección por CMV (17 estudios: RR de 0,61; IC95%: 0,48–0,77) y muerte por todas las causas (17 estudios: RR de 0,63; IC95%: 0,43–0,92). En los estudios que comparaban directamente diferentes fármacos, el ganciclovir fue más efectivo que el aciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV (RR de 0,37; IC95%: 0,23–0,60)<sup>74</sup>.

En pacientes con TPH, la administración de ganciclovir como profilaxis uniforme, una vez que el injerto funcione, ha conseguido

reducir la infección y la enfermedad por CMV de forma significativa con respecto a placebo (el 0–10 frente al 24–29%), pero con un aumento no despreciable de períodos adicionales de neutropenia (30–50%) y un RR de infección bacteriana 4,3 veces mayor. Además, esta estrategia no se acompaña de una disminución de la mortalidad global y favorece la aparición de enfermedades tardías al suprimirse la profilaxis por falta de reconstitución inmunológica<sup>34</sup>. El valganciclovir ha demostrado una buena biodisponibilidad incluso en pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped intestinal de grados I y II<sup>71</sup>. El aciclovir y el valaciclovir son alternativas aceptables para evitar la toxicidad del ganciclovir, el valganciclovir o el foscarnet en profilaxis prolongadas. Sin embargo, dado que su eficacia frente a CMV es modesta, han de emplearse siempre bajo elevada supervisión y tratamiento anticipado de la infección por CMV con ganciclovir, valganciclovir o foscarnet<sup>71</sup>. No se recomienda el empleo de inmunoglobulinas para la prevención de la infección o enfermedad por CMV en el TPH<sup>65</sup>.

En el 2005 se publicaron en esta revista las recomendaciones del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante de la SEIMC y la RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por CMV en pacientes trasplantados, en las que discuten ampliamente los aspectos comentados anteriormente<sup>65</sup>. Los Dres. Humar y Chou<sup>33</sup> realizan una excelente revisión sobre el CMV en el TOS. Se recomienda asimismo consultar los protocolos clínicos de la SEIMC<sup>32</sup> y los propios de cada centro (en la *tabla 2* se indican las dosificaciones de antivirales activos frente a CMV en las situaciones clínicas más frecuentes).

A continuación se describen los principales antivirales utilizados en las infecciones por CMV así como los nuevos fármacos en investigación.

### Ganciclovir

Es un antiviral relacionado estructuralmente con el aciclovir. Al igual que éste, el ganciclovir requiere fosforilación a su forma activa, a la primera de las cuales realiza una proteincinasa viral (UL 97). El ganciclovir inhibe la unión de la desoxiguanosina trifosfato a la ADN-polimerasa, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis del ADN viral. Actúa tan sólo frente a virus en replicación y no es activo frente a virus latentes. Es activo frente al VHS y al CMV, sin embargo, el uso clínico está limitado debido a su toxicidad. El 5–15% de los pacientes abandonan el tratamiento por este motivo.

El ganciclovir se utiliza en el tratamiento de la retinitis y otras infecciones graves por CMV en inmunodeprimidos (con sida, trasplantados, en quimioterapia antineoplásica), tanto en profilaxis y tratamiento anticipado como en el tratamiento mismo. Con el tratamiento prolongado pueden aparecer resistencias. Éstas se deben habitualmente a mutaciones del gen *UL97*, aunque también puede producirse por mutaciones del gen *UL54* (pol) o ambos. La mutación del *UL54* aparece después de tratamientos prolongados y puede condicionar resistencia a otros fármacos como cidofovir o foscarnet. Las mutaciones de *UL54* pueden conferir resistencia cruzada a ganciclovir-foscarnet (raramente) o a ganciclovir-cidofovir. La resistencia cruzada a ganciclovir-foscarnet-cidofovir es excepcional<sup>33</sup>.

El ganciclovir alcanza unas concentraciones elevadas en el SNC (el 67% de las plasmáticas). Se elimina principalmente por vía renal, por lo que requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (*tabla 3*). Está contraindicado en el embarazo por su efecto mutagénico. Se recomienda utilizar medidas anticonceptivas durante su uso y hasta 90 días después. En niños,

deben extremarse las precauciones por su carcinogenicidad y toxicidad gonadal.

