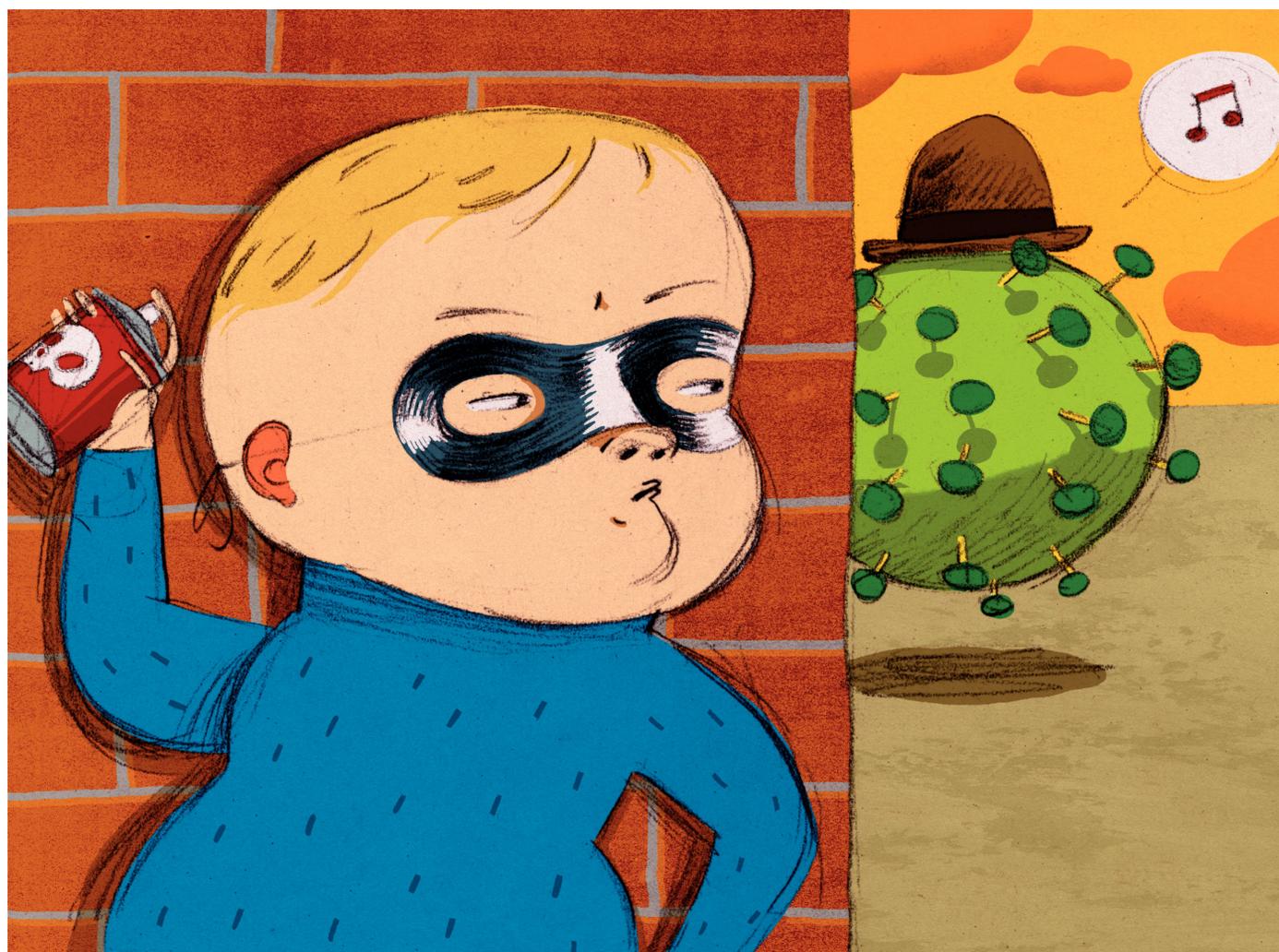


# Fármacos antivirales en pediatría

MARÍA ISABEL DE JOSÉ Y ANA PÉREZ

Servicio de Enfermedades Infecciosas Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.  
ijose.hulp@salud.madrid.org



## Puntos clave

- Es muy importante el desarrollo de fármacos antivirales eficaces para neonatos, trasplantados e inmunodeficientes, en los que las infecciones virales pueden ser graves, incluso mortales, o causar graves secuelas.
- El tratamiento antiviral, en pacientes de riesgo, debe instaurarse lo antes posible para aumentar su eficacia.
- El aciclovir es el tratamiento de elección en las infecciones por el virus del herpes simple y el virus de la varicela zóster, como alternativa se puede utilizar valaciclovir o famciclovir, con menos experiencia en niños.
- Se debe tratar siempre la infección por citomegalovirus (CMV) en el paciente inmunodeficiente, el tratamiento de elección es ganciclovir intravenoso y en el tratamiento de mantenimiento se puede utilizar valganciclovir oral.
- Una alternativa para el tratamiento de la infección congénita por CMV es el valganciclovir oral, aunque, por el momento, no hay evidencia de su eficacia.

