



PROCEDIMIENTO TÉCNICO

ACTUALIZACIÓN DE LOS PROTOCOLOS INFECTOLÓGICOS EN TRASPLANTE HEPÁTICO

Uruguay

Julio 2013

CENATH (Centro Nacional de Trasplante Hepático)
Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas

REALIZA: CÁTEDRA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, UdelaR
Dr. Julio César Medina
Infectólogo del Programa de Trasplante Hepático (Unidad Bi-Institucional)
Prof. Agdo. Cátedra de Enferm. Infecciosas (UdelaR)

Dra. Jimena Prieto
Infectóloga del Programa de Trasplante Hepático (Unidad Bi-Institucional)
Asistente de la Cátedra de Enferm. Infecciosas (UdelaR)



1.OBJETIVOS

El objetivo de este procedimiento es establecer las pautas infectológicas en el pre inmediato y en el intra y post trasplante hepático.

2.ALCANCE

A todos los integrantes del equipo participante en el trasplante en el pre, intra y post trasplante hepático.

3.DEFINICIONES

Están desarrolladas en cada ítem.

4.RESPONSABILIDAD

La responsabilidad del personal de enfermería es cumplir con las pautas establecidas y efectuar los registros correspondientes

La responsabilidad de las licenciadas en enfermería de las diferentes áreas por donde transite el paciente es supervisar se cumpla el protocolo.

La responsabilidad del médico infectólogo generar las condiciones para una mejor adherencia para protocolos de profilaxis y tratamientos infectológicos predefinidos.

Mejorar los resultados asistenciales y generar las condiciones para desarrollo de líneas de investigación en el área de infectología y en trasplante.

La responsabilidad de que se cumpla el protocolo es del Jefe del Programa de Trasplante.

Profilaxis Quirúrgica

Definición infección de sitio quirúrgico

- *Incisional superficial:* Se produce dentro de los 30 días siguientes al acto quirúrgico e involucra piel o tejido subcutáneo de la incisión y al menos uno de los siguientes elementos: (1) drenaje purulento de la incisión superficial; (2) cultivo obtenido asépticamente de fluido o tejido de la incisión superficial; (3) al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor o sensibilidad, edema localizado, rubor o calor, y necesidad de apertura de la incisión quirúrgica por el cirujano con toma de cultivo (positivo) o sin toma de muestra microbiológica; (4) diagnóstico de infección quirúrgica superficial realizada por el cirujano o médico de cabecera.
- *Incisionales profundas:* Se produce dentro de los 30 días después de la intervención quirúrgica si no hay implante o dentro de un año si se coloca implante y la infección está relacionada con el procedimiento quirúrgico, implica los tejidos blandos profundos (por ejemplo, la fascia y músculo) de la incisión y el paciente debe tener al menos uno de los siguientes: (1) drenaje purulento de la incisión profunda, pero no desde el componente de órgano / espacio del sitio quirúrgico; (2) que la incisión profunda presente espontáneamente dehiscencia o sea deliberadamente abierta por un cirujano con toma de cultivo (positivo) o sin toma de muestra microbiológica y el paciente tenga al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (> 38 °C) o dolor localizado; (3) absceso u otro elementos sugestivo de infección que se evidencien al examen durante la re intervención, o el examen histopatológico o imageneológico y (4) diagnóstico de una Infección incisional profunda por un cirujano o médico de cabecera.
- *Órgano / espacio:* Implica cualquier parte del cuerpo, excluyendo la incisión de la piel, la fascia, o capas musculares que se manipulan durante el procedimiento quirúrgico. Los sitios específicos se asignan a los órgano / espacio para identificar la localización de la infección (ej. endometritis, mediastinitis, etc). La infección órgano / espacio debe cumplir con los siguientes criterios: (1) la infección se produce dentro de los 30 días después de la intervención quirúrgica, o dentro de 1 año si se coloca implante y la infección está relacionada con el procedimiento quirúrgico; (2) involucra cualquier parte del cuerpo, excluyendo la incisión de la piel, la fascia, o capas de músculo; y (3) el paciente tiene al menos uno de los siguientes: (a) purulencia de un drenaje que se coloca a



través del órgano / espacio; (b) cultivo (positivo) obtenido asépticamente de fluido o tejido del órgano involucrado; (c) absceso u otra evidencia de infección que implica el órgano / espacio que se evidencia al momento del examen en la re intervención, en el examen histopatológico o imageneológico; y (d) el diagnóstico de una infección órgano / espacio por cirujano.