Los efectos adversos observados con más frecuencia incluyen alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia y trombocitopenia), que suelen ser reversibles y cuyo riesgo aumenta con la asociación a otros fármacos mielotóxicos como la zidovudina, la azatioprina o el micofenolato de mofetilo, entre otros. La mielosupresión es un problema especialmente importante en los pacientes con trasplante de médula ósea y suele aparecer durante la segunda semana de tratamiento. Se recomienda suspender el tratamiento cuando el recuento de neutrófilos sea < 500 células/μl o el de plaquetas < 25.000/μl hasta que éstos aumenten a 750 células/μl o 50.000/μl, respectivamente<sup>75</sup>. La administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos puede ser útil para la recuperación de los neutrófilos. Otros efectos secundarios que pueden aparecer son alteraciones gastrointestinales, desprendimiento de retina (en pacientes con retinitis por CMV), nefrotoxicidad (15%), fiebre, erupciones cutáneas, flebitis, confusión, cefalea, alteración en las pruebas de función hepática y, raramente, alteraciones psiquiátricas y convulsiones.

### Valganciclovir

Es un profármaco del ganciclovir con una biodisponibilidad 10 veces mayor que éste. Tras su absorción, rápidamente se convierte en ganciclovir a través del metabolismo de primer paso intestinal y hepático, por lo que sus precauciones y efectos secundarios serán los del ganciclovir. El valganciclovir debe administrarse con alimentos. Por vía oral, con una dosis de 900 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas con una dosis de 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso<sup>76</sup>.

### Foscarnet

Antiviral utilizado en el tratamiento de la retinitis por CMV, incluso en la enfermedad progresiva por cepas resistentes a ganciclovir, y en las infecciones por el VHS o el VVZ resistentes a aciclovir ya que, a diferencia del aciclovir o el ganciclovir, no requiere la proteincinasa viral para activarse. Se administra directamente en la forma activa y actúa inhibiendo la ADN-polimerasa viral. Aunque es poco frecuente, durante el tratamiento pueden aparecer cepas de VHS, VVZ o CMV resistentes a foscarnet por mutación de la polimerasa viral. La asociación de foscarnet y ganciclovir es sinérgica in vitro y puede ser beneficiosa en algunos pacientes con resistencia a ganciclovir. Sin embargo, su asociación no aporta ventajas desde el punto de vista clínico en ausencia de resistencias a ganciclovir<sup>65</sup>. Se han descrito cepas de CMV resistentes a ambos fármacos. En pacientes con infección por el VHS resistente a foscarnet, el cidofovir puede ser de utilidad (no debe emplearse en caso de encefalitis)<sup>36</sup>.

Debido a su escasa absorción por vía oral, el foscarnet se administra solamente por vía intravenosa. La presentación comercial al 2,4% (24 mg/ml) puede administrarse sin diluir por una vía central, o diluido a la mitad (12 mg/ml) con suero salino fisiológico o suero glucosado al 5% si se administra por vía periférica. Se elimina principalmente por vía renal y es muy nefrotóxico, por lo que las dosis deben ajustarse adecuadamente en presencia de alteración de la función renal (*tabla 3*). Cabe recordar que la nefrotoxicidad del foscarnet se incrementa con el uso simultáneo de ciclosporina o tacrolimus, lo que supone una limitación para su uso en pacientes trasplantados<sup>32</sup>.

El uso de foscarnet está contraindicado durante el embarazo y lactancia, en niños y en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave.

Es un fármaco muy nefrotóxico que puede llegar a producir insuficiencia renal en un tercio de los pacientes tratados. La insuficiencia renal suele ser reversible, sin embargo, en algunos casos puede llegar a ser necesaria la realización de hemodiálisis. Debe evitarse en lo posible la asociación a otros fármacos nefrotóxicos e hidratar correctamente al paciente. Se recomienda monitorizar la creatinina sérica cada 48 h en el tratamiento de inducción y cada 7 días durante el mantenimiento. Otros efectos adversos son náuseas, vómitos, anemia, fatiga, cefalea, ulceraciones genitales, alteraciones nerviosas centrales, hipocalcemia (y con menor frecuencia hipercalcemia), hipofosfatemia o hiperfosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. El riesgo de hipocalcemia grave aumenta con su asociación a la pentamidina, por lo que esta asociación está contraindicada.

