

TRASPLANTE HEPÁTICO. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

M de la Mata
E Vidal
J de la Torre

Los pacientes sometidos a trasplante de hígado deben recibir una medicación inmunosupresora, destinada a evitar el rechazo del injerto. Esta medicación puede inducir efectos secundarios graves, entre los que debe destacarse un elevado riesgo de infecciones, especialmente durante los primeros meses postrasplante. En esta etapa las infecciones son la causa más frecuente de morbimortalidad. La probabilidad de desarrollar una infección varía de un paciente a otro y según el tiempo transcurrido desde el trasplante.

Durante el primer mes la mayoría de las infecciones son bacterianas, y están relacionadas con los accesos vasculares, la herida quirúrgica, el drenaje biliar y las vías respiratorias. En algunos casos pueden estar presentes antes del trasplante o ser adquiridas a través del donante.

Entre el mes 1º y 6º hacen su aparición las infecciones por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), que pueden desequilibrar el estado de inmunosupresión y facilitar otras infecciones oportunistas (*P. carinii*, *Listeria monocytogenes* y *Aspergillus*).

A partir del sexto mes el 75% de los pacientes tienen infecciones similares a la población general, generalmente de tipo respiratorio. Alrededor de un 15% son pacientes de riesgo que han sufrido repetidos brotes de rechazo, han recibido una inmunosupresión muy agresiva, y con frecuencia se encuentran afectados por virus inmunomoduladores (CMV, VEB, VHB, VHC). Estos pacientes mantienen el riesgo de desarrollar infecciones por *Pneumocystis*, *Cryptococcus* y *Listeria*.

TIPOS DE INFECCIONES

Infecciones bacterianas. Aparecen sobre todo en los dos primeros meses. Pueden tratarse de bacteriemias, neumonías, infecciones urinarias, infecciones de la herida quirúrgica, abscesos intraabdominales e infección de catéteres centrales, que pueden aparecer sin fiebre ni leucocitosis. Su

etiología depende de la ecología bacteriana de cada centro, pero en general se describe un incremento de las infecciones por gérmenes grampositivos (estafilococos coagulasa negativos, enterococos). El diagnóstico se establece mediante el cultivo positivo de muestras biológicas o catéteres.

Infección por CMV. Se desarrolla con mayor frecuencia en torno al segundo mes. Debe distinguirse infección y enfermedad por CMV. La infección se define por la positividad de un cultivo de CMV en alguna muestra biológica (sangre, orina, exudados) o por la multiplicación de los títulos de IgG-CMV, con o sin aparición de IgM, pero sin ninguna repercusión clínica ni analítica. En la enfermedad por CMV aparecen además síntomas y cambios en los parámetros biológicos. Puede producirse un síndrome viral (fiebre, leucopenia, trombopenia) o afectación visceral (neumonitis, hepatitis, enteritis).

El riesgo de infección y enfermedad por CMV depende de la combinación del estado serológico del donante y del receptor. Cuando un receptor seronegativo recibe un órgano de donante seropositivo (infección primaria) la frecuencia de infección es del 40-60%, pero el 80-90% de estos casos desarrolla enfermedad por CMV, que además puede ser grave. Cuando el receptor es seropositivo, la probabilidad de desarrollar una infección (reactivación) es más elevada (60-80%), pero solo en el 40-60% de estos pacientes aparece enfermedad. El tratamiento con anticuerpos monoclonales incrementa el riesgo de enfermedad por CMV. En estos pacientes puede asociarse una infección fúngica.

El diagnóstico de enfermedad se establece por la presencia de un síndrome viral con cultivo positivo de sangre (detección de antígeno precoz). Como alternativa, se dispone de la determinación de la antigenemia y de la viremia por PCR (cualitativa y cuantitativa). En los casos de afectación visceral debe contarse con el cultivo positivo de una biopsia hepática (hepatitis), del tracto gastrointestinal (esofagitis, colitis) o del lavado brocoalveolar (neumonitis), además de los datos clínico analíticos propios de la afectación de estos órganos o sistemas.

Candidiasis invasiva. Aparece con mayor frecuencia en los dos primeros meses postransplante. El diagnóstico se realiza mediante la positividad de los cultivos de sangre (candidemia), o de cualquier líquido estéril. El carácter invasivo se confirma en el exámen histológico de las biopsias. Debe aceptarse que el 50% de los pacientes con candidiasis invasiva no reúne estos criterios diagnósticos, lo que hace necesario elevar el índice de sospecha e instaurar con prontitud el tratamiento. La mortalidad de esta infección es próxima al 60-70%.