5. DESCRIPCIÓN

5.1. Profilaxis previo a incisión quirúrgica (30- 60 min)

Profilaxis estándar:

(paciente NO colonizado previamente por enterobacteria productora de BLEE o carbapenemasa)

Piperacilina tazobactam 4,5 g i.v., asociado a gentamicina 5 mg/kg.

Paciente colonizado con enterobacterias productora de BLEE en los cultivos de control de exudado rectal y/o nasal la profilaxis:

Imipenem 1 g i.v.

Paciente colonizado por enterobacterias productoras de carbapenemasa en cultivos de control de exudado rectal y/o nasal:

Fosfomicina, dosis preoperatoria de 4 a 8 g i.v. asociada a ampicilina/sulbactam 3 g i.v.

- El uso de carbapenem asociado a fosfomicina dependerá de la CIM.
- Si la bacteria es R a fosfomicina y sensible a tigeciclina: tigeciclina, dosis de 200 mg i.v. asociada a aminoglucósido o carbapenem.

Paciente con AP de alergia a betalactámicos:

Clindamicina 900 mg i.v. + ciprofloxacina 400 mg i.v.

Para situaciones especiales como eventual colonización nasal por SAMR o rectal por EVR

Se analizará caso a caso.

Búsqueda de colonización por enterobacterias (productoras de BLEE, carbapenemasa)

Recomendación:

Al momento de la valoración infectológica pretrasplante del paciente solicitar exudados rectales semanales, durante tres semanas consecutivas.

Al momento del ingreso del paciente para ser trasplantado reiterar exudado rectal.

Búsqueda de colonización SAMR

Recomendación:

Al momento de la valoración infectológica pretrasplante del paciente solicitar exudado nasal.

De ser positivo decolonización con mupirocina nasal 2 veces día por 5 días. Baños con jabón de clorhexidina por 5 días

De ser negativo reiterar anualmente.

Al momento del ingreso del paciente para ser trasplantado reiterar exudado nasal.



5.2. Periodo Intraoperatorio

Se recomienda: repetir una dosis intraoperatoria cada vez que transcurran más de dos vidas medias del antibiótico, considerando desde el momento de la dosis preoperatoria o sangrado profuso (la hemodilución intraoperatoria mayor a 15 ml/kg y el sangrado mayor a 1500 ml en adultos). En el caso de la PTZ debido a su corta vida media se recomienda realizar infusión continua del ATB durante acto quirúrgico.

Antimicrobiano	Dosis (vía)	Intervalo	Sangrado profuso
Piperacilina Tazobactam	13, 5 g i.v.	Infusión en 8 horas	Administrar
Imipenem	500 mg i.v.	3 horas	Administrar
Fosfomicina	2 g i.v.	5 horas	Administrar
Ampicilina sulbactam	1,5 g i.v.	2 horas	Administrar
Gentamicina	1,5 g i.v.	No se repica	Administrar

5.3. Periodo Postoperatorio

Antimicrobiano	Dosis (vía)	Intervalo	Duración
Piperacilina Tazobactam	4,5 g i.v.	Cada 8 horas	48 horas
Fosfomicina	2 g i.v.	Cada 6 horas	48 horas
Ampicilina sulbactam	1,5 g i.v.	Cada 6 horas	48 horas
Imipenem	500 mg i.v.	Cada 6 horas	48 horas

En cuanto al esquema de pacientes con alergia a betalactámicos la profilaxis se continuará con clindamicina 600 mg intravenoso cada 6 horas + ciprofloxacina 200 miligramos intravenoso cada 12 horas.

En casos considerados de alto riesgo quirúrgico podrá prolongarse la duración del tratamiento profiláctico durante 5 días. Estos casos incluyen la aparición de complicaciones vasculares, biliares, hemorrágicas, de tracto intestinal, cirugía prolongada, anastomosis hepático yeyunal, receptor con hepatitis fulminante, estancia hospitalaria prequirúrgica prolongada o sospecha de infección prequirúrgica.

La descontaminación selectiva intestinal (DSI) con fluorquinolonas o con antibióticos no absorbibles se ha estudiado como medida para intentar disminuir las infecciones bacterianas y fúngicas en el postoperatorio; los resultados son contradictorios. Parece, por tanto, que actualmente su administración no estaría justificada.