**Tabla 1.** Antivirales utilizados en pediatría

| Nombre genérico | Nombre comercial                         | Presentación   | Biodisponibilidad oral | Semivida   | Actividad              | Excreción     |
|-----------------|--|--|------------------------|------------|------------------------|---------------|
| Aciclovir       | Varios                                   | Comprimidos 800 y 200 mg; suspensión 400 mg/5 ml; vial 250 mg; crema 5%; pomada oftálmica 3% | 15-30%                 | 3 h        | VHS-1, VHS-2, VVZ      | Renal, 30-90% |
| Valaciclovir    | Varios                                   | Comprimidos 1 g y 500 mg   | 55%                    | 2,5-3,5 h  | VHS-1, VHS-2, VVZ      | Renal 30-90%  |
| Fanciclovir     | Fanciclovir<br>Ancivin<br>Fanvir         | Comprimidos 125, 250, 500 y 750 mg   | 75%                    | 2-3 h      | VHS-1, VHS-2, VVZ      | Renal > 90%   |
| Penciclovir     | Denavir 1%<br>Vectavir 1%<br>Viasstil 1% | Crema 1%   | Tratamiento tópico     |            | VHS-1, VHS-2           |               |
| Ganciclovir     | Cymevene<br>Virgan                       | Cápsulas 250 mg; vial 500 mg; gel oftálmico  | 30%, con comida grasa  | 1,7-5, 8 h | VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV | Renal > 90%   |
| Valganciclovir  | Valcyte                                  | Comprimidos 450 mg; polvo sol o 50 mg/ml   | 60% con comida         | 3,7-4, 6 h | VHS, VVZ, CMV          | Renal > 90%   |
| Foscarnet       | Foscavir                                 | Solución i.v., 24 mg/ml, frasco 250 ml   |                        | 3 h        | VHS, VVZ, CMV          |               |
| Cidofovir       | Vistide                                  | Vial 375 mg/5ml  |                        | 2,6 h      | VHS, VVZ, CMV          | Renal > 90%   |

CMV: citomegalovirus; EA: efectos adversos; iv.: intravenoso; SNC: sistema nervioso central; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela zóster.

\*Categorías de la clasificación de fármacos en la gestación según la Food and Drug Administration. A: estudios controlados en mujeres gestantes, no muestran riesgos para el feto. B: sin evidencia de riesgo en humanos: a) estudios en animales muestran riesgos no hallados en estudios humanos; b) aunque no se han demostrado riesgos en estudios animales, no se han realizado estudios adecuados en humanos. C: no se puede descartar riesgos: a) no hay estudios en humanos. Los estudios en animales son positivos o no existen; b) los beneficios

Los primeros antivirales, activos contra los herpes, fueron introducidos en los años sesenta. Pero no es hasta la aparición del sida, a partir de los ochenta, cuando se produce un gran avance, no sólo para el desarrollo de tratamientos antivirales eficaces, sino también en el diagnóstico de infecciones virales que, junto con el progreso de la biología molecular y la virología, ha permitido el desarrollo de fármacos más eficaces y seguros.

En esta revisión analizaremos únicamente los fármacos antivirales indicados en infecciones producidas por virus de la familia herpes, es decir: virus del herpes simple (VHS) tipo 1 y 2, virus de la varicela zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), virus del herpes humano (VHH) 6, 7 y 8 y virus de Epstein-Barr (VEB).

Las características, presentación, indicaciones y dosificación de los antivirales utilizados en pediatría se resumen en las tablas 1 y 2.