### Cidofovir

El cidofovir es un análogo nucleósido sintético que lleva ya incorporada una fosforilación y por esto, al igual que el foscarnet, no requiere proteincinasas virales para su activación. Cinasas intracelulares fosforilan el cidofovir a cidofovir difosfato, que actúa como inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa viral. El cidofovir presenta un amplio espectro de actividad frente a virus de tipo ADN, incluyendo herpesvirus, adenovirus, papilomavirus y poxvirus. De entre los poxvirus, presenta actividad frente a virus vacunal, viruela, *Molluscum contagiosum* y orfvirus. De la familia herpesvirus, destaca su actividad frente a CMV, única indicación para la que está autorizado. Sin embargo, debido a su elevada toxicidad, constituye una alternativa de segunda elección. Puede aparecer resistencia a cidofovir por mutación de la polimerasa viral. Sin embargo, habitualmente cidofovir mantiene la eficacia frente al VHS resistente a aciclovir y al CMV resistente a ganciclovir y foscarnet. El cidofovir puede ser una alternativa a la ribavirina (RBV) en infecciones graves por adenovirus. Un aspecto interesante ante la amenaza de bioterrorismo es la actividad del cidofovir frente al virus de la viruela.

Debido a su baja biodisponibilidad oral, cidofovir se administra solamente por vía intravenosa, aunque en la actualidad se están investigando profármacos para poder administrarlo por vía oral<sup>64</sup>. El cidofovir se elimina a través del riñón por filtración glomerular y secreción tubular, por lo que requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal (tabla 3). Su semivida de eliminación en fase terminal es de 2,5 h, aunque la vida media intracelular de su forma activa puede llegar hasta 65 h.

El cidofovir está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave y la función renal debe monitorizarse antes de cada administración. Se recomienda también realizar exploraciones oftalmológicas y recuento de neutrófilos periódicamente, ya que puede aparecer neutropenia hasta en un 20% de los pacientes.

El cidofovir ha mostrado carcinogenicidad y embriotoxicidad en animales, por lo que no se debe administrar durante el embarazo (se recomienda que ambos miembros de la pareja utilicen métodos anticonceptivos complementarios). Las mujeres deben mantener el método anticonceptivo hasta un mes después y los hombres hasta 3 meses después de finalizado el tratamiento. También puede producir infertilidad masculina.

El cidofovir presenta una elevada toxicidad, especialmente renal y ocular (nefrotoxicidad, neutropenia y acidosis metabólica, iritis, uveítis e hipotonía ocular), que ha causado la interrupción del tratamiento en aproximadamente un 25% de los pacientes. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda después de la primera o la segunda dosis, incluyendo casos mortales. El cidofovir solamente puede administrarse por vía intravenosa y para reducir la toxicidad renal es necesario hidratar

al paciente con suero fisiológico (un litro pasado en 1–2 h antes de la administración de cidofovir y, si puede recibir fluidos adicionales, otro litro en 1–3 h, empezando al mismo tiempo o justo después de finalizar la perfusión del fármaco) y coadministrar probenecid (2 g 3 horas antes y 1 g a las 2 h y 8 h postinfusión). Puede mostrar toxicidad aditiva con otros nefrotóxicos, por lo que éstos deben suspenderse por lo menos 7 días antes de la administración de cidofovir. Los pacientes que presenten hipotonía ocular deben abandonar el tratamiento con cidofovir, en cambio, la uveítis y la iritis aisladas pueden responder a la aplicación tópica de corticoides y ciclopléjicos, y permiten continuar el tratamiento con cidofovir. Sin embargo, si la sintomatología no remite, el cidofovir debe suspenderse. Otros efectos secundarios descritos son náuseas, vómitos, fiebre, astenia, reacciones cutáneas, alopecia, disnea, alteración de las pruebas de función hepática, pancreatitis, neutropenia reversible y diabetes insípida nefrogénica.