	Pre-Incisión quirúrgica (30-60min)	Período intraoperatorio	Período pos operatorio (48 h)
Profilaxis estándar (paciente NO colonizado previamente por enterobacteria productora de BLEE o carbapenemasa)	Piperacilina Tazobactam 4,5 gr i.v. + gentamicina * 5 mg/kg	-Piperacilina Tazobactam 13,5 g (3 amp. de 4,5 g) en BIC, diluidos en 250 cc SG 5% a pasar en 8 horas. -Si se prolonga cirugía > 10 h repique PTZ 3,375 g i.v. -No se repica el AMG a excepción de sangrado profuso intraoperatorio (sangrado mayor a 1500 ml en adultos)	Piperacilina Tazobactam 4,5 g i.v. c/ 8 h
Paciente colonizado con enterobacterias productora de BLEE en los cultivos de control de exudado rectal y/o nasal.	Imipenem 1 gr i.v.	Imipenem 500 mg i.v. c/ 3 hs	Imipenem i.v. 500 mg c/ 6 h
Paciente colonizado por enterobacteria productora de carbapenemasa en los cultivos de control de exudado rectal y/o nasal	Fosfomicina 4-8 g i.v. + Ampicilina/sulbactam 3 g i.v. -El uso de carbapenem + fosfomicina dependerá de la CIM -Si la bacteria es R a Fosfomicina y S a tigeciclina: tigeciclina 200 mg i.v. + AMG o carbapenem	Fosfomicina 2 g i.v. (repique c/ 5 h) + Ampicilina/Sulbactam 1,5 g i.v. (Repique c/ 2 h)	Fosfomicina 2 g i.v. c/ 6 h + Ampicilina/Sulbactam 1,5 g i.v. cada 6 h
Paciente con AP de alergia a betalactámicos	Clindamicina 900 mg i.v. + ciprofloxacina* *400 mg i.v.	Clindamicina 600 mg i.v. (Repique c/ 6 h) + ciprofloxacina 200 mg i.v. (Repique c/ 8 h)	Clindamicina 600 mg i.v. c/ 6 h + ciprofloxacina 200 mg i.v. c/12 h
Para situaciones especiales como eventual colonización nasal por SAMR o rectal por EVR	Se analizará caso a caso.		

*Aminoglucósidos: Debe iniciarse su infusión 60 min previo a la incisión quirúrgica. Infusión en 30 min.

**Quinolonas : Debe iniciarse su infusión 120 min previo a la incisión quirúrgica.

***Vancomicina: Debe iniciarse su infusión 120 min previo a incisión quirúrgica.

Profilaxis para realización de colangiografía trans-Kehr

Una hora antes de su realización administrar cefotaxime 1 g i.v. alternativa piperacilina tazobactam 4,5 g i.v.

En casos de realización precoz, dentro del periodo de profilaxis bacteriana anterior, no es necesario su empleo.

En el caso de disponer de cultivo de bilis, ajustar la antibioterapia al microorganismo aislado.

Profilaxis para la retirada de tubo de Kehr

Una hora antes de su realización administrar cefotaxime 1 g i.v. alternativa piperacilina tazobactam 4,5 g i.v.

En ambos procedimientos previos se podrá analizar en forma individual la indicación de un antibiótico diferente.

6. REGISTROS

Se registrarán los antibióticos establecidos en el protocolo en la historia clínica del paciente de acuerdo al área en la cual se encuentren Block Quirúrgico en la planilla de anestesia; en CTI en hoja de indicaciones según el protocolo de este sector; en área convencional en hoja de indicaciones cumplidas.



7. REFERENCIAS

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. SIGN Publication Number 45. July 2000. Disponible en: www.sign.ac.uk/pdf/sign45.pdf
2. Bratzler DW and Houck PM, for the surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1706-15.
3. Zelentsky S, Ariano R, Harding G, Silverman R. Antibiotic pharmacokinetics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentration and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:3026-30.
4. Prevención en el período perioperatorio de Trasplante Hepático. Hospital Militar. Servicio de Trasplante Hepático. Montevideo 2009. Uruguay.
5. Bratzler DW et al Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *AM J Health Syst Pharm.* 2013, 70(3):184.
6. Prevención de la infección en los programas de Trasplante de órgano sólido. Hospital 12 de octubre año 2010. Madrid. España.
7. Zelenitsky SA, Silverman RE, Duckworth H et al. A prospective, randomized, double-blind study of single high dose versus multiple standard dose gentamicin both in combination with metronidazole for colorectal surgical prophylaxis. *J Hosp Infect.* 2000; 46:135-40.
8. Wiesmayr S, Stelzmueller I, Mark W et al. Experience with the use of piperacillin-tazobactam in pediatric non-renal solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2007; 11:38-48
10. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001; 3(1):s26-31.
11. Kibbler CC. Infections in liver transplantation: risk factors and strategies for prevention. *J Hosp Infect.* 1995; 30(suppl):209-17.
12. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaaker IJ et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med.* 2002; 30:1204-9.
13. Garcia Prado ME et al. Surgical site infection in liver transplant recipients: impact of the type of perioperative prophylaxis. *Transplantation.* 2008; 85:1849-54
14. Evaluación infectológica para Receptores de Trasplante de Órganos Sólidos. Seguimiento Inicial Post Trasplante. SADI. 2012. Argentina.
15. Mangram AJ et al. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20:250-78.
16. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36:309-32.
17. Robert A et al. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration?. *Crit Care Med* 2009; 37(3):926-33

8. ANEXOS

No aplicable a este documento.

9. MODIFICACIONES

VERSIÓN	FECHA	MODIFICACIÓN	AUTORIZADO P/



CUADRO DE REGISTRO Y RESPONSABILIDAD

REALIZA: CÁTEDRA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, UdelaR

Dr. Julio César Medina

Infectólogo del Programa de Trasplante Hepático (Unidad Bi-Institucional)

Prof. Agdo. Cátedra de Enferm. Infecciosas (UdelaR)

Dra. Jimena Prieto.

Infectóloga del Programa de Trasplante Hepático (Unidad Bi-Institucional)

Asistente de la Cátedra de Enferm. Infecciosas (UdelaR)

Firma

Fecha:

REVISAR: SERVICIO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Eq.Cap.(M) Solange Gerona

Firma

Fecha:

APRUEBA: SERVICIO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Eq.Cap.(M) Solange Gerona

Firma

Fecha



Profilaxis Antifúngica

Definición infección fúngica invasiva: se define como aquella que afecta a los órganos, sangre y otros líquidos normalmente estériles como el líquido cefalorraquídeo

En el trasplante hepático la profilaxis se recomienda en pacientes de alto riesgo; en ausencia de factores de riesgo, la Infección fúngica invasiva (IFI) es menor a un 3%.

1. FACTORES DE RIESGO PARA ASPERGILLUS Y CANDIDA. PROFILAXIS Y PAUTAS DE TRATAMIENTO

1.1. Factores de riesgo (FR)

Al precoz (< 90 días).

- Retrasplante.
- Hemodiálisis.
- Trasplante por insuficiencia hepática fulminante.
- Cirugía complicada o re intervención quirúrgica precoz (< 2 semanas).
- Infección CMV.
- Ingreso UCI > 5 días.
- Multicolonización por hongos filamentosos en el pretrasplante.

Para *Candida spp*

- Sustitución función renal con necesidad de hemodiálisis.
- Retrasplante.
- Recibir > 30 ud de hemoderivados en el intraoperatorio.
- Derivación biliodigestiva.
- Re intervención precoz (< 2 semanas).
- Falla hepática fulminante.
- Colonización en el pretrasplante por *Candida spp*.
- Profilaxis con quinolonas en peritonitis bacteriana espontánea.

Búsqueda de colonización por levaduras u hongos filamentosos

Recomendación:

- Al momento de la valoración pretrasplante solicitar exudado faríngeo y rectal en búsqueda de levaduras y su perfil de sensibilidad. Reiterar anualmente mientras el paciente se encuentre en lista de espera.
- Al momento del ingreso del paciente para ser trasplantado repetir exudado faríngeo y rectal en búsqueda de levaduras. En este momento también se valora la presencia de hongos filamentosos.

Justificación:

- La colonización por levaduras y hongos filamentosos es uno de los pilares para implementar profilaxis antifúngica al momento del trasplante.
- La presencia de levaduras con resistencia a azoles implica la utilización de Caspofungina en la profilaxis antifúngica.

1.2. Profilaxis

Sólo se trataran los pacientes de alto riesgo. Las infecciones fúngicas con mayor prevalencia en trasplante hepático son secundarias a *Candida spp* y *Aspergillus spp*.

Estrategia: Se realizará profilaxis dirigida a factores de riesgo para estas micosis.

Factores de Riesgo compartidos para *Aspergillus spp* y *Candida spp*

ALTO RIESGO: aquellos que cumplan **uno** de los siguientes criterios:

- Fracaso renal agudo postoperatorio que precise terapia sustitutiva de función renal.
- Retrasplante.



- Hepatitis fulminante como causa de trasplante.
Caspofungina 70 mg i.v. dosis carga y posteriormente 50 mg i.v. día durante 2–3 semanas, pudiendo ampliarse su duración en caso de que persistan los factores de riesgo.

Factores de Riesgo exclusivos para *Candida spp*

ALTO RIESGO: aquellos que cumplan dos o más de los siguientes criterios:

- Consumo elevado de hemoderivados durante el acto quirúrgico (> 30 ud de hemoderivados, ya sea concentrados de hematies, plasma fresco congelado, plaquetas o crioprecipitados).
- Reintervención quirúrgica precoz (< 2 semanas).
- Profilaxis con quinolonas por peritonitis bacteriana espontánea.
 - * Derivación bilio–digestiva.
 - * Multicolonización por levaduras en los cultivos de control (faríngeo y rectal y/o drenajes) obtenidos peritrasplante. (R a azoles profilaxis con Caspofungina)

Fluconazol 400 mg/día 2–3 semanas, pudiendo ampliarse su duración en caso de que persistan los factores de riesgo.

Factores de Riesgo exclusivos para *Aspergillus spp*

ALTO RIESGO: aquellos que cumplan **dos o más** de los siguientes criterios:

- Reintervención quirúrgica precoz (< 2 semanas).
- Infección CMV.
- Multicolonización por hongos filamentosos de control (faríngeo y rectal y/o drenajes) obtenidos peritrasplante.
- UCI > 5 días.

Caspofungina 70 mg i.v. dosis carga y posteriormente 50 mg i.v. día durante 2–3 semanas, pudiendo ampliarse su duración en caso de que persistan los factores de riesgo.

Tabla 1, 2 y 3
 Profilaxis antifúngica

Agentes	Criterios	Esquemas	Duración
Factores de riesgo compartidos Candida spp y Aspergillus spp	Por lo menos un criterio Fracaso renal agudo postoperatorio que precise terapia sustitutiva de función renal. Retrasplante. Hepatitis fulminante como causa de trasplante	Caspofungina 70 mg i.v. día 1. Continuar con 50 mg i.v. día	2–3 semanas
Factores de riesgo exclusivos Aspergillus spp	Por lo menos dos criterios - Reintervención quirúrgica precoz (< 2 semanas) - Infección CMV - Multicolonización por hongos filamentosos de control (faríngeo y rectal y/o drenajes) obtenidos peritrasplante - UCI > 5 días.	Caspofungina 70 mg i.v. día 1. Continuar con 50 mg i.v. día.	2–3 semanas
Factores de riesgo exclusivos Candida spp	Por lo menos dos criterios -Consumo de HD durante el acto quirúrgico (> 30 ud. de hemoderivados, hematies, plasma fresco congelado, plaquetas o crioprecipitados). -Exposición a profilaxis con quinolonas por PBE - Derivación bilio-digestiva -Multicolonización por levaduras (faríngeo y rectal y/o drenajes) obtenidos peritrasplante (R a azoles profilaxis con caspofungina)	Fluconazol 400 mg día i.v. o v.o.	2–3 semanas

1.2. Preemptive Therapy (Terapia anticipada)

Aspergillus spp

Actualmente no contamos con herramientas diagnósticas adecuadas para protocolizar una terapia anticipada en este tipo de pacientes. La limitante está dada en la sensibilidad variable (30-90%) de la dosificación de galactomano en esta población.

Candida spp

No está pautado su realización, dado que no contamos hasta el momento con métodos para clínicos adecuados que nos permitan garantizar la detección anticipada de la enfermedad fúngica invasiva.

1.3. Tratamiento

Aspergillus spp

Se recomienda el tratamiento en pacientes con **Aspergilosis probada**: confirmada histopatológicamente o con un cultivo positivo de un sitio normalmente estéril; y en la **Aspergilosis probable**: paciente que presenta factores de riesgo, clínica compatible, hallazgos imageneológicos y microbiológicos, directos (directo, cultivo) e indirectos (dosificación de galactomano detectado en suero > 0,4 en dos tomas o mayor a 0,7 en muestra aislada).

De elección

- Voriconazol 4 mg/kg i.v. cada 12 horas, con dosis carga de 6 mg/kg i.v. cada 12 horas las primeras 24 horas (te-

niendo especial precaución con las interacciones farmacológicas). En paciente grave es de preferencia la vía parenteral. En paciente con insuficiencia renal se prefiere la v.o.

Alternativa

- Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg i.v. cada 24 horas con especial atención a sus efectos nefrotóxicos.
- De presentar creatinemia > 2 gr/lit sugerimos AmB liposomal 3 mg /kg/día i.v.
Mínimo de duración de 6 a 12 semanas, aunque no está al momento bien definida la duración del tratamiento.

Candida spp

Se recomienda el tratamiento en la **candidiasis invasiva probada**: 1) estudio microscópico de material estéril, histopatológico, citológico o directo por punción aspiración de un lugar habitualmente estéril que presente *Candida spp* mostrando pseudohifas o verdaderas hifas. 2) Cultivo de material de sitio habitualmente estéril. 3) Candidemia diseminada definida como la presencia de microabscesos a nivel de bazo e hígado (ojos de buey) y/o exudado retiniano progresivo posteriores a una candidemia en las 2 semanas previas.

Paciente en ausencia de clínica grave y sin ingesta previa de azoles:

- Fluconazol 12 mg/kg primera dosis, seguido de 6 mg/kg/día, 14 días.
Duración dependerá de comprobar hemocultivos negativos y ausencia de fiebre y clínica

Paciente con clínica grave o en riesgo de infección por *Candida spp* resistente (*haber estado colonizados por C. glabrata o C. krusei, haber recibido azoles previamente*).

De elección

- Caspofungina 70 mg i.v. 1.a dosis y seguir con 50 mg i.v. día.

Alternativa

- Anfotericina B desoxicolata a dosis de 1 mg//kg i.v. día con especial atención a sus efectos nefrotóxicos.
- De presentar creatinemia > 2 g/lit sugerimos anfotericina B liposomal 3 mg/kg i.v. día.

2. CONDUCTA FRENTE A CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Definiciones

Infección o replicación viral: aislamiento viral o la detección de proteínas virales (antigenemia) o DNA CMV en sangre periférica.

Enfermedad por CMV: considerado cuando el paciente presenta síntomas y signos de síndrome viral o compromiso visceral.

Síndrome viral: es definido como la presencia de fiebre > 38 °C (por al menos 2 días en un período de 4 días), asociado con la presencia de leucopenia, trombocitopenia o aumento de las transaminasas, acompañada de la detección de CMV en sangre periférica.

El **compromiso visceral** se traduce por síntomas y signos que afecten el órgano diana.

Los pacientes trasplantados hepáticos deben ser monitorizados virológicamente para detectar la infección por CMV.

Monitorización con Ag pp65 CMV.

- * Primer al tercer mes: semanal.
- * Hasta el sexto mes: cada 15 días.
- * Sexto mes al año postrasplante: mensual.

2.1. Monitorización Viroológica para realizar ("Preemptive Therapy")

No existe un valor umbral tajante a partir del cual indicar tratamiento. La presencia de leucopenia (< 1000 leucocitos/mm³) dificulta la interpretación de la antigenemia lo que puede ser una razón para utilizar DNAemia.

2.2. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedad por CMV

Las técnicas de elección para el diagnóstico de enfermedad por CMV son la antigenemia y la PCR. Siendo esta última una técnica más sensible para detectar la replicación secundaria a CMV. El diagnóstico de síndrome viral exige la demostración de infección activa por CMV en sangre. La enfermedad focal requiere la detección con métodos histopatológicos en el tejido afecto y/o cultivo.

Si el paciente tiene afectación digestiva o retiniana tanto el Ag pp65 o la PCR puede ser negativa.

El punto de corte recomendado para determinar el inicio de una terapia anticipada:

- *Antigenemia*: ante cualquier valor.
- *Carga viral*: 1000 copias.

El punto de corte recomendado para determinar el inicio de un tratamiento por enfermedad por CMV:

- *Antigenemia*: ante cualquier valor.
- *Carga viral*: D+/R-: 1000 copias; en R+: 10000 copias.

Sin embargo, la cinética de replicación viral es más importante que un valor único y aislado de carga viral. Para tomar decisiones se repetirá muestra en 7 días.

2.3. Pacientes de alto riesgo

- a) El trasplante de un órgano seropositivo a un receptor seronegativo (D+/R-) es el principal factor de riesgo para la enfermedad por CMV.
- b) Los inmunosupresores antilinfocitarios, como las globulinas antilinfocíticas o antitimocíticas, o los anticuerpos monoclonales OKT3 estimula de forma intensa la replicación de CMV.

Otros factores de menor riesgo son las elevadas dosis de corticoides, las cargas virales elevadas de CMV, las coinfecciones por otros herpes virus como el VH6 y VH7, el micofenolato mofetil, la hipotermia intraoperatoria y el estrés asociado a situaciones críticas son otros factores asociados a un mayor riesgo de replicación de CMV.

2.4. Criterios

• PROFILAXIS UNIVERSAL

Criterios de inclusión:

- * Status CMV: Donante IgG+/ Receptor IgG-.
- * Status CMV: Donante IgG-/Receptor + o Donante IgG +/ Receptor +: de no poder asegurar un adecuado control con antigenemias.

• PROFILAXIS SELECTIVA

Criterios de inclusión:

- * Todo paciente trasplantado que reciba tratamiento con Inmunoglobulinas anti-timocíticas para tratamiento de rechazo.

• TRATAMIENTO ANTICIPADO

Criterios de inclusión:

- Status CMV: Donante IgG+/ Receptor IgG+; Donante IgG-/ Receptor IgG+.

2.5. Decidiendo por la mejor opción

Los pacientes de alto riesgo deben recibir profilaxis.

Recomendación

Universal por riesgo: En D+R-, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/d, rotar a valganciclovir v.o. al alta, 900 mg/d, hasta un máximo de 3 meses postrasplante.

Posteriormente se seguirá con estrategia anticipada con solicitud de antigenemias pautadas para estrategia anticipada.



Situaciones especiales: uso de bolos de metilprednisolona o timoglobulina, hasta un máximo de 6 meses postrasplante.

Posteriormente antigenemia mensual.

Universal por imposibilidad de implementar estrategia anticipada: D+/R+, D-/R+., ganciclovir i.v., 5 mg/kg/d, rotar a valganciclovir v.o. al alta, 900 mg/d, hasta un máximo de 3 meses postrasplante.

Posteriormente continuar con antigenemia mensual hasta el año.

Selectiva: Si recibe sueros antitimocíticos: ganciclovir i.v., 5 mg/kg/d y posteriormente valganciclovir 900 mg v.o. día durante 3 meses.

Posteriormente antigenemias quincenales hasta el sexto mes y mensuales hasta el año.

2.6. Preemptive Therapy

En receptores positivos, el tratamiento anticipado con ganciclovir i.v. o valganciclovir vía oral, constituyen la estrategia más eficiente para la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de TH.

La duración de este tratamiento no está claramente establecida pero en general se debe mantener durante dos semanas, hasta que las antigenemias o carga viral sean negativas en dos semanas consecutivas.

Recomendación

En R+, ganciclovir i.v., 5 mg/kg/12 h. Monitorizar con antigenemias semanales. Mantener tratamiento hasta obtener dos antigenemias consecutivas negativas. Mínimo de 14 días de tratamiento. Continuar con monitorización con antigenemias pautadas para estrategia anticipada.

Alternativa: valganciclovir 900 mg/12 h, en esta indicación.

2.7. Tratamiento de enfermedad por CMV

Recomendación

Antiviral: Para las formas sintomáticas de enfermedad por CMV (síndrome viral por CMV o compromiso visceral), el tratamiento deberá ser realizado con ganciclovir i.v. (5 mg/Kg/12 h) y **se analizará caso a caso la continuación del tratamiento oral con valganciclovir luego de una fase de inducción intravenosa.**

Duración del tratamiento: mínimo dos–tres semanas.

Monitorización: antigenemias semanales.

Finalización: antigenemia negativa. Se deberá confirmar con una nueva antigenemia negativa a los 7 días para suspender el tratamiento.

2.8 Criterios de exclusión

- Reacción adversa severa previa a ganciclovir o valganciclovir.
- Pacientes con niveles de neutrófilos menores a 500/ml, Hg menor a 8, plaquetas menores a 25.000, previo al inicio del tratamiento.
- Insuficiencia renal con *clearance* de creatinina (Cl Cr) menor a 10 ml/min.
- Embarazo.

2.9. Profilaxis secundaria

En pacientes de alto riesgo de recidiva:

- Infección primaria de CMV.
- Necesidad de aumento de drogas inmunosupresoras por rechazo.
- Enfermedad multiorgánica.

- Altos valores de replicación viral al inicio del tratamiento.

Recomendación: valganciclovir 900 mg/ 24 h durante 1 a 3 meses.

Tabla 4.

Profilaxis CMV

Agente	Criterios	Esquema	Duración
CMV	D+/R- (Profilaxis universal)	Elección: GCV 5 mg/kg i.v. d. Alternativa: VGC 900 mg v.o. d.	Estándar: 3 meses. Situaciones especiales: bolos de metilprednisolona o timoglobulina: 6 meses. Control posterior antigenemias
	Ac antitímocíticos (Profilaxis selectiva)	Elección: GCV 5 mg/kg i.v. d. Alternativa: VGC 900 mg v.o. d.	3 meses. Control posterior con antigenemias
	D+/R+; D-/R+ (Estrategia anticipada)	-Control con antigenemia -Si antigenemia positiva y/o CV > 1000 copias Elección: GCV 5 mg/kg c/12 h Alternativa: VGC 900 mg v.o. c/12 h.	-1 al 3 ^{er} mes c/ 7 d -hasta el 6 ^{to} mes c/ 15 d -hasta el año c/ 30 d -Monitorizar con antigenemia semanal. -Mantener tratamiento hasta tener antigenemias negativas en dos semanas consecutivas. -Mínimo de tratamiento 14 días

GCV: ganciclovir; VGC: valganciclovir. CV: carga viral

2.10. Dosis recomendadas en profilaxis y tratamiento (incluido tratamiento anticipado) de ganciclovir intravenoso y valganciclovir

CICr (ml/min)	Ganciclovir iv (*)	Valganciclovir
> 70	5 mg/kg/d(#)	900 mg/d
60-69	2,5 mg/kg/d	900 mg/d
50-59	2,5 mg/kg/d	450 mg/d
40-49	1,25 mg/kg/d	450 mg/d
25-39	1,25 mg/kg/d	450 mg/48 h
10-24	0,625 mg/kg/d	450 mg/2 x sem
< 10	0,625 mg/kg 3 x sem (tras hemodiálisis)	

* en tratamiento: dosis cada 12h. # o 6 mg/kg/d (lunes a viernes)

3. REFERENCIAS

1. Gavalda O, Len R, San Juan, et al. Risk Factors for Invasive Aspergillosis in Solid-Organ Transplant Recipients: A Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:52-9.
2. Fortun J, et al. Risk Factors for Invasive Aspergillosis in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* 2002; 8:1065-1070
3. Fortún J, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 52, 813-819
4. Muñoz P, et al. Mold infections after solid organ transplantation, Pag 483-508. In *Transplant Infections*. Edited by Raleigh A., Md. Bowden, Per Ljungman, Carlos V Paya. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2003.
5. Fortún J et al. Infecciones bacterianas y fungicas en el trasplante hepático. Pag 388-412. In *Infecciones en Pacientes Trasplantados*. Editor Aguado JM. Elsevier España, 2004.
6. Abdala E, et al. Fungal prophylaxis and transplant. *CLINICS* 2012; 67(6):681-684
7. Singh NM, Husain S. AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in Solid Organ Transplantation in *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 228-241



8. Pappas PG, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) *Clin Infect Dis* 2010; 50:1101-1111
9. Neofytos D. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2010; 12:220-229
10. Eschenauer GA. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009; 15:842-58
11. Ayats J, et al. Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(1):39.e1–39.e15
12. San Juan R, et al. Role of prophylaxis with fluconazole in the prevention of early invasive fungal infection (IFI) in low risk liver transplant recipients (ITR): Data from the RESITRA-REIPI Prospective Multicenter Cohort ICCAC. 2009;Abstract K-981.
13. Cruciani M, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2006; 12:850–8.
14. Playford EG, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD004291.
15. Singh N. Antifungal prophylaxis in solid-organ transplant recipients: considerations for clinical trial design. *Clin Infect Dis*. 2004;39(4):S200–6.
16. Singh N, et al. Antifungal management practices in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8 426–31.
17. Pappas PG, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant*. 2006; 6:386–91.
18. Fortun J, et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation*. 2009;
19. Fortún J, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(6):435–45
20. Aguado JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(5):345–361
21. Grossi AP. Clinical Aspects of Invasive Candidiasis in Solid Organ Transplant Recipients. *Drugs* 2009; 69(1): 15-20
22. Gavaldá J, et al. Infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(10):645–653
23. Paya C, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl*. 2004; 4:611-620.
24. Åsberg A, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7:2106-2113.
25. Amenabar J, et al. Estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal. Análisis de la evidencia y recomendaciones de consenso del Grupo Prometeo en *Nefrología Sup Ext* 2012;3(1):21-7
26. Lilleri D, et al. Multicenter quality control study for human cytomegalovirus DNAemia quantification. *New Microbiol* 2009; 32: 245
27. Prevención de la Infección en los programas de trasplante de órgano sólido. Hospital Universitario 12 de octubre. Año 2010. Madrid. España
28. Torre-Cisneros J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI Recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011.
29. Hibberd PL, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*.1995;123:18–26
30. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 24–40
31. J.M. Aguado et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(2):57-62
32. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 24–40

4. ANEXOS

No aplicable a este documento.

5. MODIFICACIONES

VERSIÓN	FECHA	MODIFICACIÓN	AUTORIZADO P/
2	8.5.13		



CUADRO DE REGISTRO Y RESPONSABILIDAD

REALIZA: CÁTEDRA DE ENF. INFECCIOSAS, UdeLaR

Dr. Julio César Medina

Infectólogo del Programa de Trasplante Hepático

(Unidad Bi-Institucional)

Prof. Agdo. Cátedra de Enferm. Infecciosas (UdeLaR)

Dra. Jimena Prieto

Infectólogo del Programa de Trasplante Hepático

Asistente de Cátedra de Enferm. Infecciosas (UdeLaR)

Firma:

Fecha: 8.5.13

REVISAR: SERVICIO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Eq.Cap.(M) Solange Gerona

Firma

Fecha: 8.5.13

APRUEBA: SERVICIO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Eq.Cap.(M) Solange Gerona

Firma

Fecha: 8.5.13