## Tratamiento antiviral de la infección por el virus del herpes simple y el virus de la varicela zóster

### Virus del herpes simple

Hay 2 tipos de VHS el VHS-1 y el VHS-2. El VHS-1 causa herpes labial, estomatitis herpética y queratitis; el VHS-2 produce herpes genital. Después de la infección inicial, el virus permanece latente en los ganglios sensitivos y puede reactivarse por sobrecarga emocional, física o inmunodeficiencia. La enfermedad recurrente es menos intensa que la primaria. La infección neonatal por el VHS es un cuadro grave, que puede presentarse como una infección diseminada con afectación multiorgánica o localizada en piel, mucosa oral u ocular y sistema nervioso central (SNC). La encefalitis herpética puede causar graves secuelas neurológicas sin

| Embarazo*<br>toxicidad                                   | Interacciones  | Edad   |
|--|--|--|
| C.<br>Experiencia<br>uso                                 | Probenecid > SNC   | Neonatos   |
| B  | Probenecid > SNC   | No autorizado<br>para niños  |
| B  | Probenecid > SNC   | No autorizado ni<br>hay datos en niños   |
|  | ↑ EA;  | Autorizado > 12<br>años  |
| Teratógeno,<br>carcinógeno,<br>mutagénico<br>en animales | ↑ EA;<br>inmunodepresores,<br>imipenem, probenecid<br>y nefrotóxicos | Autorizado para<br>mayores de 18<br>años   |
| Teratógeno,<br>carcinógeno,<br>mutagénico<br>en animales | ↑ EA;<br>inmunodepresores,<br>imipenem, probenecid<br>y nefrotóxicos | Autorizado para<br>mayores de 18<br>años   |
|  | Se deposita en huesos<br>y cartílagos                                | Autorizado > 18<br>años. Experiencia<br>en niños                                       |
| Oncógeno,<br>embriotóxico<br>en animales                 | Administrar con<br>probenecid, nefrotóxico                           | Autorizado para<br>mayores de 18<br>años. Experiencia<br>en niños<br>inmunodeficientes |

potenciales pueden justificar los riesgos potenciales. D: evidencia positiva de riesgo: a) hay evidencia de riesgos para el feto; b) los beneficios potenciales pueden compensar los riesgos. X: contraindicados en la gestación por evidencia de riesgos potenciales que claramente sobrepasan los posibles beneficios.

tratamiento adecuado y precoz. En inmunodeficientes y trasplantados el VHS puede producir cuadros graves diseminados.

*Herpes labial.* El herpes labial primario en inmunocompetentes no requiere tratamiento. Sólo las formas graves en inmunodeficientes o recurrencias frecuentes. El aciclovir tópico no es eficaz. El penciclovir tópico al 1% ha demostrado eficacia<sup>1</sup>.

*Herpes mucocutáneo.* El tratamiento con aciclovir oral es eficaz cuando se inicia antes del tercer día de evolución, como se ha demostrado en ensayos clínicos en niños diagnosticados de gingivostomatitis herpética, con disminución significativa de la duración de los síntomas<sup>2</sup>. Se han realizado estudios farmacocinéticos en niños, con valaciclovir y famciclovir, que indican mejor biodisponibilidad que el aciclovir<sup>3</sup>. Las dosis no están bien establecidas para niños pequeños.

*Queratoconjuntivitis.* La queratoconjuntivitis por VHS se trata de forma tópica con aciclovir pomada oftálmica al 3%, aplicaciones en ambos ojos. Las recurrencias se tratan también de forma tópica, aunque, si son muy frecuentes, el aciclovir oral es una alternativa.

*Herpes neonatal.* Los neonatos pueden infectarse por el VHS intraútero, por vía hemática o transplacentaria, aunque la forma más frecuente de transmisión es por contacto directo con el VHS en el canal vaginal durante el parto, que también se puede producir en el período posnatal. La cesárea electiva está indicada en casos de herpes genital materno, especialmente en caso de rotura de membranas de más de 6 h. Tratar con aciclovir a la madre y realizar cesárea disminuyen el riesgo de infección neonatal<sup>4</sup>. Se debe aislar al neonato con infección o riesgo de infección por el VHS. La lactancia materna está contraindicada si hay lesiones en el pecho, y se debe iniciar tratamiento con aciclovir intravenoso (i.v.) tras recoger muestras virológicas. El tratamiento con aciclovir en el recién nacido está indicado en:

- Neonatos con cultivo viral positivo entre el primero y el tercer día de vida.
- Lesiones cutáneas indicativas de herpes.
- Alteraciones neurológicas o signos clínicos de sepsis con estudios bacteriológicos negativos y madre con historia de herpes o contacto con herpes labial.
- Primoinfección materna durante el embarazo o reactivación en el último mes, independientemente del tipo de parto (vaginal o cesárea), incluso si la madre recibe tratamiento, aunque las membranas estén intactas.
- Cesárea urgente con rotura de membranas de más de 4 h y clínica de herpes en el parto.
- Parto vaginal y herpes recurrente el último mes y factores de riesgo clínico asociados.

