

16 noviembre 2017



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

ACTUALIZACIÓN DE PROTOCOLOS

Trasplante hepático

protocolos

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

REALIZA: CÁTEDRA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, UdelaR

Dr. PhD. Julio César Medina, Dra. Jimena Prieto



PROCEDIMIENTO TÉCNICO

ACTUALIZACIÓN DE LOS PROTOCOLOS INFECTOLÓGICOS EN TRASPLANTE HEPÁTICO

Uruguay

2017 - 2019

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

REALIZA: CÁTEDRA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, Udelar

Dr. PhD. Julio César Medina

Infectólogo del Programa de Trasplante Hepático (Unidad Bi-Institucional)
Profesor, Cátedra de Enfermedades Infecciosas (Udelar)

Dra. Jimena Prieto

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



OBJETIVOS

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

ALCANCE

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

DEFINICIONES

Están desarrolladas en cada ítem.

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 antimicrobiana en trasplante hepático (ISQ)

1. Profilaxis previo a incisión quirúrgica (30–60 min)

Profilaxis estándar:

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

Paciente con AP de alergia a betalactámicos:

Gentamicina 5 mg/kg i.v. + Ciprofloxacina 400 mg i.v.

Para situaciones especiales como colonización por SAMR, EVR, Enterobacterias productoras de carbapenemasa o Acinetobacter XDR

Se analizará caso a caso.

Búsqueda decolonización Staphylococcus aureus

Recomendación:

- Al momento de la valoración infectológica pretrasplante del paciente solicitar exudado nasal.
- De ser positivo de colonización con mupirocina nasal 2 veces día por 5 días. Baños con jabón de clorhexidina por 5 días. Repetir exudado nasal a los 15 días.
- De ser negativo reiterar cada 6 meses.
- Al momento del ingreso del paciente para ser trasplantado, reiterar exudado nasal.

Búsqueda decolonización Enterobacterias productoras de carbapenemasa o Acinetobacter XDR

Recomendación:

- Al momento de la valoración infectológica pretrasplante del paciente solicitar exudado rectal.
- De ser negativo reiterar cada 6 meses.
- Al momento del ingreso del paciente para ser trasplantado reiterar exudado rectal.

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	2 mg/kg i.v.	No se repica	Administrar

*Piperacilina Tazobactam 3,375 g i/v

3. Periodo Post operatorio

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 es ciprofloxacina 200 miligramos intravenoso cada 8 horas.

En casos considerados de alto riesgo quirúrgico podrá prolongarse la duración del tratamiento profiláctico durante 5 días.



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 g i.v. + gentamicina * 5 mg/kg i.v.	-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. Si sangrado >1500 ml PTZ 3,375 i/v. -No se replica 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 con AP de alergia a betalactámicos	Gentamicina 5 mg/ kg iv + ciprofloxacina 400 mg iv.	Ciprofloxacina 200 mg i.v. cada 6 h	Ciprofloxacina 200 mg i.v. cada 8 h
Para situaciones especiales como eventual colonización nasal por SAMR o rectal por EVR	Se analizará caso a caso.		
Trasplante hepatorenal	Piperacilina Tazobactam 4,5 g i.v. + Amikacina 15/mg/kg i.v.	Si cirugía dura más de 6 horas Piperacilina tazobactam 3,375 g i.v.	Piperacilina Tazobactam 3,375 g i.v. cada 8 horas

*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.

***Vancomicia: 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 antibioticoterapia 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.

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.



REFERENCIAS

1. Freire MP, Soares Oshiro IC, Bonazzi PR, Guimaraes T, Ramos Figueira ER, Bacchella T et al. Surgical site infections in liver transplant recipients in the model for end-stage liver disease era: An analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes. *Liver Transplant.* 2013;19(9):1011-9
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 pharmacodynamics 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
18. Shah H, Hellinger WC, Heckman MG, Diehl N, Shaley JA et al. Surgical site infections after liver retransplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl.* 2014; 20(8):930-6
19. CDC. Surgical Site Infection (SSI) Event. 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>
20. Freire MP, Antonopoulos IM, Piovesan A, Moura ML, de Paula FJ, Spadao F et al. Amikacin prophylaxis and risk factors for surgical site infection after kidney transplantation. *Transplantation* 2015.;99(3):521-7.
21. Prieto J, Medina Presentado JC, Lopez M, Scalone P, Harguindeguy M, Leites A et al. *Rev Méd Urug* 2014; 30(2):112-122
22. Prieto J, Medina Presentado JC, Lopez M, Rando K, Iglesias C et al. Impact of a multimodal approach in prevention of surgical site infection in hepatic transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2016 Mar;48(2):658-64. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.032.
23. Markantonis SL, Kostopanagiotou G, Panidis D, Smirniotis V, Voros D.. *Clin. Therap.* 2004;26(2):271-81.
24. Dehne MG, Muhling J, Sablotzki A, Nopens H, Hempelmann G. Pharmacokinetics of antibiotic prophylaxis in major orthopedic surgery and blood-saving techniques. *2001;24(7):665-9.*

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%.