Aspergilosis. Es poco frecuente pero su mortalidad es virtualmente del 100%. La puerta de entrada suelen ser las vías respiratorias, senos paranasales y herida quirúrgica. Su localización más frecuente es pulmonar

y cerebral.

El diagnóstico se basa en la positividad de los cultivos y en el examen histológico de las biopsias con tinciones para hongos. Un cultivo positivo de cualquier foco tiene un gran valor diagnóstico, aún en ausencia de todo síntoma o dato de infección, justificando el inicio del tratamiento.

Infección por virus de Epstein-Barr. Afecta a dos tercios de los pacientes seronegativos y un tercio de los seropositivos. Puede causar fiebre y un síndrome mononuclear. Es el agente etiológico relacionado con la mayoría de los síndromes linfoproliferativos postrasplante. El diagnóstico es serológico.

Infección por *Pneumocystis carinii*. Causa afectación pulmonar, generalmente bilateral, que se manifiesta por disnea de esfuerzo o de reposo. Los pacientes tienen hipoxemia y en la radiografía de tórax suele encontrarse un infiltrado intersticial bilateral. Si el proceso progresa se produce una insuficiencia respiratoria grave. El diagnóstico se realiza detectando el *P. carinii* en las muestras de lavado broncoalveolar o en la biopsia transbronquial.

Nocardiosis. Esta infección se produce en receptores muy inmunosuprimidos. Su puerta de entrada es siempre una neumonía, que incluso puede pasar desapercibida. Es frecuente su diseminación con desarrollo de abscesos en cerebro y tejido celular subcutáneo. El diagnóstico se realiza mediante el examen microscópico de los aspirados de estas lesiones.

ESTUDIOS PRETRASPLANTE

Durante la evaluación pretrasplante debe descartarse cualquier tipo de infección, fundamentalmente bacteriana, a la que son muy susceptibles los pacientes con cirrosis hepática. En la historia clínica deben revisarse todos los antecedentes de enfermedades infecciosas y de exposiciones (animales, viajes, parenterales). Es muy importante interrogar sobre posibles alergias a antibióticos. La sepsis es una contraindicación absoluta para el trasplante.

En el estudio de los receptores se incluye como rutina, urocultivo, cultivo de líquido ascítico, baciloscopia de esputo y orina, serología de los virus de la hepatitis B, C, y D, del CMV, VEB, herpes simple y varicela zoster, toxoplasma y VIH. Se suele incluir también serología de lues. Asimismo se realiza una intradermoreacción de Mantoux, y una radiografía de tórax y de senos paranasales. En los pacientes con hepatitis fulminante se inicia profilaxis de las infecciones bacterianas con una cefalosporina de tercera generación, siendo discutida en estos casos la eficacia de la profilaxis antifúngica. Es también importante mejorar en lo posible el estado de nutrición.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Profilaxis preoperatoria

Existen dos modalidades: una universal, aplicada a todos los pacientes y destinada a evitar infecciones frecuentes. La medicación administrada debe ser bien tolerada y eficaz. Es el caso de la profilaxis antibacteriana perioperatoria o de la descontaminación intestinal selectiva. Otra estrategia es la llamada terapia anticipada, en la que se selecciona una población por la positividad de un marcador de infección, para intervenir en un periodo subclínico de la infección. Se propone esta estrategia para el tratamiento de la infección por CMV.

Descontaminación intestinal selectiva. Su objetivo es descontaminar el tubo digestivo de bacilos gramnegativos y de candidas. Consiste en la administración oral de 400 mg al día de norfloxacin y de 10cc (1 millón de unidades) de nistatina. Se aplica cuando el paciente es incluido en la lista de espera y se mantiene durante el primer mes postrasplante. Es bien tolerada. Su eficacia, sin embargo, no está universalmente aceptada. Por otra parte, debido a los tiempos prolongados en lista de espera, pueden desarrollarse resistencias a esta quinolona, que comienzan a ser preocupantes.

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.** La eliminación de los portadores nasales de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina es una medida eficaz para el control de las epidemias nosocomiales por este microorganismo.

Se aconseja realizar cultivo de frotis nasal a donante y receptor y, en caso de ser positivo, realizar tratamiento con mupirocina, 1 aplicación tópica cada 12 horas en ambas fosas nasales, durante una semana.