No hay evidencia de que el tratamiento profiláctico con aciclovir o valaciclovir durante el embarazo disminuya la incidencia de herpes neonatal. La profilaxis antenatal con antivirales disminuye el número de recurrencias. Hay datos limitados sobre la seguridad de la profilaxis materna para el neonato<sup>5</sup>.

*Herpes genital.* Las recurrencias leves no requieren tratamiento. Las recurrencias moderadas o con baja frecuencia se tratan con ciclos cortos de aciclovir oral. Las recurrencias graves o más de 5 al año se tratan con aciclovir oral durante 6-12 meses. Si a pesar del tratamiento aparecen recurrencias, realizar estudio de resistencias y si el virus es resistente, iniciar tratamiento con foscarnet.

*Encefalitis.* Es un cuadro clínico grave con alta mortalidad y secuelas que requiere una alta sospecha clínica y el inicio precoz del tratamiento antiviral<sup>6</sup>.

### Virus de la varicela zóster

La primoinfección por el VVZ produce la varicela, que en ocasiones se complica con infecciones cutáneas, diseminación respiratoria, neurológica, hemática, etc. La frecuencia de la enfermedad y sus complicaciones disminuyen con la vacunación sistemática.

**Tabla 2.** Indicaciones clínicas y dosis de los antivirales para los niños

| Indicación         | Pacientes-gravedad                 | Fármaco                             | Dosis                  | Vía                     | Duración (días)              |           |                     |
|--------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|---------------------|
| VHS-1,<br>VHS-2    | Primario                           | Immunodeprimidos o enfermedad grave | Aciclovir              | 20 mg/kg/8 h            | i.v.                         | 5-7       |                     |
|                    |                                    | Encefalitis y neonatos              | Aciclovir              | 20 mg/kg/8h             | i.v.                         | 10-14-21  |                     |
|                    | Recurrente                         | Adultos                             | Aciclovir              | 200 mg 5 veces/día      | Oral                         | 5         |                     |
|                    |                                    |                                     | Valaciclovir           | 500 mg/12 h             | Oral                         |           |                     |
|                    |                                    |                                     | Famciclovir            | 125 mg/12 h             | Oral                         |           |                     |
|                    | Inmunodeficientes                  | Aciclovir                           | 200 mg 5 veces/día     | Oral                    | 5-10                         |           |                     |
|                    |                                    | Aciclovir                           | 5 mg/kg/8 h            | i.v.                    |                              |           |                     |
|                    |                                    | Valaciclovir                        | 500 mg/12 h            | Oral                    |                              |           |                     |
|                    |                                    |                                     | Famciclovir            | 125 mg/12 h             | Oral                         | 7         |                     |
|                    | Labial                             |                                     | Penciclovir 1%         | Cada 2 h en el día      | Tópico                       | 4         |                     |
| Oftálmico          |                                    | Aciclovir 3%                        | 5 veces al día         | Tópico                  | 3 días tras curación         |           |                     |
| Resistente         |                                    | Foscarnet                           | 40 mg/kg lento         | i.v.                    | 14-21                        |           |                     |
| Genital recurrente | Adultos inmunocompetentes          | Aciclovir                           | 400 mg/12 h            | i.v.                    | 6-12 meses                   |           |                     |
|                    |                                    | Valaciclovir                        | 500 mg/día             | Oral                    |                              |           |                     |
|                    | Adultos inmunodeficientes          | Aciclovir                           | 400-800 mg/8-12 h      | l                       | Hasta recuperar la inmunidad |           |                     |
|                    |                                    | Valaciclovir                        | 500 mg/12 h            | Oral                    |                              |           |                     |
|                    |                                    | Famciclovir                         | 500 mg/12 h            | Oral                    |                              |           |                     |
| VVZ                | Varicela                           | Inmunocompetentes Adulto            | Aciclovir              | 800 mg/5 veces día      | Oral                         | 5 días    | Aprobado para niños |
|                    |                                    |                                     | Valaciclovir           | 1 g/8 h                 | Oral                         | 7 días    |                     |
|                    |                                    | < 1 año                             | Aciclovir              | 20 mg/kg/6 h            | Oral                         | 5 días    |                     |
|                    | Inmunodeficientes Enfermedad grave | Aciclovir                           | 10 mg/kg/8 h en adulto | i.v.                    | 5-7 días                     |           |                     |
|                    |                                    |                                     | 20 mg/kg/8 h en niño   | i.v.                    | 5-7 días                     |           |                     |
|                    | Zóster                             | No complicado                       | Aciclovir              | 800 mg/5 veces día      | Oral                         | 7-10 días |                     |
|                    |                                    |                                     | Valaciclovir           | 1 g/8 h                 | Oral                         | 7 días    |                     |
|                    |                                    |                                     | Famciclovir            | 250 mg/8 h o 750 mg/día | Oral                         | 7 días    |                     |
|                    |                                    | Inmunodeficientes                   | Aciclovir              | 20 mg/8 h               | i.v.                         | 7 días    |                     |
|                    |                                    |                                     | Valaciclovir           | 1 g/8 h                 | Oral                         | 7 días    |                     |
|                    | Famciclovir                        | 500 mg/8 h                          | Oral                   | 10 días                 |                              |           |                     |
| Resistente         |                                    | Foscarnet                           | 40 mg/kg lento         | i.v.                    | 14-21 días                   |           |                     |