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

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.
- MELD >30
- Insuficiencia renal *clearance* creatinina < 50 ml /min.
- Retrasplante.
- Recibir > 40 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 decolinización 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 cada 6 meses 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.

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 1 semana, luego puede plantearse el switch a Voriconazol 200 mg vía oral cada 12 horas hasta completar 3 semanas en total.

Factores de riesgo exclusivos para *Candida spp*

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

- MELD >30
- Insuficiencia renal clearance creatinina < 50 ml /min.
- Consumo elevado de hemoderivados durante el acto quirúrgico (> 40 ud de hemoderivados, ya sea concentrados de hematíes, 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 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 1 semana, luego puede plantearse el switch a Voriconazol 200 mg vía oral cada 12 horas hasta completar 3 semanas en total.

Tabla 1, 2 y 3
Profilaxis antifúngica

Agentes	Criterios	Esquemas	Duración
Factores de riesgo compartidos <i>Candida spp</i> y <i>Aspergillus spp</i>	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. Luego voriconazol 200 mg v.o. cada 12 horas	3 semanas
Factores de riesgo exclusivos <i>Aspergillus spp</i>	Por lo menos dos criterios - Clearance creatinina <50 ml/min - 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. Luego voriconazol 200 mg v.o. cada 12 horas	3 semanas

Agentes	Criterios	Esquemas	Duración
Factores de riesgo exclusivos Candida spp	Por lo menos dos criterios - Clearance creatinina <50 ml/min - MELD >30 - Consumo de HD durante el acto quirúrgico (> 40 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.	3 semanas

3. 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 galactomanano en esta población.

Candida spp

No está pauta 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.

4. 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 imagenológicos y microbiológicos, directos (directo, cultivo) e indirectos (dosificación de galactomanano detectado en suero > 0,5).

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 (teniendo 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 g/l 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 dos 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 i.v., 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 mg/dL sugerimos anfotericina B liposomal 3 mg/kg i.v. día.

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 probable: replicación CMV en sangre periférica sumada a dos de los siguientes: fiebre con temperatura mayor a 38°C (al menos 48 h), astenia nueva o que aumenta entidad, fatiga que aumenta entidad, leucopenia, trombocitopenia.

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

Los pacientes trasplantados hepáticos de riesgo intermedio (R+) deben ser monitorizados virológicamente para detectar la infección por CMV.

Monitorización con Carga viral CMV.

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

Monitorización virológica para realizar (Estrategia anticipada)

- * No existe un valor umbral tajante a partir del cual indicar tratamiento.

1. 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 afectado 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:

- *Carga viral:* 1500 UI/ml.

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

- *Carga viral:* 1500 UI/ml.

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. En algunos pacientes se podrá intentar disminuir la inmunosupresión antes de iniciar el tratamiento antiviral.

2. 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.



3. 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 o carga viral.

• PROFILAXIS SELECTIVA

Criterios de inclusión:

- * Todo paciente trasplantado que reciba tratamiento con inmunoglobulinas anti-timocíticas.

• TRATAMIENTO ANTICIPADO

Criterios de inclusión:

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

4. 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 carga viral pautadas para estrategia anticipada.

Situaciones especiales en pacientes D+/R: uso timoglobulina, la profilaxis se prolongará hasta un máximo de 6 meses postrasplante. D+/R-.

Posteriormente carga viral 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 carga viral 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 o cargas virales quincenales hasta el sexto mes y mensuales hasta el año.

5. Terapia anticipada

En receptores positivos (R+), el tratamiento anticipado con ganciclovir i.v. o valganciclovir vía oral constituye 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 un mínimo de dos semanas.

Recomendación

En R+, valganciclovir 900 mg v.o. c/ 12 hs. Monitorizar con cargas virales semanales. Mantener tratamiento hasta obtener dos cargas virales consecutivas negativas. Mínimo de 14 días de tratamiento. Continuar con monitorización con cargas virales pautadas para estrategia anticipada.

Alternativa: ganciclovir 5 mg /kg i.v. c/ 12 hs.

6. Tratamiento de enfermedad por CMV

Recomendación

Para las formas graves el tratamiento con ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas; en formas leves a moderadas de elección valganciclovir 900 mg v.o. cada 12 horas; mínimo 2 a 3 semanas.