### Fomivirsén

Es un oligonucleósido antisentido utilizado por vía intravítrea para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con infección por el VIH que no toleran otros fármacos o no han respondido a ellos. Se encuentra comercializado en algunos países de la Unión Europea, aunque no en España. El fomivirsén actúa uniéndose al ARN mensajero del CMV, induce su degradación y evita así la formación de proteínas necesarias para el virus. Es un fármaco altamente específico para el CMV. Se administra por vía intravítrea y, tras su administración, presenta niveles intravítreos adecuados durante 7–10 días. Se recomienda no utilizarlo en pacientes que hayan recibido cidofovir entre las 2 y las 4 semanas previas.

Los efectos secundarios más frecuentes son uveítis, vitritis, aumento de la presión intraocular y alteraciones visuales.

### Nuevos fármacos

El fármaco que se hallaba en fases más avanzadas de desarrollo, era maribavir (benzamidavir, 1263W94).<sup>77</sup> Sin embargo, tras no alcanzar los endpoints primarios en un ensayo que evaluaba su eficacia en la profilaxis de la infección por CMV en pacientes sometidos a un TPH, la compañía Viropharma finalizó prematuramente otro estudio con este fármaco en pacientes trasplantados de hígado. A pesar de que no existen estudios bien controlados, se han utilizado en algunos casos los siguientes fármacos: artesunato, leflunomida y adefovir. Algunos estudios han demostrado reducción de la reactivación de la infección por CMV con los inmunodepresores inhibidores de la cinasa mTOR: sirolimus y everolimus<sup>78</sup>. Se encuentran también en investigación el sevirumab (un anticuerpo anti-CMV dirigido contra la glicoproteína H de la envuelta) y el lobucavir (un análogo de nucleósidos con actividad frente a herpesvirus, incluyendo VHS resistente a aciclovir, CMV resistente a ganciclovir y hepatitis B), así como formulaciones de cidofovir por vía oral<sup>79</sup>.

### Bibliografía

1. Catálogo de Medicamentos. Colección Consejo Plus. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2009.
2. Lacy C, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook 2009–2010, 18 ed. Hudson: American Pharmacists Association; 2009.
3. Hopkins J. ABX Guide; 2009 [consultado 5/7/2009]. Disponible en: <http://hopkins-abxguide.org/>.
4. Klasco RK. DRUGDEX<sup>®</sup> System. Colorado, USA: Thomson Micromedex, Greenwood Village; 2009 [consultado 5/7/2009]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>.

5. Mensa J, Gatell J, García-Sánchez J, Letang E, López-Suñé E, editores. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2009, 1 ed. Barcelona: Antares; 2009.
6. Product information. European Medicines Agency (EMA); 2009 [consultado 5/7/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>.
7. Angelico M, Cepparulo M, Barlattani A, Liuti A, Gentile S, Hurtova M, et al. Unfavourable effects of colchicine in combination with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1459–67.
8. He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;CD005582.
9. Miró J, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:353–62.
10. Panel de expertos de Grupo de Estudio del Sida, Plan Nacional sobre el Sida. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:437–64.
11. Tunbridge AJ, Breuer J, Jeffery KJ, British Infection Society. Chickenpox in adults—clinical management. *J Infect.* 2008;57:95–102.
12. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S1–26.
13. Wareham DW, Breuer J. Herpes zoster. *BMJ.* 2007;334:1211–5.
14. Brantley JS, Hicks L, Sra K, Tyring SK. Valacyclovir for the treatment of genital herpes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006;4:367–76.
15. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006;107:1800–5.
16. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47:303–27.
17. Simpson D, Lyseng-Williamson KA. Famciclovir: A review of its use in herpes zoster and genital and orolabial herpes. *Drugs.* 2006;66:2397–416.
18. Aguado JM, García-Reyne A, Lumberras C. Infections in liver transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:401–10.
19. Caston JJ, Cisneros JM, Torre-Cisneros J. Effects of viral infection on transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:535–48.
20. Gavalda J, Roman A. Infection in lung transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:639–49.
21. Glenn AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, Walsh T. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006706. doi:10.1002/14651858.CD006706.pub2.
22. Wilhelmus KR. Therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;23;(1):1:CD002898. doi:10.1002/14651858.CD002898.pub3.
23. Angus PW, Patterson SJ. Liver transplantation for hepatitis B: What is the best hepatitis B immune globulin/antiviral regimen? *Liver Transpl.* 2008;14:S15–22.
24. Tuset M, Martín-Conde M, Miró J, Del Cacho E, Alberdi A, Codina C, et al. Características de los fármacos antivirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:433–58.
25. Opstelten W, Neven AK, Eekhof J. Treatment and prevention of herpes labialis. *Can Fam Physician.* 2008;54:1683–7.
26. Karlsmark T, Goodman JJ, Drouault Y, Lufrano L, Pledger GW, Cold Sore Study Group. Randomized clinical study comparing compeed cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1184–92.
27. Zschocke I, Reich C, Zielke A, Reitmeier N, Reich K. Silica gel is as effective as acyclovir cream in patients with recurrent herpes labialis: Results of a randomized, open-label trial. *J Dermatol Med Treat.* 2008;19:176–81.
28. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, Vargas-Cortes M, Barber J, Hill J, et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: Results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1072–80.
29. Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H, Conant M, Oeuvray C, Gao J, et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:47–53.
30. Chacko M, Weinberg JM. Famciclovir for cutaneous herpesvirus infections: An update and review of new single-day dosing indications. *Cutis.* 2007;80:77–81.
31. Riera-Mestre A, Gubieras L, Martínez-Yelamos S, Cabellos C, Fernández-Viladrich P. Adult herpes simplex encephalitis: fifteen years' experience. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:143–7.
32. Pahissa A, Lumberras C, Gavalda J, Cisneros JM, Muñoz P. X-Infecciones en el paciente trasplantado. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editores. *Protocolos clínicos de la SEIMC.* 2005. [consultado 27/7/2009]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>.
33. Humar A, Chou S. CMV infection in solid organ transplantation: Clinical clues and prevention strategies. Robert Michael Educational Institute LLC; 2009 [consultado 27/7/2009]. Disponible en: <http://www.rmei.com/CMV555/>.
34. Gudíol F, Berenguer J, Lizasoain M, Carratalá J, Capdevila JA. XI-Infecciones en el paciente neutropénico. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editores. *Protocolos clínicos de la SEIMC.* 2005. [consultado 27/7/2009]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines; 2006 [consultado 20/8/2009]. Disponible en: [www.cdc.gov/STD/](http://www.cdc.gov/STD/).
36. Panel de expertos de GESIDA, Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento anti-retrovírico de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:356–79.
37. Leung DT, Sacks SL. Current recommendations for the treatment of genital herpes. *Drugs.* 2000;60:1329–52.
38. Oshun PO, Oduyebo OO, Ogunsofa FT. The effects of antiviral therapy of genital herpes in HIV-infected individuals (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(2):CD006492. doi:10.1002/14651858.CD006492 [consultado 20/8/2009]. Disponible en: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006492/frame.html>.
39. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis.* 2002;34:958–62.
40. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2006;42:8–13.
41. Bouza E, Hellín T, Rodríguez Pichardo A, Ribera E. VIII-Enfermedades de transmisión sexual. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editores. *Protocolos clínicos de la SEIMC.* 2005. [consultado 27/7/2009]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>.
42. Pechere M, Wunderli W, Trellu-Toutous L, Harms M, Saura JH, Krischer J. Treatment of acyclovir-resistant herpetic ulceration with topical foscarnet and antiviral sensitivity analysis. *Dermatology.* 1998;197:278–80.
43. Varitect CP. Human varicella-zoster immunoglobulin for intravenous use. Summary of Product Characteristics. Biotest Pharma GmbH. Landsteinerstrasse 5, D-63303 Dreieich. October 2004.
44. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: Current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 2007;196:95–102.
45. Flebogamma® (inmunoglobulina humana polivalente). Ficha técnica del producto. Laboratorios Grifols; 2009.
46. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62:1545–51.
47. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;63:959–65.
48. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *PLoS Med* 2(7): e164. doi:10.1371/journal.pmed.0020164.
49. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271–84.
50. Wassilew S, Collaborative Brivudin PHN Study Group. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:47–55.
51. Kurokawa I, Murakawa K, Kumano K. The change in zoster-associated pain treated with oral valacyclovir in immunocompetent patients with acute herpes zoster. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1223–9.
52. Shen MC, Lin HH, Lee SS, Chen YS, Chiang PC, Liu YC. Double-blind, randomized, acyclovir-controlled, parallel-group trial comparing the safety and efficacy of famciclovir and acyclovir in patients with uncomplicated herpes zoster. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37:75–81.
53. Shafraun SD, Tyring SK, Ashton R, Decroix J, Forszpaniak C, Wade A, et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol.* 2004;29:248–53.
54. Wassilew SW, Wutzler P, Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: Results of a randomized, double-blind, multicenter study. *Antiviral Res.* 2003;59:49–56.
55. Ramos C, Lajusticia J. Infection due to acyclovir-resistant varicella-zoster herpes virus in a patient with AIDS. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:253–4.
56. Hatchette T, Tipples GA, Peters G, Alsuwaidi A, Zhou J, Mailman TL. Foscarnet salvage therapy for acyclovir-resistant varicella zoster: Report of a novel thymidine kinase mutation and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:75–7.
57. Peleg AY, Lasalva MT, Mylonakis E, Silveira FP. Prophylaxis against pulmonary viral and fungal infections in solid organ transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11:209–15.
58. Rottinghaus ST, Whitley RJ. Current non-AIDS antiviral chemotherapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:217–30.
59. Arora A, Mendoza N, Brantley J, Yates B, Dix L, Tyring S. Double-blind study comparing 2 dosages of valacyclovir hydrochloride for the treatment of

- uncomplicated herpes zoster in immunocompromised patients 18 years of age and older. *J Infect Dis.* 2008;197:1289–95.
60. Nervinex<sup>®</sup> (brivudina). Información técnica del producto. Italia: Laboratorios Menarini; 2007.
  61. De Clercq E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol.* 2004;68:2301–15.
  62. Keam SJ, Chapman TM, Figgitt DP. Brivudin (bromovinyl deoxyuridine). *Drugs.* 2004;64:2091–7.
  63. Cortesi R, Esposito E. Acyclovir delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5:1217–30.
  64. De Clercq E. Emerging antiviral drugs. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2008;13:393–416.
  65. Torre-Cisneros J, Fortun J, Aguado JM, De la Camara R, Cisneros JM, Gavalda J, et al. Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:424–37.
  66. Gurgui M, Munoz P. Infection in heart transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:587–97.
  67. Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, Rovira M, Sierra J, Urbano-Ispizua A. Manual de trasplante hematopoyético, 3 ed. Barcelona: Antares; 2004.
  68. Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:38–47.
  69. Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:1205–1213.
  70. Len O, Gavalda J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, et al. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2008;46:20–7.
  71. National Comprehensive Cancer network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer related infections V1; 2008 [consultado 20/8/2009]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#detection](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection).
  72. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143:870–80.
  73. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: A meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis.* 2006;43:869–80.
  74. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GFM, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003774. doi:10.1002/14651858.CD003774.pub3.
  75. Cytovene IV (Ganciclovir). Full prescribing information. New Jersey: Roche; 2008.
  76. Einsele H, Reusser P, Bornhauser M, Kalhs P, Ehninger G, Hebart H, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2006;107:3002–8.
  77. Trofe J, Pote L, Wade E, Blumberg E, Bloom RD. Maribavir: A novel antiviral agent with activity against cytomegalovirus. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1447–57.
  78. Demopoulos L, Polinsky M, Steele G, Mines D, Blum M, Caulfield M, et al. Reduced risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients treated with sirolimus: A pooled analysis of clinical trials. *Transplant Proc.* 2008;40:1407–10.
  79. Schreiber A, Harter G, Schubert A, Bunjes D, Mertens T, Michel D. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection and resistant strains. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:191–209.