En el niño inmunocompetente la varicela no requiere tratamiento.

Las indicaciones de tratamiento de la varicela en pediatría<sup>7</sup> son:

- Varicela en menores de 1 año o mayores de 12 años.
- Segundo caso familiar (sin evidencia).
- Varicela connatal (madre con varicela 5 días antes del parto o 2 días después).
- Varicela en niños con afecciones respiratoria o dermatológica.
- Niños en tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico o corticoides, aunque sea inhalados o en pautas intermitentes.
- Varicela con complicaciones sistémicas, neumonitis, encefalitis, o hemorrágica.
- Niños inmunodeficientes.
- Varicela zóster generalizada u oftálmica o en inmunodeficientes.

El tratamiento es con aciclovir oral, que puede sustituirse por valaciclovir o famciclovir, aunque las dosis pediátricas todavía no están bien establecidas. En caso de varicela complicada en inmunodeficientes y en caso de varicela zóster el tratamiento se realizará por vía i.v.

### Fármacos antivirales contra el VHS y el VVZ

Los antivirales utilizados en estas infecciones son: aciclovir, penciclovir, famciclovir, valaciclovir y otros todavía en fase de investigación. Es importante señalar que la eficacia de estos fármacos está relacionada con su administración precoz, antes de las 48 h de iniciados los síntomas.

| Indicación                        | Pacientes-gravedad                 | Fármaco                | Dosis                                       | Vía                   | Duración (días) |             |                   |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|---|-----------------------|-----------------|-------------|-------------------|
| CMV,<br>VHH-6,<br>VHH-7,<br>VHH-8 | Infección aguda                    | Elección en prematuros | Ganciclovir                                 | 10 mg/kg/día cada 8 h | i.v.            |             |                   |
|                                   |                                    | Niños                  |   | 2,5-6,5 mg/kg/8 h     | i.v.            | 2-4 semanas |                   |
|                                   |                                    | Adultos                | Valganciclovir                              | 5 mg/kg/12 h en 1 h   | i.v.            |             |                   |
|                                   | Trasplante, tratamiento preventivo | Elección               | Ganciclovir                                 | 900 mg/12 h           | Oral            | 21 días     |                   |
|                                   |                                    | Alternativa            | Foscarnet                                   | 60 mg/kg/8 h en 1 h   | i.v.            | 14-21 días  | Aprobado en niños |
|                                   |                                    |                        | Cidofovir                                   | 90 mg/kg/12 h en 2h   | i.v.            | 14 días     |                   |
| Retinitis por CMV                 | Elección                           | Ganciclovir            | 5 mg/12h inducción                          | i.v.                  | 14 días         |             |                   |
|                                   | Alternativa                        | Foscarnet              | 5 mg/kg/3-5 días a la semana, mantenimiento | i.v.                  |                 |             |                   |
| Retinitis por CMV                 | Niños                              | Ganciclovir            | 60 mg/kg/12 h inducción                     | i.v.                  |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 90 mg/kg/día 3-5 días a la semana           | i.v.                  |                 |             |                   |
| Mantenimiento                     | Adultos                            | Ganciclovir            | 3-5 mg/kg/semana inducción                  | i.v.                  |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 2 semanas                                   |                       |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 3-5 mg/kg/cada 2 semanas                    |                       |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 6-6,5 mg/kg/día 5-7 días a la semana        | i.v.                  |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 5 mg/kg 5-7 días a la semana                | i.v.                  |                 |             |                   |
| Profilaxis CMV                    | Niños muy inmunodeficientes, CMV+  | Ganciclovir            | 1 g/8 h                                     | Oral                  |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 1 g/5-8 meses                               | Implante intravitreo  |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 900 mg/día                                  | Oral                  |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 90-120 mg/kg/día                            | i.v.                  |                 |             |                   |
|                                   |                                    |                        | 5 mg/kg/2 semanas                           | i.v.                  |                 |             |                   |
| Profilaxis CMV                    | Niños con CMV grave                | Ganciclovir            | 30-50 mg/kg/8 h                             | Oral                  |                 | No aprobado |                   |
|                                   |                                    |                        | 500 mg/m <sup>2</sup>                       | Oral                  |                 |             |                   |

CMV: citomegalovirus; i.v.: intravenosa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHH: virus del herpes humano; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VRS: virus respiratorio sincitial; VVZ: virus de la varicela zóster.