Profilaxis antibacteriana perioperatoria

Se admite su necesidad, pero el régimen debe ser variable según la ecología bacteriana de cada centro. Debe comenzar en el periodo intraoperatorio y un modelo de pauta puede ser el siguiente: administración en la inducción anestésica de amoxicilina-clavulánico (2g/iv) y ceftazidima (2g/iv), repitiendo la dosis si se prolonga la cirugía más de 4 horas. Durante las primeras 48 horas postrasplante se continúa con estos mismos antibióticos a dosis para la ceftazidima de 1 gr iv cada 6 horas y para la amoxicilina clavulánico de 1gr iv cada 8 horas. En caso de pacientes con alto riesgo de infección puede prolongarse esta pauta durante 5 días. Si los pacientes tienen alergia a la penicilina se utilizará en la intervención quirúrgica aztreonam 1g iv y clindamicina 1,2 g iv. Se continuará después con 500 mg iv cada 8 horas de aztreonam y 600 mg iv cada 8 horas de clindamicina durante 48

horas.

Profilaxis postoperatoria

Fúngica. Deberá plantearse de modo diferente según se trate de pacientes de bajo o de alto riesgo. En los primeros se administrará nistatina por vía oral o sonda nasogástrica a dosis de 1.000.000 u cada 8 horas hasta el alta hospitalaria del paciente, reintroduciéndola en caso de reintervenciones, y de tratamiento del rechazo o con antibióticos de amplio espectro. Puede prolongarse hasta los tres primeros meses en los pacientes diabéticos. No hay una pauta de implantación generalizada para los pacientes de alto riesgo, entre los que figuran aquellos trasplantados por hepatitis fulminante, los que requieren tiempos de cirugía prolongados o transfusiones de hemoderivados abundantes, los que precisan trasplante o reintervenciones, aquellos en los que se prolonga el tiempo de ventilación mecánica o precisan reintubación, y los que tienen infecciones graves por bacterias o herpes virus. Puede elegirse entre fluconazol a dosis de 100 mg al día durante un mes y siempre que se mantenga el factor de riesgo, o una pauta de anfotericina liposomal, administrada en dosis de 1.5 mg/Kg/día a intervalos variables durante el primer mes. El hallazgo de un cultivo positivo para un hongo filamentoso/*Aspergillus* sp obliga a intensificar los métodos diagnósticos para establecer si se trata de una colonización o de enfermedad invasiva. Entretanto es aconsejable comenzar una pauta de profilaxis con anfotericina liposomal. Si el paciente es de alto riesgo debe comenzar tratamiento con este fármaco a dosis de 1.5-3 mg/Kg/día hasta que se realicen todas las exploraciones necesarias y se resuelvan las dudas diagnósticas.

Citomegalovirus. Deben distinguirse tres grupos de riesgo dependiendo del estado serológico del donante y receptor:

1) Pacientes de alto riesgo (D+/R-): Son los receptores negativos para CMV de un donante seropositivo. En estos casos debe realizarse profilaxis universal con ganciclovir oral, 1 g cada 8 horas, durante 3 meses. Durante este periodo se realizarán PCR de CMV semanales.

2) Pacientes de riesgo intermedio (D+/R+ y D-/R+): Son los receptores seropositivos de un donante positivo o negativo para los Ac IgG-CMV. En estos casos se aconseja una monitorización de la viremia mediante PCR a partir del día 15^º. Aunque no hay pautas uniformemente aceptadas, puede recomendarse el tratamiento con ganciclovir si la PCR es positiva en plasma durante dos semanas consecutivas, aunque el paciente esté asintomático (terapia anticipada). Se administrará ganciclovir oral 1 g vo cada 8 horas hasta superar el 3er mes postrasplante. Como mínimo, el paciente completará un mes de tratamiento.

3) Pacientes de bajo riesgo (D-/R-): Cuando tanto el receptor como el donante son negativos no está justificada ninguna profilaxis, tan sólo

seguimiento virológico.

Ante cualquier evidencia de primoinfección (incluyendo PCR positiva repetida sin síntomas) se indica tratamiento con ganciclovir iv (5 mg/Kg/12 horas), durante un mínimo de 15 días. Posteriormente se continua como si fuera un receptor seronegativo de donante seropositivo.

Pneumocystis carinii. Existen varias pautas de eficacia similar. Una es la administración de trimetropim-sulfametoxazol (1comp forte/diario) durante seis meses postrasplante. Otra es pirimetamina-sulfadoxina (una tableta semanal) durante seis meses (esta estrategia evita también las infecciones por *Nocardia* y *Listeria*), o la pentamidina a dosis de 4 mg/Kg/iv una vez al mes. La pentamidina es el fármaco de elección en pacientes alérgicos a sulfamidas.

Virus de Epstein-Barr. Es posible que la profilaxis de CMV pueda ser eficaz para evitar también las infecciones por VEB. Lo único demostrado es que se debe disminuir la inmunosupresión en los receptores seronegativos.

Tuberculosis. La actitud más generalizada es no realizar profilaxis en todos los pacientes con Mantoux positivo, debido al riesgo de hepatotoxicidad de esta medicación. Es imprescindible, sin embargo, establecer una vigilancia muy estrecha con baciloscopias y cultivos frecuentes. En los casos en los que se demuestre una baciloscopia o cultivo positivo se iniciará tratamiento con una combinación de estreptomina, hidracida, etambutol o pirazinamida, durante 9 a 12 meses. Debe evitarse la rifampicina, además de por su hepatotoxicidad, por su efecto inductor enzimático y el grave riesgo de disminuir drásticamente los niveles de ciclosporina e inducir un rechazo.

TRATAMIENTO

Infecciones bacterianas. El tratamiento antibiótico se basará en el resultado del antibiograma, pero si no se dispone de él en un plazo razonable debe comenzarse un tratamiento empírico, variable según la ecología del centro. Una pauta puede incluir el uso de aminoglicósidos (amikacina, a dosis de 7.5mg/Kg/cada 12 horas, por vía iv o im, ajustada a función renal), asociados a piperacilina (2g/iv/4-6horas) o una cefalosporina (cef-tazidima a dosis de 1g/iv/8horas). En caso de disfunción renal se recomienda el uso de la pauta aztreonam (1-2g/iv/6-8horas) y piperacilina. La duración del tratamiento es variable, pero debe mantenerse al menos 7-10 días. Es esencial vigilar estrechamente la función renal y evitar asociaciones nefrotóxicas. Si la incidencia de infección por grampositivos es elevada esta pauta empírica puede comenzar con vancomicina a dosis de 500 mg/6 horas iv, ajustada estrictamente a la función renal o teicoplanina a dosis de 400 mg/iv cada 12 horas durante tres días, seguidos de una

dosis de 400 mg/día.

Infecciones por hongos. Cuando con el tratamiento antibiótico empírico no se obtiene respuesta en un plazo de 5 días y en caso de ausencia de cultivos positivos, debe comenzarse tratamiento antifúngico también empírico con anfotericina B liposomal a dosis de 1,5-3 mg/Kg/día, hasta un total acumulado mínimo de 2-2.5 g. La candidiasis puede tratarse con fluconazol a dosis de 400 mg /día iv durante 7-14 días. El itraconazol no se ha demostrado claramente eficaz en esta infección. Podría ser útil en su profilaxis secundaria.

El tratamiento empírico de la infección fúngica puede considerarse en las siguientes situaciones:

1) Síndrome febril persistente con cultivos bacterianos negativos (sobre todo hemocultivos), que no responde en 5 días a la antibioterapia empírica cubriendo bacterias aerobias gram positivas (*Staphylococcus aureus*, coagulasa negativo, *Enterococcus spp.*), gram negativas (*Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp.*) y bacterias anaerobias; 2) Síndrome febril con foco infeccioso (condensación pulmonar, colección abdominal, absceso hepático, pielonefritis), que no responde a la antibioterapia empírica. En este caso se recomienda un abordaje diagnóstico agresivo del posible foco para intentar obtener el diagnóstico etiológico. Ello incluye TAC y biopsia para cultivo y exámen anatomopatológico; 3) Desarrollo de un infarto/hemorragia cerebral en el curso de un cuadro febril, sobre todo si existe condensación pulmonar.

Infecciones por CMV. El tratamiento de elección es el ganciclovir a dosis de 5mg /kg/12 horas iv durante 14-21 días. Debe ajustarse a la función renal, que debe ser monitorizada. En caso de neutropenia puede utilizarse factor estimulante de las colonias de granulocitos. La respuesta del tratamiento suele ser buena en general. Como alternativa al ganciclovir se dispone de foscarnet, pero la experiencia con este fármaco es más reducida y es nefrotóxico. En todos los pacientes debe reducirse en lo posible la inmunosupresión.

Infecciones por herpes. Las infecciones por herpes simple se tratan con aciclovir a dosis de 5mg/Kg/8 horas, durante 7 días. El herpes zoster no diseminado se trata igualmente con aciclovir a dosis de 10mg/Kg/8 horas, durante 7-14 días. Debe monitorizarse la función renal para ajustar las dosis.

Infecciones por *Pneumocystis carinii*. El tratamiento de elección es el trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 20 mg/Kg/día iv, repartidos en tres tomas, durante 21 días. En alérgicos a sulfamidas puede usarse pentamidina a dosis de 4mg/Kg/día durante 21 días.

Nocardiosis. El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfameto-

xazol (50 mg /Kg /día), en dos tomas, durante un tiempo muy prolongado, que según la tolerancia puede ser de 6 a 12 meses. Se puede añadir ceftriaxona 2 gr/iv cada 12 horas durante las primeras semanas de tratamiento.

Enfermedad linfoproliferativa (ELP). Los pacientes con infección por el virus Epstein-Barr (son de alto riesgo los niños seronegativos para este virus que reciben un donante seropositivo) tienen una mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad. Aumentan también este riesgo la enfermedad por CMV en receptores con una primoinfección por VEB y las situaciones de inmunosupresión intensiva.

Para el diagnóstico es esencial la obtención de biopsia para examen histológico y PCR de la lesión u órgano afecto, aunque el análisis citológico de la orina, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo, pueden ser de utilidad.

Como ya se ha indicado no existe una profilaxis con eficacia reconocida para esta enfermedad, pero se recomienda una profilaxis agresiva de la enfermedad por CMV. En líneas generales se recomienda identificar a los pacientes de alto riesgo(D+/R- para VEB) y establecer un alto índice de sospecha ante un cuadro clínico compatible. Es muy importante diferenciar precozmente la ELP del rechazo en el contexto de disfunción del injerto, sobre todo en pacientes de alto riesgo. En estos pacientes debe programarse una vigilancia de la carga viral y PCR cualitativa de VEB en sangre periférica y en las biopsias del injerto. En cuanto a las opciones de tratamiento la medida más importante es reducir la inmunosupresión.

Vacunación en pacientes trasplantados

Tabla de vacunaciones indicadas en cada período

Lista de espera

- **Polio parenteral (VPI)**
según calendario de vacunaciones.
- **Sarampión-Rubeola-Parotiditis**
según calendario de vacunaciones. La vacuna simple de sarampión puede adelantarse a los 9 meses.
- **DTP** (2,4,6,15 meses), **TP** (6 años), **TP** (14 años y recuerdo cada 10 años o por indicación médica).
- **Haemophilus influenzae (Hib)**
según calendario de vacunaciones; a todos los pacientes no vacunados.
- **Hepatitis B**, según calendario de vacunaciones, y a todos los pacientes sin inmunidad.
- **Gripe**, anual a principios de otoño.
- **Neumococo**, en no vacunados o vacunados hace más de 3 años.
- **Varicela** (pacientes seronegativos). Esperar 1 mes para trasplantar.
- **Hepatitis A**. completar vacunación.

Postrasplante

- **Polio parenteral (VPI)**
según calendario de vacunaciones.
- **No administrar Sarampión-Rubeola-Parotiditis**
- **DTP** (2,4,6,15 meses), **TP** (6 años), **TP** (14 años y recuerdo cada 10 años o por indicación médica).
- **Haemophilus influenzae (Hib)** según calendario de vacunaciones; a todos los pacientes no vacunados en lista de espera
- **Hepatitis B**. según calendario de vacunaciones; pacientes sin inmunidad no vacunados en lista de espera.
- **Gripe**, anual a principios de otoño.
- **Neumococo** en no vacunados o vacunados hace más de tres años.
- **Varicela**
- **Hepatitis A**. completar vacunación.

RESUMEN

- Las complicaciones infecciosas son la causa más frecuente de morbimortalidad en el paciente trasplantado de hígado.
- La mayoría de las infecciones aparecen en las primeras semanas postrasplante, pero este riesgo, en menor intensidad, persiste a medio y largo plazo en el paciente inmunosuprimido.
- Un paciente de alto riesgo, una cirugía complicada y una inmunosupresión excesiva son los factores que más contribuyen a su desarrollo.
- El diagnóstico debe ser muy rápido; hay que recurrir a todos los procedimientos diagnósticos necesarios, aunque sean invasivos, y evitar retrasos en el inicio del tratamiento, usando empíricamente diferentes combinaciones de antibióticos o antifúngicos.
- Aunque en ocasiones están justificados los tratamientos empíricos, deben ser los resultados de los cultivos los que determinen la elección del fármaco empleado.

BIBLIOGRAFÍA

Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-1751.

Lumbreras C. Complicaciones infecciosas. En: *Trasplante hepático*. Ed: J. Berenguer, P. Parrilla. Elba SA, Madrid 1999, pp 261-271.

Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. En Rubin RH, Young LS (Ed): *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York, Plenum Medical Book Co, 3rd 1994, pp 629-705.

Torre-Cisneros J, de la Mata M, Pozo JC et al. Randomized trial of weekly sulfadoxine/pyrimethamine vs daily low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1999;29:771-774.

Torre-Cisneros J, de la Mata M, Rufián S et al. Importance of surveillance mycobacterial cultures after liver transplantation. *Transplantation* 1995;60:1054-1055.