Monitorización: carga viral semanal.

Finalización: mantener tratamiento hasta tener dos cargas virales negativas consecutivas.

7. Contraindicaciones relativas y absolutas para tratamiento con ganciclovir y valganciclovir

- Reacción adversa severa previa a ganciclovir o valganciclovir.
- Pacientes con niveles de neutrófilos menores a 500/mm³, Hg menor a 8 g/dL, plaquetas menores a 25.000, previo al inicio del tratamiento.
- Insuficiencia renal con *clearance* de creatinina (Cl Cr) menor a 10 ml/min.
- Embarazo.

8. Profilaxis secundaria

En pacientes de alto riesgo de recidiva:

- Infección primaria de CMV.
- Uso de timoglobulina.
- 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: timoglobulina: 6 meses. Control posterior carga viral
	Ac antitímocíticos (Profilaxis selectiva)	Elección: GCV 5 mg/kg i.v. d. Alternativa: VGC 900 mg v.o. d.	3 meses. Control posterior con carga viral
	D+/R+; D-/R+ (Estrategia anticipada)	- Control con carga viral	- 1 al 3 ^{er} mes c/ 7 d - hasta el 6 ^{to} mes c/ 15 d - hasta el año c/ 30 d
		- Si carga viral positiva CV > 1500 UI/ml Elección: GCV 5 mg/kg c/12 h Alternativa: VGC 900 mg v.o. c/12 h.	- Monitorizar con carga viral semanal. - Mantener tratamiento hasta tener carga viral negativa en dos semanas consecutivas. - Mínimo de tratamiento 14 días

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



9. Dosis recomendada de ganciclovir valganciclovir (incluido tratamiento y profilaxis) ajustado a clearance renal

Ganciclovir i.v.

Clearance creatinina (ml/min)	Dosis tratamiento	Dosis profilaxis
>70	5 mg/kg i.v. cada 12 horas	5 mg/kg i.v. cada 24 horas
50-69	2,5 mg/kg i.v. cada 12 horas	2,5 mg/kg i.v. cada 24 horas
25-49	2,5 mg/kg i.v. cada 24 horas	1,25 mg/kg i.v. cada 24 horas
10-24	1,25 mg/kg i.v. cada 24 horas	0,625 mg/kg i.v. cada 24 horas
<10	1,25 mg/kg i.v. 3 veces por semana después de la hemodiálisis	0,625 mg/kg i.v. 3 veces por semana luego de la hemodiálisis

Valganciclovir v.o.

Clearance creatinina (ml/min)	Dosis tratamiento	Dosis profilaxis
>60	900 mg v.o. cada 12 horas	900 mg v.o. cada 24 horas
40-59	450 mg v.o. cada 12 horas	450 mg v.o. cada 24 horas
25-39	450 mg v.o. cada 24 horas	450 mg v.o. cada 48 horas
10-24	450 mg v.o. cada 48 horas	250 mg v.o. 2 veces por semana
<10	200 mg v.o. 3 veces por semana después de la hemodiálisis	300 mg v.o. por semana 3 veces por semana luego de la hemodiálisis



Profilaxis VHS y VVZ

La importancia de efectuar una profilaxis frente a VHS está justificada en evitar las complicaciones graves (encefalitis, hepatitis). Estas complicaciones determinan hasta un 50% de mortalidad.

Desde el año 2015 hemos presentado 15 pacientes (17 casos) con episodios de VHS y/o VVZ, con una incidencia acumulada del 28%. El status serológico de estos 15 pacientes frente a VHS fue reactivo en 14 de 15 pacientes y frente a VVZ fue reactivo en 15 de 15 pacientes. Las presentaciones clínicas correspondieron a afectación mucocutánea, orofaríngea, y genital. No se presentaron complicaciones graves hasta la fecha. El 100% de los casos correspondieron a reactivación tanto de VHS como de VVZ.

Recomendación

Todo receptor que no reciba profilaxis con GCV o VGC tiene indicación de profilaxis antiviral con Valaciclovir 500 mg vo cada 12 horas, desde que el paciente retome la vía oral luego del trasplante hepático y durante el primer mes pos trasplante hepático.