## Aciclovir

Análogo acíclico de guanosina. En su forma activa trifosfatada, inhibe la ADN-polimerasa y la replicación del ADN viral. La fosforilación y la activación se producen en 3 etapas: primero el aciclovir pasa a aciclovir monofosfato, por acción de la timidincinasa viral y después las enzimas celulares lo convierten en difosfato y trifosfato de aciclovir. La fosforilación del aciclovir por la timidincinasa viral asegura un índice elevado de actividad antiviral y explica que el aciclovir sólo sea eficaz cuando hay infección activa, ya que si en la célula no hay enzimas virales, no se activa el aciclovir<sup>8</sup>.

**Farmacocinética.** La biodisponibilidad oral del aciclovir es baja 15-30%, su semivida de eliminación 2-3 h. Se une escasamente a proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera hema-

toencefálica, alcanza concentraciones intraoculares 1/3 de las plasmáticas y en la leche, 3 veces mayores que las plasmáticas. **Efectos adversos.** Insuficiencia renal reversible por cristalización tubular del fármaco, por lo que debe infundirse lentamente, evitar asociar nefrotóxicos y mantener una adecuada hidratación. Por vía oral produce molestias gastrointestinales. Por vía tópica causa escozor, prurito y conjuntivitis. **Aciclovir tópico.** Indicado en conjuntivitis y queratitis por VHS. En pacientes con VVZ oftálmico tratados con aciclovir sistémico, la concentración del fármaco en lágrimas es suficiente.

## Penciclovir

Análogo al aciclovir indicado en el herpes labial. Crema al 1%, aplicada cada 2 h.

## Famciclovir

Análogo de guanosina. Se convierte en penciclovir, tras administrarse por vía oral. Tiene una biodisponibilidad del 75%. Un 20% se une a proteínas plasmáticas.

## Valaciclovir

Es un profármaco de aciclovir, tiene mejor biodisponibilidad (55%), menos toxicidad renal, la misma actividad contra el VHS y mayor que el aciclovir contra el VVZ. Algunos estudios han demostrado su utilidad en tratamientos de un solo día en el herpes labial y es tan eficaz, administrado sólo 2 veces al día, como el aciclovir 5 veces al día en el tratamiento del herpes genital.

## Tratamiento antiviral de la infección por citomegalovirus y virus del herpes humano-6, 7 y 8

### Citomegalovirus

Es un virus beta del herpes. En inmunocompetentes la primoinfección suele pasar inadvertida; el virus permanece latente y puede reactivarse en inmunodeficientes y causar neumonitis y retinitis.

El CMV se transmite por vía vertical y es la infección congénita más frecuente, afecta al 0,64% de todos los recién nacidos. Produce síntomas en el 10% de los infectados, y causa sordera neurosensorial, microcefalia, retraso en el crecimiento intrauterino, encefalitis, trombocitopenia y hepatoesplenomegalia<sup>9</sup>. Por el momento no hay evidencias de que el tratamiento antiviral durante el embarazo sea eficaz para prevenir la infección en el neonato y que no sea tóxico para el feto<sup>10</sup>.

El tratamiento de elección es ganciclovir i.v., aunque, según la intensidad del cuadro y la situación inmunológica del paciente, se puede plantear el tratamiento con valganciclovir oral por su mejor biodisponibilidad.

En pacientes trasplantados se plantean 2 estrategias para evitar la infección por CMV: la profiláctica o la preventiva. El tratamiento profiláctico tiene por objetivo evitar la infección en pacientes con CMV negativo o la reactivación en aquellos con CMV positivo. El tratamiento preventivo se dirige a la actuación precoz contra la infección antes de que produzca síntomas de enfermedad. En el trasplante de médula ósea el ganciclovir está contraindicado; se puede utilizar valaciclovir o foscarnet.

### Virus del herpes humano 6, 7 y 8

El VHH-6 infecta a casi todos los niños menores de 2 años, se mantiene latente y es capaz de reactivarse en pacientes sanos y en inmunodeficientes. El VHH-6 tiene 2 variantes: A y B, la variante A se ha relacionado con la

primoinfección y la B, con la infección en inmunodeficientes. Se tratan con ganciclovir, foscarnet o cidofovir, y son resistentes a aciclovir.

## Características de los antivirales contra citomegalovirus y virus del herpes humano-6, 7 y 8

### Ganciclovir

Es un análogo nucleósido acíclico de la guanosina, similar al aciclovir. Es activo contra todos los VHH. Requiere fosforilarse para pasar a su forma activa y la primera la realiza la proteincinasa viral. Es activo sólo contra virus en fase de replicación y no contra virus latentes.

*Farmacocinética.* Por vía oral tiene una biodisponibilidad del 5%. Al SNC llega un 67% de las concentraciones plasmáticas. Se elimina por vía renal. Los tratamientos prolongados o con dosis inadecuadas facilitan el desarrollo de cepas virales resistentes por mutación de la proteincinasa viral o de la polimerasa viral. La aparición de resistencias se produce hasta en el 10% en los grupos de riesgo.

### Indicaciones.

- Retinitis, colitis, esofagitis, gastroenteritis y neumonías por CMV o inmunodeficientes.
- Profilaxis en receptores de órganos con gran riesgo de desarrollar la infección.
- En trasplante de médula ósea en combinación con gammaglobulina CMV específica.

Hasta el momento no hay evidencia suficiente para su utilización de forma sistemática en las infecciones congénitas o neonatales por CMV, ni en sujetos inmunocompetentes.

*Contraindicaciones.* En pacientes trasplantados de médula ósea produce microangiopatía trombótica.

*Efectos secundarios.* Neutropenia (38%), trombocitopenia (19%), anemia, fiebre, exantema cutáneo (2%). Aparecen la segunda semana del tratamiento y hay que suspender el fármaco con neutropenia < 500 células/ $\mu$ l, trombocitopenia < 25.000 células/ $\mu$ l. Es potencialmente teratogéno y carcinógeno.

*Interacciones.* Su administración junto con imipenem puede desencadenar convulsiones generalizadas.

### Valganciclovir

Profármaco de ganciclovir con mayor biodisponibilidad oral (60%). Se metaboliza en el hígado y el intestino. Está indicado en retinitis por CMV. Administrar con comida.

### Foscarnet

Inhibe todos los virus humanos del grupo herpes. Se absorbe mal, por lo que únicamente puede administrarse por

vía i.v. Es muy nefrotóxico y se elimina por vía renal, por lo que se debe controlar la creatinina sérica cada 48 h en tratamientos de inducción y cada semana en el mantenimiento. Foscarnet se acumula en huesos y cartílagos por lo que es más tóxico en niños.

**Indicaciones.** Retinitis por CMV en pacientes de sida. No se ha demostrado la eficacia y la seguridad en el tratamiento de neumonitis y gastroenteritis, ni en las formas congénitas o neonatales del CMV en inmunocompetentes. La toxicidad se reduce con hidratación adecuada. Duración del tratamiento: inducción del tratamiento 2-3 semanas. El seguimiento dependerá de la respuesta clínica.

**Contraindicaciones.** No administrar a pacientes tratados con pentamidina, ya que causa hipocalcemia grave. Efectos secundarios. Insuficiencia renal, trastornos electrolíticos y del SNC.

### Cidofovir

Es un análogo de la citosina fosforilado, no requiere de las cinasas virales para su activación. Actúa inhibiendo competitivamente la ADN polimerasa viral. Es eficaz contra todos los herpesvirus, adenovirus, papilomavirus y poxvirus, viruela, molluscum contagiosum y orfvirus. Es 10 veces más activo contra CMV que ganciclovir, es carcinógeno y embriotóxico.

**Farmacocinética.** Tiene una baja biodisponibilidad oral, por lo que debe administrarse por vía i.v. Se une a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal en el 90%.

**Contraindicaciones.** Insuficiencia renal grave.

**Efectos adversos.** Se debe controlar la función renal y los neutrófilos y realizar revisiones oftalmológicas durante el tratamiento. Se recomienda hidratar a los pacientes y administrar con probenecid. Puede producir esterilidad masculina.

### Nuevos antivirales contra el citomegalovirus

Se están investigando nuevas sustancias que actúan en nuevas dianas del ciclo de replicación viral como inhibidores de la integración e inhibidores de la proteincinasa viral, como el maribavir que inhibe la UL97.

## Tratamiento antiviral de la infección por el virus de Epstein-Barr

El VEB pertenece a los herpesvirus humanos gamma, con tropismo por los linfocitos B. La mayoría de los linfocitos B infectados son rápidamente eliminados por la respuesta celular inmunitaria, salvo una fracción que se diferencia en linfocitos B de memoria quiescentes que contienen el genoma del VEB. El VEB causa mononucleosis, infección autolimitada que no requiere tratamiento. Se relaciona con síndromes proliferativos como: neumonitis intersticial linfoide en niños con virus de la inmunodeficiencia humana positivo, enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X, carcinoma nasofaríngeo,

linfoma de Burkitt, linfoma del SNC, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, granulomatosis linfomatoide, linfadenopatía angioinmunoblástica, leucoplasia oral vellosa y carcinoma gástrico<sup>11</sup>.

El síndrome linfoproliferativo después del trasplante asociado al VEB se produce por una proliferación descontrolada de linfocitos B infectados por el VEB, aparece a los 6-17 meses tras el trasplante y los síntomas son similares a la mononucleosis infecciosa.

El tratamiento incluye aciclovir, ganciclovir, que no es eficaz en los virus latentes, interferón gamma, que aumenta la lisis de células NK y anticuerpos monoclonales anti-CD20. También se utiliza gammaglobulina estándar e hiperinmunitaria contra CMV. No hay evidencia de gran eficacia con ninguna de estas pautas.

## Conclusiones

Se ha avanzado mucho, pero es importante mantener líneas de investigación muy activas, que encuentren fármacos capaces de erradicar los virus, que actúen sobre virus latentes o resistentes, y que, junto con el diagnóstico precoz, permitan conseguir tratamientos que disminuyan la morbimortalidad que estas infecciones producen en inmunoinmaduros e inmunodeficientes. Los antivirales, junto con inmunomoduladores y vacunas, constituyen el soporte terapéutico contra las infecciones virales.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Waugh SM, Pillay D, Carrington D, Carman WF. Antiviral prophylaxis and treatment. *J Clin Virol.* 2002;25:241-66.
2. ● Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ.* 1997;314:1800-3.
3. Whitley RJ. Therapy of herpes virus infections in children. *Adv Exp Med Biol.* 2008;609:216-32.
4. ●● Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zóster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: Herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 2007;196:89-94.
5. ●● Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database.* 2008;23:CD004946.
6. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex: Encephalitis children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:17-23.
7. Breuer J, Whitley R. Varicella zóster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zóster. *Herpes.* 2007;14 Suppl 2:25-9.
8. Hatchette T, Tipples GA, Peters G, Alsuwaidi A, Zhou J, Mailman TL. Foscarnet salvage therapy for acyclovir-resistant varicella zóster: report of a novel thymidine kinase mutation and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:75-7.
9. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:253-76.
10. Michaels MG. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? *Anti Infect Ther.* 2007;5:441-8.
11. Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, Kim CW, Ko YH, Lee SS, et al; CAEBV Study Group. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int.* 2008;58:209-17.

## Bibliografía recomendada

Acosta EP, Brundage RC, King JR, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:867-72.

*Analiza las características farmacocinéticas de la solución de valganciclovir en 34 neonatos con síntomas de infección congénita por citomegalovirus (CMV); concluye que la solución de valganciclovir es una alternativa factible para el tratamiento oral de la infección congénita por CMV.*

Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23:CD004946.

*Analiza la efectividad de la profilaxis con antivirales durante el embarazo para evitar la recurrencia de herpes genital y la infección neonatal por el virus del herpes simple.*

*Se compara aciclovir contra placebo o sin tratamiento y valganciclovir contra placebo, a partir de la semana 36 de gestación. Concluye que no*

*hay evidencia suficiente para determinar si el tratamiento antiviral en el embarazo disminuye la incidencia de herpes neonatal, si reduce las recurrencias y la necesidad de cesárea. No hay datos sobre la seguridad de esta profilaxis en el neonato.*

Michaels MG. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? *Anti Infect Ther.* 2007;5:441-8.

*La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es una de las infecciones más frecuentes en Estados Unidos, que afecta al 1% de los recién nacidos, de los que un 10% tiene síntomas al nacimiento, y de ellos, un 10% tendrá secuelas en los primeros años de vida. En esta revisión se comentan las estrategias de diagnóstico y tratamiento para prevenir la infección congénita por CMV.*

Whitley RJ. Therapy of herpes virus infections in children [revisión]. *Adv Exp Med Biol.* 2008;609:216-32.

*En este artículo se revisan las alternativas de tratamiento de la infección por el virus de la familia herpes en niños.*