Indicación	Antiviral (Dosis)	Duración	Momento administración
Todo receptor de Trasplante Hepático que no reciba profilaxis con GCV o VGC	Valaciclovir 500 mg cada 12 horas	30 días	Desde que el paciente retome la vía oral luego del trasplante



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. Samanta P, Singh N. Complications of invasive mycoses in organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Oct 3. [Epub ahead of print].
22. Grossi AP. Clinical Aspects of Invasive Candidiasis in Solid Organ Transplant Recipients. *Drugs* 2009; 69(1): 15-20
23. Gavalda J, et al. ESCIMD Study Group for infections in Compromised Hosts. Infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Sep;20 Suppl 7:27-48. doi: 10.1111/1469-0691.12660.
24. Balogh J, Burroughs G, Boktour M, Patel S, Saharia A, Ochoa RA, et al. Efficacy and cost-effectiveness of voriconazole prophylaxis for prevention of invasive aspergillosis in high-risk liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2016 ;22(2):163-70.
25. Eschenauer GA, Kwak EJ, Humar A, Potoski BA, Clarke LG, Shields RK et al. Targeted versus universal antifungal prophylaxis among liver transplant recipients. *Am J reasplant*, 2015;15(1):180-9.
26. 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.
27. 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.
28. 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
29. Lilleri D, et al. Multicenter quality control study for human cytomegalovirus DNAemia quantification. *New Microbiol* 2009; 32: 245



30. Prevención de la Infección en los programas de trasplante de órgano sólido. Hospital Universitario 12 de octubre. Año 2010. Madrid. España
31. 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.
32. 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
33. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 24–40
34. J.M. Aguado et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(2):57-62
35. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 24–40
36. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Ha YE, Sinn DH et al. Oral Valganciclovir as a Preemptive Treatment for Cytomegalovirus (CMV) Infection in CMV-Seropositive Liver Transplant Recipients. *PLoS One*.2015; 10(5):e0123554. doi: 10.1371
37. Kotton CN.CMV immunodiagnostics: Getting closer to personalized cmv prevention? *Liver Transpl* 2015 Oct 7. doi: 10.1002/lt.24355. [Epub ahead of print]
38. Mengelle C, Rstaing L, EłWeclawiak H, Rossignol C, Kamar N, Izopet J. Prophylaxis versus pre-emptive treatment for prevention of cytomegalovirus infection in CMV-seropositive orthotopic liver-transplant recipients. *J Med Virol*. 2015;87(5):836-44
39. Torres-Cisneros, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev*. 2016 Jul;30(3):119-43. doi: 10.1016/j.trre.2016.04.001. Epub 2016 Apr 29.
40. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*. 2015;70 (7):515-523
41. Prieto J, Medina JC. Encuesta Latinoamericana sobre Diagnóstico de hepatitis por Citomegalovirus en pacientes receptores de trasplante hepático. XXII Congreso Latinoamericano y del Caribe de Trasplante – STALYC. Montevideo. 2017
http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/antibiotic_guidelines.pdf. 2015-2016
42. Xin W, Hui Y, Xiaodong Z, Xiangli C, Shihui W, Lihong L. Effectiveness of Valganciclovir 900mg Versus 450mg for Cytomegalovirus Prophylaxis in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(0):168-183
43. Kalil AC, Mindru C, Florescu DF. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis.*Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):313-21.
44. Heldenbrand S, Li C, Cross RP, De Piero KA, Dick TB, Ferguson K, et al. Multicenter evaluation of efficacy and safety of low-dose versus high-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in donor and recipient positive (D+/R+) renal transplant recipients *Transpl Infect Dis* 2016;18(6):904-912
45. Wilck MB, Zuckerman RA. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 55–66
46. Macesic N, Abbott IJ, Kaye M, Druce J, Glanville AR, Gow PJ, et al. Herpes simplex virus-2 transmission following solid organ transplantation: Donor-derived infection and transplantation from prior organ recipients. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:e12739
47. Carratalà J, Montejo M, Perez-Romero P. Infections caused by herpes viruses other than cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:63-69



MODIFICACIONES

VERSIÓN	FECHA	MODIFICA- CIÓN	AUTORIZADO P/
4	16.11.17		

CUADRO DE REGISTRO Y RESPONSABILIDAD

REALIZA: CÁTEDRA DE ENF. INFECCIOSAS, UdelaR

Dr. PhD. Julio César Medina

Infectólogo del Programa de Trasplante Hepático

(Unidad Bi-Institucional)

Profesor, Cátedra de Enfermedades Infecciosas (UdelaR)

Dra. Jimena Prieto

Infectóloga del Programa de Trasplante Hepático

Estudiante de Magister PROINBIO

Firma:

Fecha: 16.11.17

REVIS: SERVICIO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Eq. Cap. (M) Solange Gerona

Firma:

Fecha: 16.11.17

APRUEBA: SERVICIO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Eq. Cap. (M) Solange Gerona

Firma:

Fecha: 16.11.17

16 noviembre 2017



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina